

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	4
Список сокращений и условных обозначений	5
1. Общие вопросы: конституция и типы конституции. Диатезы и их диагностика	6
2. Иммунодиатезы	37
2.1. Лимфатический диатез	37
3. Клинико-патогенетические варианты лимфатизма у детей.	56
3.1. Наследственные и внешнесредовые факторы в формировании вариантов лимфатизма	56
3.2. Механизмы формирования лимфатизма	59
4. Дисметаболические диатезы у детей	77
4.1. Экссудативно-катаральный диатез	78
4.2. Мочекислый диатез	86
4.3. Фибропластический диатез	111
Заключение	119
Контрольные тестовые задания	120
Литература	122

2. ИММУНОДИАТЕЗЫ

Термином «иммунодиатезы» обозначают предрасположенность детей к иммунопатологическим реакциям, которая до определенного возраста может оставаться скрытой. Иными словами, *иммунодиатезы представляют собой разнородную группу состояний предрасположенности к возникновению заболеваний, в генезе которых первостепенное значение имеют изменения иммунологической реактивности.*

Обратимся к одному из наиболее ярких представителей группы иммунодиатезов у детей раннего возраста, которым является ЛД.

2.1. ЛИМФАТИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ

Общие положения

Понятие о ЛД известно с давних времен. Ближе к нынешнему времени достаточно полное его описание приведено в учебнике «Болезни грудного возраста» доктора А. Lesage (1913), предназначенном для врачей и студентов, в котором изложено понятие простого, интенсивного и зараженного (золотухой) лимфатизма. Простой лимфатизм в данном труде характеризуется чрезмерным развитием и чрезмерной ранимостью лимфатической системы, особенно лимфатических желез, как «своеобразное наследственное и присущее известным семьям состояние, симптомы которого все резче выступают к концу первого года жизни ребенка». Под интенсивным лимфатизмом понимался описанный ранее Paltauf (1889) *status lymphaticus*.

К настоящему времени *под ЛД понимают такие конституционально обусловленные, врожденные или приобретенные морфофункциональные особенности нейроэндокринной, лимфатической систем организма и его иммунологической реактивности, которые приводят к снижению адаптационных возможностей к неблагоприят-*

ным воздействиям, предрасполагают к тяжелому или хроническому течению воспалительных заболеваний и иммунопатологическим реакциям.

Готовность организма детей с ЛД к иммунопатологическим реакциям II (комплементарно-цитолитические), III (иммунокомплексные) или IV (замедленного типа реакции) типов определяет предрасположенность к аллергическим (неатопическим) заболеваниям и туберкулезу.

Показан полигенный тип наследования ЛД, который проявляется в раннем детстве. Однако не исключена возможность влияния вирусов или воздействия других экопатогенных факторов на развивающуюся иммунную систему (подавление генов иммунного переключения в критические периоды ее становления). Допускают гетерогенность ЛД по своей природе.

Различают конституциональный (то есть мультифакториальный) лимфатизм — ЛД и другие клинко-патогенетические варианты, включая акцелерационный и алиментарный лимфатизм.

Акцелерационный лимфатизм характеризуется наследственно детерминированными, врожденными, а иногда и приобретенными пролиферативными процессами в лимфоидной ткани, которые возникают при ее стимуляции «ростовыми» гормонами, обуславливая нарушения в иммунофагоцитарной системе и предрасположенность к эндокринопатиям, лейкозной трансформации и опухолевой прогрессии.

Алиментарный лимфатизм отличается конституционально обусловленной, врожденной или (чаще) приобретенной активацией лимфоидного аппарата в сочетании с неполноценностью местного (кишечного) иммунитета, которая возникает при форсированной белковой нагрузке, обуславливая нарушения в иммунофагоцитарной системе и предрасположенность к эндокринно-обменным, сердечно-сосудистым и желудочно-кишечным заболеваниям.

Независимо от клинко-патогенетического варианта лимфатизма во всех ситуациях речь идет о ЛД, так как все его разновидности связаны с реакциями незрелой лимфатической системы на разные экзогенные воздействия.

В соответствии с группировкой наследственного предрасположения ЛД относят в группу иммунотопических диатезов, то есть своеобразных иммунопатий с характерными патогенетическими маркерами. Вместе с тем ЛД рассматривают и как дисметаболизм, поскольку биохимическим механизмом данной конституции считают нарушение обмена в системе циклических нуклеотидов, регулирующих многие функции клетки, в том числе синтез Ig, образование и выброс медиаторов аллергии, пролиферацию клеток.

ЛД встречается у 3,6–6,8% дошкольников. Его признаки можно обнаружить у 10–13% детей раннего возраста и 19,1% детей первого года жизни. Данные сведения позволяют говорить о неоднородности детского контингента по функциональным характеристикам лимфоцитов, что дает основание предположить существование конституционального функционального лимфатизма. Примером наследственной предрасположенности к функциональному лимфатизму можно считать лимфопролиферативную болезнь Дункана, которая связана с развитием иммунодефицитного состояния у мальчиков, перенесших инфекционный мононуклеоз при встрече с вирусом Эпштейна–Барр. У детей еще до контакта с вирусом определяются активация Т-супрессорных лимфоцитов и вторичное подавление синтеза Ig В-лимфоцитами.

Функциональный дисбаланс лимфатической и фагоцитарной систем обуславливает регистрацию в крови детей с ЛД циркулирующих иммунных комплексов вследствие либо усиленной хелперной, либо ослабленной супрессорной активности Т-лимфоцитов и недостаточной супрессией, осуществляемой моноцитами. Циркулирующие иммунные комплексы обнаруживают у 4% условно здоровых детей, что может служить обоснованием существования конституционального лимфатизма с возможной реализацией заболевания при действии неблагоприятных факторов внешней среды.

Патогенез

В качестве причинных факторов, воздействующих на нейроэндокринную и лимфатическую системы в пре-, интра- и постнатальном периодах развития ребенка, которые способны вызывать

те или иные нарушения их функции, могут выступать: физические воздействия на плод, токи ультравысокой частоты, рентгеновское облучение, ацетон, алкоголь, гипоксия, вирусно-бактериальные, токсико-инфекционные, аллергические, аутоиммунные, эндокринные, неврологические поражения и стрессовые воздействия. Для детей с ЛД стрессовыми могут быть ятрогенные воздействия: хирургические вмешательства, наркоз, внутривенные инфузии, холодовые процедуры и др.

Рассматривая механизмы развития нарушений у детей с ЛД, следует отметить, что таким детям свойственна слабость процессов внутреннего торможения при преобладающем внешнем, дисрегуляция в вегетативном отделе нервной системы.

В патогенезе нарушенного адаптационного синдрома у детей с ЛД можно выделить ряд звеньев.

Во-первых, действие причинных (стрессовых) агентов приводит к нарушению регуляторной функции центральной нервной системы, снижению возбудимости симпатического отдела вегетативной нервной системы и недостаточному поступлению в кровь катехоламинов. Вследствие этого значительно уменьшается стимуляция гипоталамических центров, что влечет за собой дисфункцию желез внутренней секреции. Прежде всего нарушается функциональная активность гипофиза. В результате этого увеличивается синтез соматотропного гормона (СТГ), стимулирующего ростовые процессы. Наиболее высокий уровень этого гормона у детей с ЛД отмечается в первом полугодии жизни с постепенным снижением к 2–3 годам. Характерны значительные индивидуальные колебания уровня СТГ — от 0,2 до 14 нг/мл. Отсюда становятся понятными высокая масса тела детей с ЛД при рождении и высокие темпы прибавки массы в последующие месяцы жизни. Данным обстоятельством можно объяснить и диспропорцию телосложения детей с относительно длинными по отношению к туловищу конечностями, так как СТГ стимулирует рост преимущественно их дистальных отделов.

С другой стороны, понижается адренокортикотропная функция гипофиза (индивидуальные колебания уровня адренокортикотропного гормона от 1,25 до 80,11 нг/мл), что закономерно

приводит к снижению биологической активности коры надпочечников, уменьшению продукции глюкокортикоидных гормонов с вытекающими отсюда расстройствами водно-минерального обмена, вазомоторного тонуса. Низкая секреция глюкокортикоидов понижает возбудимость головного мозга и симпатических нервов, замыкая порочный круг.

Следует отметить, что «недостаточность» надпочечников при ЛД преходяща и под влиянием лечения глюкокортикоидами или самопроизвольно, по мере созревания ребенка, исчезает.

Вторым важным звеном полома в патогенезе ЛД следует считать нарушения в тимико-лимфатической системе, возникающие вследствие дисбаланса гипофизарно-адреналовой регуляции. Недостаточность этой системы способствует «растормаживанию» лимфоидных органов. Еще в ранних исследованиях Selye установлена взаимосвязь между иммунной и эндокринной системами организма. Так, в экспериментальных работах на животных Selye и его последователей показано, что удаление надпочечников ведет к гиперплазии лимфоидной ткани, а гормоны коры надпочечников обладают лимфотическими свойствами и тормозят иммунный ответ.

Нарушения в системе желез внутренней секреции и прежде всего недостаточная продукция корой надпочечников глюкокортикоидов задерживают акцидентальную инволюцию вилочковой железы, приводят к гиперплазии лимфоидной ткани (лимфопролиферативный синдром), изменению иммунокомпетентности клеток, снижению естественной толерантности с возможным развитием в последующем хронических заболеваний. С циркулирующими иммунными комплексами связан так называемый аллергический компонент заболеваний в виде артралгий, артритов, васкулитов, кардитов.

В завершение обзора патогенетических механизмов ЛД подчеркнем, что взаимоотношения вилочковой железы и надпочечников в раннем постнатальном периоде формируют программу регуляции функциональной активности лимфоидной ткани. При этом такие взаимоотношения находятся под генетическим контролем, а данный механизм является существенным в развитии этого диатеза.

Клинические маркеры и диагностика

В генеалогическом анамнезе детей с ЛД отмечают аллергические (в том числе инфекционно-аллергические) заболевания — артриты, кардиты, инфекционно-аллергическая бронхиальная астма и др.; наличие эндокринно-обменных болезней родственников — сахарного диабета, ожирения, тиреотоксикоза; реже — заболевания пищеварительной и сердечно-сосудистой систем. Нередко у родителей ребенка регистрируют хронический тонзиллит или гиперплазию лимфоидного глоточного кольца.

При сборе анамнеза у детей с ЛД обращают внимание на неблагоприятные условия антенатального периода развития. У половины матерей этих детей отягощен акушерский анамнез. Более 2/3 детей рождаются в состоянии асфиксии. Как правило, эти дети поздно прикладываются к груди и 79% из них находятся на раннем смешанном или искусственном вскармливании.

Детям с ЛД свойственен высокий инфекционный индекс: в неонатальном периоде у них отмечают затянувшуюся конъюнкционную желтуху и гнойно-воспалительные заболевания, а в постнеонатальном — дисбактериоз, энтероколиты, пневмонии, повторные фаринготрахеиты, бронхиты. Уже с 2-месячного возраста у детей с ЛД выявляют ангины. В группе часто болеющих рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы треть составляют дети с ЛД. У 1/3 детей рано формируются очаги хронической инфекции в лор-органах.

В отличие от других диатезов, при ЛД имеются признаки, легко выявляемые в процессе обычного клинического осмотра, а также те, определение которых возможно с помощью доступных лабораторных методов исследования.

Клинические признаки ЛД четко определяются уже с месячного возраста. Дети отличаются высокими массо-ростовыми показателями при рождении. Средняя прибавка массы в последующие месяцы жизни также превышает возрастную норму, особенно в первые 9 мес: типична неравномерность ежемесячной прибавки массы с колебаниями от 700 до 1200 г и более.

С первых месяцев жизни характерен **внешний вид** детей: избыточная полнота, некоторая пастозность тканей, бледность

кожи, снижение тургора тканей, сочетающиеся с гиподинамией, задержкой статических функций и эмоциональной вялостью. У детей определяются грубые черты лица, диспропорция телосложения — короткие шея и туловище и сравнительно длинные конечности, особенно предплечья, голени, кисти и стопы.

Одним из наиболее характерных проявлений ЛД следует считать **лимфопролиферативный синдром**, характеризующийся увеличением групп и размеров лимфатических узлов, аденоидной ткани, небных миндалин, гиперплазией фолликулов языка, разрастанием лимфоидной ткани на стенке глотки, поверхности надгортанника. У двух третей детей выявляют умеренное увеличение паренхиматозных органов (печень, селезенка). Важным признаком является тимомегалия разной степени выраженности. Увеличение вилочковой железы у новорожденных проявляется шумным дыханием, кашлем, не связанным с заболеваниями. При обследовании новорожденного во время плача с запрокинутой головой можно пропальпировать вилочковую железу в яремной ямке в виде образования тестовидной консистенции. При перкуссии у них отмечают уширение сердечно-сосудистого пучка. Нужно отметить, что у части детей с тимомегалией вскоре после рождения могут быть обнаружены легкие симптомы соледефицитной надпочечниковой недостаточности: рвота, срыгивания, беспричинный жидкий стул, вздутие кишечника, коллапсы. После введения солевых растворов эти проявления уменьшаются, однако носят ремитирующий характер.

В первом полугодии жизни (2–7 мес) родители обращают внимание на появление у грудных детей срыгиваний, рвоты «фонтаном», плохого аппетита, диспепсических явлений; в более старшем возрасте — болей в животе. Симптомы, как правило, появляются с введением ребенку новой пищи.

Кроме того, часть жалоб связана со сдавлением органов увеличенной вилочковой железой. Это и беспричинный кашель, иногда коклюшеподобный, шумное дыхание, усиливающееся при возбуждении, плаче, испуге, чаще в горизонтальном положении при укладывании ребенка спать. Такое состояние обозначают как «тимическая астма». У ребенка без предвестников возникает или усиливается свистящее дыхание с затруднением как вдоха,

так и выдоха. Появляются все признаки кислородной недостаточности: бледность кожи, цианоз носогубного треугольника и орбитальный, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Аускультация легких выявляет жесткое дыхание при отсутствии хрипов. Данное состояние, которое условно можно назвать «синдромом шумного дыхания», не снимается бронхолитиками. Приступ прекращается так же внезапно, как и начинается.

Кроме тимической астмы у этих детей возникает петушинный крик при плаче. Некоторые матери обращаются к врачам по поводу непонятого запрокидывания головы детьми с увеличенным тимусом во сне или при бодрствовании, особенно при возбуждении. Матери отмечают, что эти дети любят спать на животе. Иногда у них наблюдают «необъяснимый» субфебрилитет, коллапсы.

Среди других признаков ЛД можно отметить склонность слизистых оболочек к воспалительным заболеваниям. У детей легко возникают и имеют длительное течение риниты, отиты, трахеиты, блефариты, конъюнктивиты, что связано с дисбалансом фагоцитарной системы. Дефицит гуморального иммунитета (низкий уровень и инертность IgG) обуславливает затяжное, волнообразное, без четко выраженной фазности течение патологических процессов.

При обследовании сердечно-сосудистой системы выявляют приглушенность сердечных тонов, функциональный систолический шум на сосудах шеи, на основании сердца, тенденцию к тахикардии и артериальной гипотензии.

Очень неустойчив у этих детей водный обмен и обмен хлоридов, отмечаются склонность к гипогликемическим состояниям, нарушения жирового обмена.

Гипопластический синдром, описываемый классиками педиатрии, у детей с ЛД встречается нечасто. Тем не менее у ряда из них выявляют гипоплазию половых органов, сердца, аорты, щитовидной и паращитовидной желез, хромоаффинной ткани надпочечников.

Важной особенностью детей с ЛД являются признаки пониженных функциональных резервов гипофизарно-адреналовой системы, невысокие адаптационные возможности организма. Эти дети тяжело переносят внутривенные инфузии, хирургиче-

ческие вмешательства, наркоз, которые приводят к быстрому снижению функционального диапазона надпочечников. Интеркуррентные инфекции имеют склонность к генерализованному, молниеносному или рецидивирующему течению с длительным субфебрилитетом. Присоединение пневмонии приводит к быстрому развитию инфекционного токсикоза, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. В связи со склонностью этих детей к задержке в организме жидкости и с высокой проницаемостью сосудистой стенки за счет эндогенной недостаточности глюкокортикостероидов в условиях инфекционного стресса явления отека-набухания мозга, лежащие в основе инфекционного токсикоза, у них могут развиваться чрезвычайно бурно. Именно этим обстоятельством у части детей объясняется скоропостижная смерть в самом начале острых инфекционных заболеваний.

Наблюдения показывают, что проявления диатеза несколько уменьшаются с 1,5–2-летнего возраста, что сопровождается повышением иммунологической защищенности ребенка. Раньше всех, к году, исчезают диспепсические явления. Рвота и срыгивания уменьшаются к 2–3 годам, однако в старшем возрасте рвота может возникать у этих детей при отрицательных эмоциях. Одышка проходит к одному–двум годам, беспричинный кашель остается в некоторых случаях до пяти лет. Увеличение лимфатических узлов уменьшается к двум–трем годам, иногда позднее. Тень увеличенного тимуса обычно сокращается к полутора–двум годам, редко видна в 7–10 лет.

В постановке диагноза, кроме данных анамнеза и клинического обследования ребенка, важную роль играют **результаты лабораторно-инструментального исследования.**

Исследование периферической крови позволяет выявить абсолютный и относительный лимфоцитоз, относительную моноцитопению. Могут также быть лейкоцитоз и тромбоцитоз.

В иммунограмме регистрируют снижение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, значительное повышение 0-лимфоцитов. Нарушение гуморального звена иммунитета характеризуется снижением содержания IgA, IgM и реже IgG. Наиболее частыми вариантами дисиммуноглобулинемии при ЛД являются дис-IgA-IgG и дис-IgA-IgM. Од-

нако чаще определяется парциальный иммунодефицит, нередко трудноулавливаемый, неклассифицируемый. При динамическом обследовании в крови детей с ЛД обнаруживается повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов.

Симптоадреналовый дисбаланс выявляют при исследовании уровня катехоламинов и косвенно по данным кардиоинтервалографии.

Важное значение придается изучению показателей эндокринной системы, характеризующихся повышением содержания СТГ, сниженным уровнем тиреотропного гормона, адренокортикотропного гормона и кортизола в крови. Надпочечниковая недостаточность может быть выявлена по уровню 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) в моче (снижение почечной экскреции 17-ОКС).

Могут обнаруживаться признаки дисфункции щитовидной железы с разными изменениями в содержании тироксина и Т3 (трийодтиронина) с тенденцией к гипофункции за счет некоторого повышения содержания тиреотропного гормона при неизменном уровне кальцитонина и относительной гипофункции половых желез.

Биохимическое исследование крови с целью определения характера обменных нарушений в организме позволяет обнаружить неустойчивость уровня хлоридов, увеличение содержания общих липидов и холестерина, плоскую гликемическую кривую.

На электрокардиограмме могут определяться аритмии, признаки обменных нарушений в миокарде, иногда — блокады.

Рентгенологическое обследование органов грудной клетки, выполненное в двух проекциях, помогает определить тимомегалию и ее степень. На прямой проекции рентгенограммы тень тимуса может быть овальной или туморозной (у 46%), парусовидной (6%), лентовидной (34%) или язычковой (13%). На боковом снимке при увеличении тимуса все переднее средостение занято его тенью. Для учета степени тимомегалии половину рентгенограммы условно делят на четыре части. В норме тень вилочковой железы не выступает из-за тени сосудистого пучка и тени сердца в нижних отделах. Тень тимуса, занимающую от четверти до половины грудной клетки, необходимо считать увеличением I сте-

пени, от половины до трех четвертей — II степени, более трех четвертей — увеличением тимуса III степени.

При двустороннем увеличении вилочковой железы можно рассчитать тимико-торакальный индекс, который определяется как частное от деления ширины кардиотимической тени на уровне бифуркации трахеи на поперечный размер грудной клетки на уровне купола диафрагмы (в миллиметрах). Метод компьютерной томографии неинвазивный, позволяет получать трехмерный характер изображения, не дает лучевой нагрузки и может использоваться при динамическом наблюдении.

Следует подчеркнуть правомочность диагностики ЛД еще до рентгенологической диагностики тимомегалии, поскольку последняя — это факультативный признак ЛД, дополняющий его клинико-anamnestическую картину.

Весьма информативны в клиническом плане исследования клеточного состава в мазках-отпечатках с поверхности лимфоидных органов носа и глоточного кольца.

Ретроспективно диагноз ЛД подтверждается при развитии у ребенка аутоиммунных заболеваний, аденоидов, синуситов, хронического тонзиллита, лимфом, лейкозов; его наличие следует предполагать при длительных субфебрилитетах, частых ОРВИ, обструктивных бронхитах, паратрофии и ожирении.

Таким образом, **патогенетическими маркерами ЛД** можно считать стойко увеличенное число циркулирующих лимфоцитов (в основном 0-клеток), повышенное количество лимфоцитов, несущих Fc-рецепторы Ig на клеточных мембранах, другие признаки активации и увеличения числа Т-лимфоцитов-хелперов, парциальный иммунодефицит, трудноулавливаемый, неклассифицируемый, а также проявления гипофункции коры надпочечников (снижение почечной экскреции 17-ОКС или содержания кортизола в крови).

Клиническими маркерами являются: генерализованное увеличение лимфоидной ткани (всех групп периферических лимфатических узлов, миндалин и аденоидной ткани, а также вилочковой железы), избыточная масса тела, рыхлость подкожно-жирового слоя, пастозность тканей, склонность к гипогликемическим реакциям у большинства детей.

Реализация ЛД в вероятные заболевания в последующие этапы жизни так или иначе взаимосвязана с клиническими проявлениями на первом году жизни индивида.

С определенной долей вероятности можно предполагать, что при наличии у детей грудного возраста преимущественно респираторных симптомов, которые имеют место более чем у двух третей индивидов, в последующем формируются хронические поражения органов дыхания (хронические риносинуситы, бронхиты, пневмонии, бронхиальная астма и пр.).

При манифестации ЛД несостоятельностью пищеварительной и мочевой систем (срыгивания, рвота, диспепсии, боли в животе и пр.) в дальнейшем у детей определяется склонность к хроническим поражениям печени, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей. Подобные признаки встречаются чуть менее чем у одной трети детей с ЛД.

Наконец, если у детей с раннего возраста отмечаются бледность, цианоз кожи, коллапсы, субфебрилитет, которыми они реагируют даже на легкие простудные заболевания, определяются невыраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, в более старшем возрасте формируются ревматизм, кардиты и пр.

Наиболее угрожаемым состоянием, развивающимся у детей с ЛД, является **тимусно-надпочечниковая недостаточность** (*status tymico-lymphaticus*) — такое состояние организма, при котором наряду с изменением функции тимуса имеется гипо- или атрофия надпочечников, выражающаяся в резком снижении выброса адаптивных гормонов, которых на данный момент, при развитии стрессового состояния (операция, ангина, испуг, физическое напряжение, простудное заболевание, прививка), недостаточно. Классически описанного синдрома Уотерхауза—Фридериксена у этих детей не наблюдается.

Тимусно-надпочечниковая недостаточность может характеризоваться разными типами. Первый тип проявляется внезапным развитием сердечно-сосудистых нарушений, иногда на фоне улучшения в течении болезни. При втором типе отмечается нарастание удушья с картиной «тимической астмы». Третий тип близок по клиническим проявлениям к сольтеряющей форме надпочечниковой недостаточности.