



# Коллектив авторов Все об аллергии. Полный справочник

[http://www.litres.ru/pages/biblio\\_book/?art=418392](http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=418392)  
Все об аллергии. Полный справочник: Эксмо; Москва; 2010  
ISBN 978-5-699-41946-3

## Аннотация

Аллергии, диатезы, полинозы, сезонные риниты – как уберечься от этих заболеваний? Во-первых, нужно все о них знать! В этой книге авторы всесторонне рассмотрели проблемы современных аллергических заболеваний, начиная от классификации аллергических реакций и факторов риска их развития и заканчивая правильным питанием при аллергии. С этой книгой вы сможете противостоять натиску аллергии, предотвратить ее появление и избежать негативных последствий.

В данном справочнике собраны советы по предотвращению появления аллергических реакций, методы диагностики и профилактики, рекомендации по рациональному питанию для детей и взрослых. Большой раздел книги посвящен общим принципам лечения аллергических заболеваний. Авторы всесторонне рассмотрели проблему современной аллергологии, дали подробное описание иммунной системы, классификацию аллергических реакций, механизмы их развития, подробно и в доступной форме описали заболевания, факторы риска их развития, клиническую картину, диагностику, особенности лечения и профилактики в наши дни. Издание предназначено для специалистов и широкого круга читателей.

# Содержание

Введение	5
Глава 1. Аллергия	7
Глава 2. Строение и функции иммунной системы	8
Глава 3. Аллергические реакции	16
АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК	21
КРАПИВНИЦА	24
АТОПИЧЕСКАЯ (АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ) БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА	26
ДРУГИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	28
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА	29
СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА	30
СИНДРОМ СТИВЕНСА – ДЖОНСОНА	31
СЫВОРОТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ	33
РЕАКЦИЯ АРТЮСА	34
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА	35
КОНТАКТНЫЕ ДЕРМАТИТЫ	37
АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	38
Глава 4. Пищевая аллергия	39
Глава 5. Диатезы	68
КОАГУЛОПАТИИ	81
ВАЗОПАТИИ	86
БОЛЕЗНЬ РОНДЮ – ОСЛЕРА	89
СЕМЕЙНЫЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ГЛОМАНГИОМАТОЗ	91
Классификация	92
АНОМАЛИЯ МЕЯ – ХЕНЛИНА	98
Конец ознакомительного фрагмента.	101

**Все об аллергии. Полный справочник**  
**Рецензент: Морозова Н.В. –**  
***заведующая аллергологическим***  
***кабинетом КДО МОНИКИ***

Публикуется с разрешения правообладателя – Литературной студии «Научная книга»

## Введение

Вы держите в руках книгу, в которой авторы попытались собрать, систематизировать и проанализировать проблемы со временной аллергологии. Не секрет, что аллергия в наше время знакома практически каждому человеку почти с рождения. Совершенствование знаний в области науки и техники позволяет ученым открывать, дополнять или по-новому объяснять механизмы развития иммунного ответа на внедрение различных внешних агентов в организм человека. Это во-первых. Во-вторых, то же совершенствование знаний ведет к появлению новых аллергенов. Например, развитие пищевой промышленности ведет к внедрению в рацион человека различных красителей и консервантов, не всегда полезных для организма. Вспомнить, к примеру, наших предков, которые практически не знали, что такое аллергия. Неужели аллергия является платой за развитие науки и техники? И да, и нет. Наша современная жизнь (или наша лень?) заставляет нас вести неправильный образ жизни, неправильно питаться, мало уделять внимания своему здоровью. Мы подчас не слышим крика нашего организма о помощи. А ведь иногда нужно просто «прислушаться», чтобы остановить первые признаки болезни. «Лучше предотвратить болезнь, чем ее лечить». Это касается, к примеру, аллергических диатезов, которые так часто сопровождают детский возраст и еще не являются болезнью, а только сигнализируют о возможности ее развития. В книге авторы попытались уделить особое внимание клинической картине самых распространенных аллергических заболеваний.

И, наконец, в-третьих, – современный научно-технический прогресс дает ученым реальную возможность противостоять натиску аллергии. Речь идет о диагностике и лечении аллергических заболеваний. Развитие иммунологии и аллергологии приобрело мощный размах в последние несколько десятилетий именно в связи с расширением методов диагностики. А развитие фармакологии позволяет синтезировать и выпускать противоаллергические препараты нового поколения, лечение которыми позволяет больному не выбиваться из современного ритма жизни. Книга дает читателю представление о последних успешных разработках ученых в области диагностики и лечения аллергических заболеваний.

«Кто предупрежден – тот вооружен!» – так можно сказать о профилактике. В книге в структуру описания заболевания входит описание профилактических мероприятий по предотвращению того или иного заболевания. Общими неспецифическими профилактическими мероприятиями можно назвать соблюдение с детского возраста режима дня, ежедневные прогулки на свежем воздухе, правильное рациональное питание, своевременное квалифицированное лечение инфекционных заболеваний, закаливание организма. Однако в каждом конкретном случае необходимо выяснять причины аллергической настроенности организма, избегать попадания аллергена в организм, сводить к минимуму факторы риска. Правильное питание, повторимся, является для некоторых заболеваний одновременно и профилактикой, и эффективным лечением.

Аллергия, наряду с сахарным диабетом, тесно связана с образом жизни. Именно эти заболевания (а при правильном к ним отношении со стороны больного их можно назвать состояниями) дисциплинируют, заставляют пациента относиться к себе более бережно, считаться со своим организмом, слушать его.

Аллергия по праву считается бичом современного общества. Чем более совершенным становится мир вокруг человека, тем менее совершенным и защищенным становится сам человек, иммунная система зачастую не может выдержать натиск неизвестных ей агентов. Проявляется это аллергической реакцией.

Авторы попытались всесторонне рассмотреть проблему современных аллергических заболеваний, дали развернутое описание строения иммунной системы, классификацию

аллергических реакций, механизмов их развития, подробно описали аллергические заболевания, факторы риска их развития, клиническую картину, диагностику, современное лечение и профилактику. Особое внимание уделено главе о питании при аллергии у детей и взрослых.

Книга написана доступным языком и будет интересна и полезна широкому кругу читателей.

## Глава 1. Аллергия

В настоящее время можно долго перечислять достижения современных ученых в иммунологии и аллергологии. Медики в лечении аллергических заболеваний овладели мощными терапевтическими и диагностическими приемами, организованы различные группы самопомощи, ратующие за соблюдение прав и потребностей страдающих аллергией людей, созданы программы «Аллергические заболевания», но несмотря на это, аллергия и по сегодняшний день остается весьма серьезной проблемой.

Аллергические реакции возникли не сейчас. Еще Гиппократ (за 400 лет до н. э.) описывал явления непереносимости того или иного продукта питания. Позднее Лукреций писал: «Что для одного служит изысканной едой, может для другого оказаться смертельным ядом». Необходимо принять во внимание тот факт, что множество заболеваний, расцениваемых сегодня как аллергические, в древности относились по большей части своей к психическим или инфекционным. В 1919 г. доктором Рамиресом был описан случай передачи пациенту через кровь донора аллергической настроенности (донор страдал аллергией на лошадей), что привело к возникновению тяжелейшего приступа бронхиальной астмы у реципиента, когда тот после выписки из госпиталя отправился домой на извозчицкой пролетке. Немецкие врачи Кюстнер и Праусниц проводимыми опытами доказали, что способность кожи реагировать на рыбу передается посредством сыворотки крови, в частности, главная роль в аллергических реакциях ими отводилась так называемым «реагинале». В 1966 г. было выяснено, что реагины представляют собой иммуноглобулины Е и являются сывороточными антителами. С позиции современной науки известно, что иммуноглобулины Е продуцируются В-лимфоцитами при активном контроле Т-хелперов и именно эти иммуноглобулины обуславливают аллергические реакции немедленного типа.

На сегодняшний день те или иные проявления аллергии имеются у 20 – 25% населения нашей планеты. Врачи всерьез обеспокоены тем, что прослеживается тенденция к росту заболеваемости, отмечая тот факт, что аллергия «помолодела» за последние годы. Объяснений этого много – это и наследственные причины, неблагоприятная экология, применение огромного количества бытовой химии и стрессы, которым каждый из нас подвергается ежедневно. К сожалению, трансформация аллергических заболеваний выражается не только в увеличении их частоты, но и в появлении более тяжелых форм аллергических реакций с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, слизистых оболочек, кожных покровов, суставов, лимфатических узлов, органов дыхания вплоть до весьма опасного заболевания, коим является анафилактический шок.

Термин «аллергия» берет свое начало от двух греческих слов *allos* – «другой» и *ergon* – «действие». В 1906 году австрийский педиатр Пирке использовал этот термин во время изучения сывороточной болезни с целью обозначения измененного состояния организма после повторного введения сывороток. С позиции современной науки, аллергия – это своеобразный иммунопатологический процесс, происходящий в результате взаимодействия антигена (аллергена) и антитела в организме человека. Такое взаимодействие приводит к изменению иммунологической реактивности организма, проявляющейся повреждением тканей и развитием гиперергических реакций. Аллергия достаточно широкое понятие, она лежит в основе так называемых аллергических болезней, которые имеют разные клинические проявления, но общие механизмы развития. Эти механизмы трудно понять без знаний строения иммунной системы.

## Глава 2. Строение и функции иммунной системы

В 1992 году Л. Ф. Литвицкий дал такое определение: «Иммунная система – это совокупность лимфоидных органов, тканей и клеток, обеспечивающих биохимическую, структурную и функциональную индивидуальность организма путем элиминации из него носителей чужеродной генетической информации...».

Действительно, иммунокомпетентная система призвана обеспечить защиту организма от различного рода неблагоприятных воздействий, а также в ее функцию входит удаление состарившихся или поврежденных клеток собственного организма.

Иммунная система состоит из первичных и вторичных органов. К первичным (центральным) относятся вилочковая железа и сумка Фабрициуса (последняя обнаружена только у птиц). По некоторым соображениям считается, что у человека сумка Фабрициуса представлена костным мозгом, в компетенцию которого входит поставлять стволовые клетки – предшественники лимфоцитов. Вилочковая железа вырабатывает Т– лимфоциты. Периферические органы (вторичные) составляют лимфатические узлы, миндалины, селезенка и лимфоидная ткань кишечника и бронхов. Эти органы заселяются Т– и В-лимфоцитами по зонам (тимусзависимую и тимуснезависимую) из центральных органов иммунной системы.

Вилочковая железа, или тимус, является лимфоидным органом, располагающимся в переднем средостении за грудиной. Она состоит из многочисленных долек небольшого размера, каждая, в свою очередь, состоит из мозгового и коркового слоя. В корковой зоне эпителиальные клетки вырабатывают тимические факторы, которые влияют на Т– лимфоциты, а точнее на их пролиферацию и дифференциацию. В мозговом слое находится небольшое количество Т-лимфоцитов, но все они имеют зрелую форму. Доказано, что в контакт с антигеном вступают только клетки мозгового слоя. В период полового созревания вилочковая железа инволютирует (т. е. атрофируется) с замещением паренхиматозной ткани коркового слоя на жировую ткань. Мозговая зона тимуса функционирует до старости.

Костный мозг, относящийся к центральной иммунной системе, сам по себе не является лимфоидным органом. Костный мозг предоставляет организму все форменные элементы крови, макрофагальные клетки. Есть данные, свидетельствующие о том, что в костном мозге происходит активный синтез антител, а также образуются предшественники различных популяций лимфоцитов. Костный мозг на введение антигена в организм реагирует медленно, но зато иммунный ответ характеризуется большой продолжительностью по времени. Вторичный ответ начинается через несколько дней, после чего имеет место миграция В-клеток памяти в костный мозг, там они созревают и превращаются в плазматические клетки.

Лимфатические узлы представляют периферическую иммунную систему, имеющую в своем составе капсулу паренхимы с ретикулярной стромой и большим количеством макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток.

Лимфатические узлы состоят из коркового и мозгового слоев и являются мощным барьером на пути инфекции. В корковой зоне отмечаются внешняя (субкапсулярная) и внутренняя (паракортикальная) области. В кортикальной области В-лимфоциты, скапливаясь, составляют первичные фолликулы, переходящие во вторичные фолликулы в том случае, если происходит антигенная стимуляция. Основное количество Т-лимфоцитов располагается в паракортикальной зоне узла.

В селезенке, а именно в белой пульпе этого периферического органа иммунной системы, располагаются тимусзависимые и тимуснезависимые зоны. В тимусзависимой зоне происходит образование лимфобластов, а в тимуснезависимой – плазматических клеток. Вокруг белой пульпы располагается красная пульпа (вещество), которая содержит эрит-

роциты и макрофаги. В центральной зоне селезенки находятся Т-лимфоциты, а для краевой зоны характерны В- лимфоциты.

Скопление лимфоидной ткани в пищеварительном и дыхательном трактах, так называемое MALT (mucosal-associated lymphoid tissue), также относится к периферическим органам иммунной системы и представлено в виде субэпителиальных образований лимфоидной ткани, у которых нет ограничений соединительной капсулой. К таким органам относятся миндалины, аппендикс, пейеровы бляшки кишечника, содержащие специфические клетки, синтезирующие иммуноглобулины Е и иммуноглобулины А, обеспечивающие тем самым защиту организма (иммунитет).

Термин «иммунитет» произошел от латинского *immunistas*, так называли древних римлян, которых освобождали от каких-либо государственных повинностей. Различают клеточный и гуморальный иммунитет. Гуморальные реакции подразумевают участие тимуснезависимых лимфоцитов (В-клеток) и направлены на защиту от внеклеточных бактерий и вирусов, в клеточных же реакциях на первый план выступают тимусзависимые Т- лимфоциты и обеспечивается защита от внутриклеточных инфекций, грибковых поражений клеток, внутриклеточных паразитов и опухолевых клеток, в частности, фагоцитоз является разновидностью клеточного иммунитета, который характеризуется узнаванием, поглощением и перевариванием чужеродных агентов фагоцитами. Различают фагоцитоз заверченный, незавершенный, тканевый и внутрисосудистый.

Классификация клеток, участвующих в фагоцитозе, по функциональным и морфологическим признакам следующая:

1) макрофаги (тканевые макрофаги в виде купферовских клеток, гистиоцитов, остеобластов, макрофагов перитонеальных, альвеолярных, плевральных, микроглиальных, лимфатических узлов, селезенки и моноциты костного мозга и крови);

2) микрофаги (базофилы, эозинофилы, нейтрофилы).

По способности к передвижению:

1) подвижные (моноциты, макрофаги воспалительных экссудатов серозных полостей, альвеолярные макрофаги);

2) фиксированные (гистиоциты, купферовские печеночные клетки).

Активаторами процесса фагоцитоза являются половые гормоны, тироксин, опсоины, ацетилхолин и холиэнергетические препараты, ц-ГМФ. Лейкотоксины, глюкокортикоиды, антифагины, ц-АМФ, напротив, тормозят фагоцитарные механизмы. Причем патологий фагоцитоза несколько. Это могут быть изменения фагоцитов приобретенного или врожденного характера, нарушения гормонально-гуморальной регуляции в организме или уменьшение количества фагоцитов при лейкопениях, например. Так, при дефиците опсонизирующих факторов (с3в, с4в, с5в) затруднено распознавание чужого антигена и прикрепление фагоцита к этому объекту. Сдвиги кислотно-щелочного равновесия также могут обуславливать снижение активности процесса фагоцитоза. Все это ведет к нарушению как неспецифической защиты организма, так и специфической защиты от инфекционных и неинфекционных факторов.

Фагоцитоз протекает в несколько стадий.

Первая стадия. Приближение фагоцитарной клетки к чужеродному объекту или за счет случайного их столкновения в кровеносном русле, или при помощи так называемого хемотаксиса (движения), где лимфокины, компоненты комплемента С3а, С5а, С567, цитофильные антитела, иммунные комплексы играют роль хемоаттрактантов.

Вторая стадия. Атракции (прикрепления) характеризуются прикреплением фагоцита к объекту за счет рецепторов фагоцитарной клетки и опсоинов (С-реактивный белок, С36, С4в, фибронектин, IgG1, IgG3, IgM, IgA1, IgA2 и другие).

Третья стадия. Поглощение или охват частицы и погружение ее в цитоплазму фагоцита с образованием фагосомы.

Четвертая стадия Киллинга, когда фагоцит выделяет свои факторы бактерицидности в фагосому, чтобы объект стал нежизнеспособным.

Пятая стадия. Переваривание, при котором происходит окончательная деградация компонентов чужеродного агента под воздействием различных ферментов фагоцита, а именно: протеаз, липаз, коллагеназ, эластаз, амилаз, РНКаз, ДНКаз и др.

Под иммунитетом понимается невосприимчивость организма человека к веществам, которые обладают антигенными свойствами. Различают две разновидности иммунитета – наследственный и приобретенный. Наследственный иммунитет принадлежит тому или иному виду животных или человеку и передается по наследству. Обеспечивают такой иммунитет различные факторы, в частности система комплемента, антитела, интерферон, фагоцитоз, муколитические ферменты, кожа и слизистые оболочки. Приобретенный иммунитет возникает на фоне иммунизации или перенесенных инфекций, при этом не передаваясь по наследству. Приобретенный иммунитет, в свою очередь, делится на активный (после вакцинации живыми или убитыми вакцинами и после инфекций) и пассивный (вследствие иммунизации организма иммуноглобулинами, полученными от людей и животных, которые также были иммунизированы ранее). Необходимо отметить, что активный приобретенный иммунитет может сохраняться довольно продолжительное время (даже годами и десятилетиями, например корь), в то время как пассивно приобретенный может уменьшиться до полного исчезновения уже через три-четыре недели после иммунизации. В зависимости от исхода инфекционного процесса различают стерильный иммунитет (характеризуется тем, что организм полностью освободился от инфекционного фактора) и нестерильный (когда инфекционный агент продолжает присутствовать в организме человека и обеспечивает его невосприимчивость к новым атакам соответствующей инфекции).

Иногда происходит сбой в работе иммунной системы, приводящий к так называемым иммунодепрессивным состояниям (или иммунодефицитам). Такое явление возникает под влиянием различных факторов, например:

- 1) химических (применение иммунодепрессантов или цитостатиков);
- 2) физических (облучение рентгеновскими и другими лучами);
- 3) хирургических вмешательств (удаление селезенки, тимуса, лимфатических узлов);
- 4) иммунологических (после введения разного рода сывороток).

Все иммунодефицитные состояния для удобства делят на четыре большие группы:

- 1) повреждение преимущественно гуморального иммунитета (или В-зависимые);
- 2) повреждение преимущественно клеточного иммунитета (Т-зависимые);
- 3) комбинированные (с повреждением и гуморального, и клеточного звеньев иммунитета);
- 4) поражение фагоцитарной системы (А-зависимые).

Первичные иммунодефицитные состояния возникают при наличии генетического блока тех или иных звеньев иммунного ответа на разных уровнях развития Т- и В-лимфоцитов. Например, при синдроме Незелофа обнаруживается качественная и количественная недостаточность Т-клеток вследствие атрофии лимфатических узлов и вилочковой железы. Для этой патологии характерно наличие гнойно-воспалительных очагов на коже и во внутренних органах. Смерть ребенка наступает от сепсиса в первые месяцы жизни. Нарушение дифференцировки стволовых клеток в Т- лимфоциты может возникнуть вследствие гипоплазии (деградации) тимуса (вилочковой железы), при этом отмечаются расстройства пищеварения и частые инфекции мочевыводящих и дыхательных путей (это синдром Ди-Джорджи). Примером иммунодефицитных состояний с преимущественным поражением В-системы может послужить болезнь Брутона, когда имеет место дефект созревания В-пред-

шественников в В-лимфоциты. Данной патологией страдают только мальчики, характерны часто возникающие гнойно-воспалительные заболевания кожных покровов слизистых оболочек, однако устойчивость организма к вирусным агентам сохранена.

К комбинированным иммунодефицитным состояниям относятся, например, синдром Вискотта – Олдрича (характеризуется недостаточностью Т-лимфоцитов и пониженной продукцией IgM) и синдром Луи-Бар (обусловлен снижением активности Т-клеток и дефицитом IgA, IgE, реже IgG). Заболевания имеют тяжелое течение и неблагоприятный прогноз (дети редко доживают до двухлетнего возраста).

Воздействие различных экзогенных факторов на адекватно функционирующую иммунную систему может привести к возникновению вторичных иммунодефицитных состояний, которые делятся на две основные формы.

1. Местные (локальные дефекты иммунного аппарата кожи, слизистых).

2. Системные (поражение иммуногенеза при инфекционных, лучевых, стрессорных влияниях).

В 1978 г. Всемирная организация здравоохранения предложила целый перечень заболеваний, которые сопровождаются вторичными иммунодефицитами:

1) экзогенные и эндогенные интоксикации (при отравлениях гербицидами, печеночной и почечной недостаточности и т. д.);

2) опухоли лимфоретикулярной ткани (лимфогранулематоз, лимфолейкоз) и другие злокачественные образования;

3) болезни обмена веществ (сахарный диабет и другие);

4) нарушения питания (кахексия, истощение и т. д.);

5) инфекционные заболевания:

а) бактериальные инфекции (пневмококковые, менингококковые, туберкулез, лепра, сифилис);

б) грибковые инфекции (кокцидозамикоз, кандидоз и др.);

в) протозойные и глистные болезни (шистозоматоз, лейшманиоз, малярия, токсоплазмоз);

г) вирусные инфекции (грипп, корь, краснуха, ветряная оспа, эпидемический гепатит и др.);

б) сильные длительные воздействия психотравмирующего фактора;

7) действие лекарственных средств (антибиотики, сульфаниламиды, салицилаты, кортикостероиды, иммунодепрессанты);

8) потери белка при нефротическом синдроме, ожоговой болезни, кишечных патологиях;

9) блокада лимфоцитов при некоторых аутоиммунных и аллергических заболеваниях.

Принципы лечения вторичных иммунодефицитных состояний заключаются в применении заместительной терапии, в виде антитоксических, антистафилококковых, антигриппозных и других сывороток. Также широко используются методы выведения факторов из организма, которые блокируют иммунокоррекцию (гемодиализ, гемосорбция, плазмоферез и т. д.).

Доказана целесообразность применения фармакологических средств, корригирующих работу иммунной системы, в частности имурана, декариса, диуцефона, циклофосфида и др.

В рамках сказанного следует отметить, что в итоге при попадании в организм чужеродного объекта можно ожидать развития событий по одному из трех направлений:

1) выработка иммунитета;

2) возникновение гиперчувствительности (аллергической реакции);

3) появление иммунологической толерантности.

В частности, выработка клеточного и гуморального иммунитета (антиинфекционного) происходит по четырем стадиям:

1) стадия индукции (афферентная). В этой стадии осуществляется представление или презентация антигена с участием макрофагов, дендритных клеток, клеток Лангенгарса, антигенреактивных лимфоцитов;

2) пролиферативная стадия (иммунорегуляторная) характеризуется взаимодействием иммунорегуляторных клеток, а также размножением клеток-предшественников с помощью Т-хелперов, Т-супрессоров, контрсупрессоров, амплифайеров;

3) продуктивная стадия (эффекторная). Здесь происходит дифференциация клеток-предшественников в эффекторные клетки, и помогают этому процессу Т-эффекторы, плазматические клетки и Т-киллеры;

4) стадия формирования иммунологической памяти в виде накопления В- и Т-клеток памяти.

В дополнение к этому важным моментом для клинической оценки иммунитета является необходимое исследование по четырем главным компонентам иммунной системы:

- 1) клеточного иммунитета;
- 2) гуморального иммунитета;
- 3) фагоцитоз;
- 4) системы комплемент.

Основным фактором возникновения иммунного ответа и его регуляции является антиген (от греч. *anti* – «против», *genes* – «порождающий»). В 1988 году К. Дреслер описал антиген как «естественную, а также искусственно синтезированную растворимую или клеточную субстанцию, способную индуцировать иммунный ответ и вступать в реакцию с продуктами этого ответа – антителами».

По химической природе антигены классифицируют следующим образом:

- 1) нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК);
- 2) углеводы (деван, декстран);
- 3) белки (ферменты, гормоны, яичные и молочные белки, сывороточные белки);
- 4) полипептиды (кополимеры аланина и глутамина, полимеры альфааминокислот);
- 5) липиды (лецитин, холестерин);
- 6) конъюгированные антигены (динитрофенилированные белки).

По происхождению антигены могут быть:

1) естественные (белки, углеводы, бактериальные токсины, антигены клеток тканей и крови);

- 2) искусственные (динитрофенилированные белки и углеводы);
- 3) синтетические (полипептиды, полиаминокислоты синтезированные).

По генетическому отношению «донор – реципиент»:

- 1) аллоантигены (от неродственного донора того же вида);
- 2) аутоантигены (из тканей собственного организма);
- 3) изоантигены (от генетически идентичного донора);
- 4) ксеноантигены (от донора другого вида).

Иммуногенность антигена определяется его чужеродностью по отношению к данному организму. Низкомолекулярные соединения не могут являться иммуногенами. Только вещества с молекулярной массой в несколько миллионов дальтон могут претендовать на роль сильного антигена. Доза антигена и его иммуногенность находятся в прямой зависимости. И, наконец, формирование иммунного ответа зависит от генетически обусловленной способности организма реагировать на чужеродные объекты.

Действие иммунных механизмов основано на участии клеток иммунного ответа, к которым относятся прежде всего В- и Т-лимфоциты.

Как было сказано выше, В-лимфоциты продуцируются и дифференцируются в костном мозге. Дифференциация (разделение по функциональным особенностям в зависимости от предназначения) происходит в две фазы: антигензависимую и антигеннезависимую. При антигенной стимуляции под влиянием Т-лимфоцитов начинают размножаться зрелые В-клетки, которые при повторном попадании антигена в организме превращаются в В-клетки памяти и обеспечивают мощную выработку антител. В дальнейшем в результате потери этих поверхностных иммуноглобулинов происходит дифференциация В-клеток в плазматические клетки. Зрелые плазматиты активно синтезируют иммуноглобулины. Плазматиты «живут» в среднем два-три дня.

На поверхности В-лимфоцитов определяются рецепторы к факторам роста и дифференцировки, к комплементу, Fc-рецепторы и антигенспецифические рецепторы (или иммуноглобулины клеточной поверхности).

Т- лимфоциты, аналогично В-лимфоцитам имеют рецепторы, с помощью которых происходит распознавание антигенов. Дифференцировка Т-лимфоцитов начинается уже со стадии эмбрионального развития. Заселяя вилочковую железу, Т-предшественники размножаются там, превращаются в Т- лимфоциты и поступают в тимусзависимые органы периферической иммунной системы. Переход в зрелые формы обуславливается специфическим взаимодействием Т-лимфоцита и антигена.

Периферические Т-клетки различаются по субпопуляциям:

1) Т-супрессоры (угнетатели), запрограммированные на торможение иммунных реакций и инактивацию Т-хелперов;

2) Т-хелперы (помощники), помогающие размножению и дифференцировке других клеток, выработке В-клетками антител, активной работе тучных клеток, моноцитов и предшественников Т-киллеров.

Типы Т-хелперов представлены Т-хелперами, узнающими иммуноглобулины, узнающие МНС и секретирующие лимфокины.

Т-киллеры (убийцы) являются цитотоксическими клетками, способными разрушать клетки-мишени с малым количеством IgG на поверхности. Т-киллеры продуцируют цитотоксические лимфокины.

Наиболее древними клеточными элементами иммунной системы являются моноциты, которые циркулируют в периферической крови и предшествуют макрофагам. Как было сказано выше, макрофаги принимают активное участие в фагоцитозе (за открытие фагоцитарного процесса И. И. Мечников был награжден Нобелевской премией в 1908 г.). В дополнение ко всему макрофаги предоставляют антигены лимфоциту и продуцируют целый ряд иммунных медиаторов (помощников происходящих процессов) (интерлейкинов, простогландинов, комплементов).

К специфическим медиаторам иммунной системы относятся антитела в виде высокомолекулярных белков. Это пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, каждый из которых имеет свою изотипическую специфичность. Сама молекула иммуноглобулинов состоит из двух легких (L) цепей и двух тяжелых (H) цепей, соединяющихся дисульфидными связями. Антителами являются вещества, которые продуцируются в результате попадания в организм антигенов.

Антитела класса IgA содержатся в сыворотке крови в пределах 1,4 – 4,2 г/л, имеют период полураспада 4 – 5 суток. Делятся на две субпопуляции: IgA1 (90%) и IgA2 (10%). Ежедневно продуцируется от 3 до 50 мг/кг IgA. Этот иммуноглобулин играет роль главным образом в местном иммунитете, активируя фагоцитарный процесс, нейтрализуя энтеротоксины и препятствуя прикреплению бактериальной клетки к слизистым оболочкам. IgA, кроме этого, содержится в секрете бронхов и желудочно-кишечного тракта, желчи, моче, молоке, слюне.

Иммуноглобулин G включает четыре субкласса: IgG1 – 77%; IgG2 – 11%; IgG3 – 9%; IgG4 – 3%, отличающиеся друг от друга по аминокислотному составу. В сыворотке крови их содержится 8 – 16,8 мг/мл, период полураспада составляет 20 – 28 дней. Эти антитела являются основными защитниками от разного рода инфекций, особенно это касается IgG1 и IgG4. IgG4 активно участвует еще и в аллергических реакциях.

Иммуноглобулин класса IgM в своем составе содержит два субкласса: IgM1 (65%) и IgM2 (35%). Общее содержание в сыворотке колеблется от 0,5 до 1,9 г/л. Период полураспада составляет 4 – 8 суток. Характерной особенностью является то, что IgM не проникают через плаценту. Данные антитела играют важную роль в выведении возбудителя инфекции из кровеносного русла, они принимают участие в агглютинации бактерий, активации комплемента, нейтрализации многих вирусов.

Иммуноглобулины класса IgE в сыворотке содержатся в небольшом количестве – всего 0,00005 – 0,0003 г/л. Период их полураспада составляет 2 – 3 дня. Основная масса аллергических антител, или реагинов, относится именно к IgE.

Иммуноглобулины D, содержание в крови этих мономеров в пределах 0,03 – 0,04 г/л, период полураспада IgD 2 – 8 дней. Принимают активное участие в процессах местного иммунитета, обладают противовирусной защитой, не последнюю роль играют в аутоиммунных механизмах. IgD также способствуют дифференцировке В-лимфоцитов.

Аллергические антитела делятся на:

- 1) антитела-агрессоры (IgE и IgG4); IgD;
- 2) антитела-свидетели;
- 3) блокирующие антитела.

Они отличаются друг от друга физическими, биохимическими и иммунологическими характеристиками и появляются в зависимости от типа аллергических реакций.

В США в 1925 г. американским ученым А. Ф. Кока была выделена группа аллергических заболеваний, которую он называл атопическими («странными»). При этом он утверждал, что аллергическую сыпь вызывают антитела, относящиеся к классу IgE, – это реагины. По своей природе они являются гамма-1-гликопротеидами, не проходящими через плацентарный барьер и теряющими свою активность при нагревании до 56 °С. Также к другим свойствам реагинов относятся повышенная чувствительность к восстановителям и кожносенсibiliзирующая активность. Иммуноглобулины E продуцируются в лимфатических узлах и в слизистых оболочках, в меньшей степени – в селезенке и подкожных лимфатических узлах. В норме IgE содержится до 120 нг/мл. Характерна максимальная концентрация реагинов в подростковом возрасте. При патологиях, например у больных с атопической бронхиальной астмой, уровень IgE может достигать 1600 нг/мл. При недостаточности IgA повышается содержание IgE в организме, что является некой компенсаторной реакцией. Вирусные инфекции сопровождаются повышением концентрации IgE в крови. Пневмония, абсцесс легких, фурункулез и др. (возбудителями являются пневмококки, золотистый стрептококк, кандиды, стафилококк) иногда могут быть причиной возникновения синдрома гипер IgE, обусловленного недостаточностью специфических Т-супрессоров.

IgE связываются базофилами и тучными клетками при активном участии Fc-рецепторов, состоящих из альфа-комплекса и бета-комплекса. Нейраминовая кислота способствует процессу переноса рецепторного эффекта (своего рода фактор связывания).

Связывание IgE друг с другом носит обратимый характер. Диффузное расположение молекул реагинов обуславливает более активное высвобождение гистамина (менее активное происходит при связывании молекул IgE в форме полярной шапочки).

Реагины могут контактировать и с другими клетками, которые имеют Fc-рецепторы (например, с лимфоцитами, макрофагами, тромбоцитами, моноцитами). Под влиянием фак-

тора хемотаксиса эозинофилов наблюдается увеличение количества F-рецепторов на клетках.

При аллергии возникают реакции на клеточном и гуморальном уровнях, которые ведут к целому комплексу нарушений на фоне патологически повышенной чувствительности организма к веществам, обладающим антигенными свойствами. Сущность любого аллергического заболевания представляет собой те или иные сдвиги в работе иммунной системы. Иммунные реакции важны для организма в плане защиты его от негативного воздействия окружающей среды и обеспечения его жизнеспособности, поэтому иммунные реакции должны быть адекватными (нормальными). В случае же их повышения наблюдается развитие аллергии, а неадекватные понижения иммунных реакций ведут к возникновению иммунодефицитных состояний. В настоящее время доказано, что дисбаланс иммунной системы всегда характеризуется сочетанием повышенных и пониженных иммунологических реакций. Так, например, у аллергиков часто наблюдаются вирусные инфекции и хронические процессы воспалительного характера, говорящие о наличии признаков иммунодефицитных состояний. Иммунная разбалансировка всегда свидетельствует о серьезных системных патологиях. Иммунная система призвана защищать человека от вредных факторов окружающего мира в виде выработки антител. Именно они нейтрализуют вторгшиеся в организм чужеродные антигены. Иммунитет имеет очень хорошую «память», и при повторной встрече с тем же чужим веществом новый иммунный ответ в большинстве случаев будет превышать по силе первый ответ. При антигенной стимуляции (при повторном попадании антигена) под влиянием Т-лимфоцитов начинают размножаться зрелые В-клетки, которые в организме превращаются в В-клетки памяти и обеспечивают мощную выработку антител. В дальнейшем в результате потери этих поверхностных иммуноглобулинов происходит дифференциация В-клеток в плазматические клетки. Зрелые плазматиты активно синтезируют иммуноглобулины, соответствующие данному иммунному ответу, то есть антитела.

## Глава 3. Аллергические реакции

В свете рассматриваемой проблемы различают аллергические реакции немедленного типа (или гуморальные) и замедленного типа (или клеточные). Реакции гуморального типа характеризуются очень быстрым развитием (уже через несколько секунд или минут после взаимодействия сенсibilизированного организма и антигена-аллергена). В основе механизма развития таких реакций лежит поверхностное серозное воспаление, которое через несколько часов исчезает без следа. В данном случае отличный терапевтический эффект дают антигистаминные препараты.

Антигенными свойствами могут обладать различные вещества белковой природы (протеины животного и растительного происхождения). Они способны вызывать индукцию (образование) антител или специфические клеточные реакции. Существует огромное количество веществ, вступающих в контакт с антителами, после чего не следует дальнейшее синтезирование антител. Это гаптены. Соединившись с белками организма, они приобретают антигенные свойства. Антиген тем сильнее, чем выше и жестче его молекулярная структура и больше масса молекулы. Сильными антигенами являются растворимые аллергены, слабыми – нерастворимые, корпускулярные, бактериальные клетки. Различают эндогенные аллергены, которые имеются или образуются в самом организме, и экзогенные, попадающие в организм человека из окружающей среды. А. Д. Адо предложил классифицировать экзогенные аллергены по происхождению на неинфекционные и инфекционные. К неинфекционным относятся:

- 1) простые химические соединения (моющие средства, парфюмерия, бензин);
- 2) бытовые (цветочная пыльца, домашняя пыль);
- 3) пищевые аллергены животного и растительного происхождения (цитрусовые, белок яиц и др.);
- 4) эпидермальные (перхоть, шерсть);
- 5) лекарственные (аспирин, сульфаниламиды, антибиотики и др.).

Неинфекционные аллергены подразделяют по источнику происхождения на: промышленные (шерстяная, мучная пыль); бытовые (пыль, шерсть) и природные (пыльца цветов, злаков и растений).

Инфекционные аллергены представлены грибами, вирусами, бактериями и продуктами их метаболизма (жизнедеятельности).

Экзогенные аллергены в организм проникают различными путями, например парентерально, энтерально, ингаляционно и перкутантно (через кожные покровы).

Эндогенные аллергены, или аутоаллергены, делятся на первичные (естественные) и вторичные (приобретенные).

Естественные антигены находятся в коллоиде щитовидной железы, сером веществе головного мозга, хрусталике глаза, семенниках. При некоторых патологиях в связи с повышенной проницаемостью физиологических барьеров (гематоэнцефалогического или гистогематического) происходит так называемая дистопия этих антигенов из вышеперечисленных тканей и органов с последующим контактом их с иммунокомпетентными клетками, вследствие чего начинают вырабатываться аутоантитела. В результате возникает повреждение соответствующего органа.

Приобретенные (вторичные) аутоаллергены синтезируются из белков собственного организма под воздействием некоторых вредных агентов (ионизирующие излучения, низкая или высокая температура и т. д.). В частности эти механизмы лежат в основе лучевой и ожоговой болезни.

Низкая температура, холод – это, конечно, не аллерген, но этот фактор способствует агглютинации (слипанию) эритроцитов при активном участии антиэритроцитарных антител. Образовавшиеся агглютинины (слипшиеся образования) запускают активизацию системы комплемента, что ведет к гибели эритроцитов. Такие явления могут иметь место, например, при алкогольном циррозе печени, инфекционном мононуклеозе, микоплазменных инфекциях.

Следует отметить, что под воздействием микроорганизмов на белки макроорганизма образуются комплексные эндоаллергены и промежуточные. Комплексные появляются в результате контакта собственных тканей организма с микроорганизмами или их токсинами, что способствует выработке антител взаимодействием их с антигенами и в конечном итоге повреждению тканей.

Промежуточные эндоаллергены образуются вследствие соединения микроорганизмов с тканями организма, но в этом случае формируется структура с совершенно новыми антигенными свойствами.

Различают тимуснезависимые антигены (когда иммунный ответ не требует участия Т-лимфоцитов-хелперов) и тимусзависимые антигены (когда ответ иммунной системы возможен при обязательном участии Т-лимфоцита, В-лимфоцита и макрофага).

Классификация аллергических реакций немедленного типа включает в себя:

- 1) анафилактические (атопические) реакции;
- 2) цитотоксические реакции;
- 3) иммунокомплексную патологию.

1. Анафилактические реакции наиболее часто вызываются такими аллергенами, как домашняя и производственная пыль, пыльца растений и споры грибов, косметические средства и парфюмерия, эпидермис и шерсть животных. Они называются местными анафилактическими реакциями (крапивница, отек Квинке, atopическая бронхиальная астма, аллергический конъюнктивит и ринит). Источниками генерализованных аллергических реакций (анафилактический шок) являются аллергены гормонов, антитоксических сывороток, белков плазмы крови, лекарственных препаратов, рентгенконтрастных веществ. Таким образом, местные анафилактические реакции возникают в случае попадания антигена естественным путем в организм и обнаруживаются в местах фиксации (слизистые, кожные покровы и т. д.). Выделяются антитела-агрессоры, принадлежащие к классу иммуноглобулинов Е и G4, которые обладают способностью прикрепляться, например, к тучным клеткам, макрофагам, тромбоцитам, базофилам, нейтрофилам, эозинофилам. При этом имеет место выброс медиаторов аллергии, в частности эозинофилы продуцируют катионные белки, фосфатазу Д, гистоминазу, арилсульфатазу В; тромбоциты освобождают серотонин, тучные клетки и базофилы – гистамин, гепарин, арилсульфатазу А, галактозидазу, химиотрипсин, лейкотриены, простагландины, супероксиддисмутазу, нейтрофильный и эозинофильный хемотоксические факторы.

2. Также тромбоциты, нейтрофилы, базофилы, лимфоциты и эндотелиальные клетки являются источниками тромбоцитарного фактора. Медиаторы аллергии – это биологически активные вещества, с их помощью происходит активация так называемой медленно реагирующей субстанции анафилаксии (МРС-А), которая, собственно, и вызывает анафилаксию (тип аллергической реакции).

Развитие таких аллергических реакций представлено тремя стадиями:

- 1) иммунологическая;
- 2) патохимическая;
- 3) патофизиологическая.

Стадия иммунных реакций, или иммунологическая, начинается с накоплением антител в организме после внедрения чужеродного антигена, что приводит к развитию сенсibilиза-

ции, или повышенной чувствительности организма к данному аллергену. В это время происходит образование клона сенсibilизированных (чувствительных) Т-лимфоцитов. В латентном (скрытом) периоде сенсibilизации имеет место узнавание и поглощение макрофагом аллергена, в результате чего большая часть антигена разрушается под воздействием гидролитических ферментов. Оставшаяся часть антигена фиксируется на мембране А-клетки в комплексе с белками. Такой комплекс называется суперантигеном, он обладает определенной иммуногенностью и способен активировать продукцию антител. На этот процесс влияют Т-хелперы, Т-супрессоры. Доказано, что даже незначительные изменения их соотношения могут привести к серьезным расстройствам иммуногенеза. Образование и выделение медиаторов аллергии составляет следующую стадию иммунных реакций – патохимическую стадию, в которой особое значение для синтеза медиаторов имеет энергетический запас клеток. Организм становится сенсibilизированным примерно через две недели. При повторном попадании аллергена образуются комплексы антиген – антитело. Этот момент является пусковым механизмом. Повышается обмен веществ, синтезируются и освобождаются новые медиаторы. Различают два вида медиаторов, которые выделяются при реакциях немедленного типа.

Первичные – эту группу представляют серотонин, гистамин, они образуются в момент протекания реакции антиген-антитело.

Вторичные – синтезируются в процессе воздействия других клеток и ферментов (например, медиатор брадикинин).

По своей биологической активности и химическому строению медиаторы делятся на:

- 1) хемотаксические (привлекающие определенные клетки крови);
- 2) протеогликаны;
- 3) ферменты;
- 4) действующие на гладкую мускулатуру и сосуды.

1. К хемотаксическим медиаторам относятся фактор хемотаксиса нейтрофилов (вид лейкоцитов) (ФХН) и эозинофилов (вид лейкоцитов) (ФХЭ). Факторы хемотаксиса нейтрофилов отвечают за прекращение местного действия медиаторов, принимают участие в модулировании высвобождения биологически активных веществ. Наиболее значительным является гистамин, который способствует усилению или угнетению хемотаксиса нейтрофилов, действуя опосредованно через Н1-рецепторы или Н2-рецепторы соответственно. Важную роль играют также продукты окисления арахноидиновой кислоты (лейкотриен В4). После начала контакта «антиген – антитело» через 5 – 15 минут наблюдается высвобождение высокомолекулярного фактора хемотаксиса нейтрофилов. Эозинофилы мигрируют и скапливаются в очаге поражения благодаря фактору гемотаксиса эозинофилов. Усиливают хемотаксис эозинофилов и другие продукты метаболизма, в частности арахноидиновая кислота, лейкотриен В4, моно- и гидроксигирные кислоты, гистамин.

2. Протеогликаны. После внедрения антигена в организм происходит выделение медиатора, который модулирует (изменяет) активность трипсина (разрушающего фермента), тормозит работу системы свертывания крови. Это гепарин, который находится в гранулах тучных клеток кожи и легких человека и тесно связан с гистамином. Гепарин способствует угнетению функций комплемента. Такие протеогликаны, как хондрон-тинсульфаты, находящиеся в базофилах, аналогично гепарину обладают антикоагуляционной способностью, однако по своей активности уступают ему примерно в пять раз.

3. Ферменты как медиаторы аллергии представлены нейтральными протеазами (расщепляющими белки) (активатор брадикинина, легочный фактор Хагемана, триптаза) и кислотными (пероксидаза и гидролаза). Усиление воспалительных процессов, отложение фибрина около тучных клеток, угнетение свертываемости крови – все это находится в ведении таких

ферментов, как кислые гидролазы, в частности арилсульфатаза, супроксиддисмутаза, пероксидаза, бета-глюкоронидаза, бета-гексаминаза.

4. Медиаторы, действующие на гладкую мускулатуру и сосуды. Ярким представителем является гистамин, который содержится в тучных клетках кожи, легких, подслизистом слое кишечника. Гистамин находится в тесной ионной связи с гепарином. Также гистамин обнаруживается и в базофилах (тип лейкоцитов), но в меньшем количестве. Чем больше концентрация антигена, попавшего в организм, тем выше скорость высвобождения гистамина. В малых дозах он воздействует на H1-рецепторы, что, в свою очередь, приводит к сужению бронхов, легочных и коронарных сосудов, усилению хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, увеличению синтеза простагландинов F<sub>2</sub> – альфа, E<sub>2</sub>, тромбксана и других продуктов метаболизма арахноидиновой кислоты. Активация H1-рецепторов обеспечивает усиление секреции слизи в верхних дыхательных путях, повышение концентрации цГМФ внутри клетки, повышение проницаемости кровеносных сосудов и их расширение и, наконец, стимуляция H1-рецепторов вызывает частичное разобщение связей между клетками, что обуславливает развитие крапивницы или отека.

H2-гистаминовые рецепторы расположены в большинстве своем в сердце. Стимуляция этих рецепторов сопровождается расширением коронарных сосудов сердца. Под их воздействием также повышается секреция соляной кислоты в желудке. Нормальный уровень в крови этого медиатора должен составлять  $0,6 \pm 0,2$  нг/мл. Повышение его до 1,6 нг/мл ведет к увеличению частоты сердечных сокращений на 30%, до 2,4 нг/мл – головную боль, покраснение кожных покровов, до 4,6 нг/мл – еще большее увеличение скорости сокращения левого желудочка и умеренную гипотонию, а свыше 30 нг/мл приводит к остановке сердца. Необходимо учитывать тот факт, что при введении любого внутривенного препарата у 10 – 30% лиц может наблюдаться выброс в кровь нескольких нг гистамина. Сочетание таких средств иногда приводит к суммарному повышению уровня гистамина, что иногда служит причиной возникновения различных осложнений.

В некоторых случаях при повышении уровня гистамина наблюдается активация H2-рецепторов, находящихся на T-супрессорах, что является пусковым механизмом для возникновения приступов у больных атопической бронхиальной астмой.

Другим медиатором, играющим не последнюю роль, является серотонин, который также воздействует на сосуды и гладкую мускулатуру. Серотонин участвует в миграции сенсибилизированных лейкоцитов через сосудистый эндотелий (внутренний слой). Серотонин обеспечивает агрегацию (слипание) тромбоцитов, а также стимулирует секрецию лимфокинов T-лимфоцитами. В присутствии серотонина увеличивается проницаемость сосудистой стенки и сокращается гладкая мускулатура бронхов.

В третьей патофизиологической стадии аллергических реакций немедленного типа после образования и освобождения медиаторов аллергии (в патохимической стадии) происходит развитие биологических эффектов действия этих медиаторов и клинических проявлений. Самым серьезным и опасным проявлением аллергии является анафилактический шок, в развитии которого не последнюю роль играют метаболиты арахноидиновой кислоты. Они классифицируются на:

- 1) продукты циклоксигеназы: простаглицлин, тромбксаны, простагландины;
- 2) продукты липоксигеназы: лейкотриены.

Простагландины – это медиаторы, которые синтезируются из арахноидиновой кислоты при участии фермента циклоксигеназы, процесс происходит в большинстве случаев в тучных клетках паренхимы (ткани) легких. Это медиаторы воспалительных реакций, бронхоспазма, гипертонии в системе легочной артерии.

Лейкотриены образуются из жирных кислот под влиянием фермента липоксигеназы. Три из них: C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub> составляют медленно реагирующую субстанцию (MPC-A). Действие

лейкотриена С<sub>4</sub> проявляется уже через десять минут после проникновения антигена в организм и исчезает по истечении двадцати пяти – тридцати минут. Этот медиатор увеличивает проницаемость микроциркуляторного русла, вызывает бронхоспазм, способствует уменьшению сердечного выброса и повышению системной и легочной гипертензии с сопровождением лейкопении и гемоконцентрации. Лейкотриен Д<sub>4</sub> намного сильнее по своим характеристикам гистамина, особенно в отношении способности сужать мелкие бронхи, коронарные сосуды и сосуды малого круга кровообращения. Лейкотриен Е<sub>4</sub> активизирует образование тромбоксана в бронхах, вызывая их отек, увеличение выделения слизи и обуславливая тем самым длительный бронхоспазм.

## АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Анафилактический шок – аллергическая реакция немедленного типа, причиной которой является повторное попадание в организм аллергена. Это острая, генерализованная реакция, которая вовлекает в патологический процесс сердечно-сосудистую систему, органы дыхания, пищеварительного тракта, слизистые оболочки и кожные покровы. В большинстве случаев имеет место наличие аллергологического анамнеза или местных аллергических реакций в виде крапивницы, отека Квинке, ринитов и других. Наиболее частой причиной возникновения анафилактического шока у человека является введение лекарственных средств. Это могут быть антибиотики, особенно пенициллин, стрептомицин, бициллин. Нередко аллергические реакции могут возникнуть даже при первичном введении медикаментов, в связи с тем что, попадая в организм, антибиотики связываются без труда с белками и образуют комплексы, которые обладают очень выраженными сенсибилизирующими свойствами. Происходит мощный процесс антителообразования.

Одна из причин в том, что организм человека может быть предварительно сенсибилизирован, например, продуктами питания. Доказано, что в молоке могут обнаруживаться примеси пенициллина, это же касается и некоторых вакцин. Возможна перекрестная сенсибилизация, объясняемая тем, что многие лекарственные препараты имеют общие аллергенные характеристики (например, бициллин имеет общие антигены с полусинтетическими пенициллинами, мономицин с канамицином, амидопирин с бутадиионом, синтомицин с левомецетином и т. д.).

Нередко причиной анафилактического шока может явиться парентеральное введение таких витаминов, как кокарбоксылаза, витамины группы В, особенно В1 и В6. Мощными аллергенами считаются препараты йода (билитраст, кардиотраст, сергозин, йодогност), сульфаниламиды, гормоны животного происхождения (инсулин, питуитрин, АКТГ и другие). Анафилактический шок могут вызвать кровь и ее компоненты, иммунные сыворотки, общие и местные анестетики и миорелаксанты. Яды насекомых (муравьев, пчел, ос, шмелей) также могут служить причиной анафилактического шока, а также некоторые пищевые продукты (белок яиц, рыба, орехи, молоко). Необходимо отметить, что доза аллергена не имеет решающего значения. Пути попадания различны: проведение диагностических тестов внутрикожно, применение мазей, ингаляционно, закапывание лекарства в конъюнктивальный мешок. Так же как и все аллергические реакции немедленного типа, анафилактический шок в своем протекании имеет три стадии:

- 1) иммунологическую;
- 2) патохимическую;
- 3) патофизиологическую.

После взаимодействия антигена и антитела происходит мощный выброс медиаторов анафилаксии и базофилов и тучных клеток, что ведет к активации протеолитических систем крови (фибринолитической, тромбиновой и кининовой). Все это обуславливает клиническую картину в виде падения артериального давления, бронхоспазма, расстройства микроциркуляций, отека мозга, гортани, легких. В данном случае фигурируют такие медиаторы, как гистамин, гепарин, серотонин, простагландины, лейкотриены, кинины, система комплемента, которые в большей мере и определяют те или иные клинические варианты анафилактического шока:

1) кардиогенный вариант характеризуется болями в сердце, аритмиями, чувством жара, снижением артериального давления, глухими тонами сердца. При осмотре такого больного обнаруживаются признаки нарушения микроциркуляции в виде мраморности кожных

покровов. На электрокардиограмме – ишемия миокарда. Расстройства внешнего дыхания отсутствуют;

2) при асфиксическом варианте наблюдается нарушение внешнего дыхания в виде бронхоспазма, отека гортани;

3) гемодинамический вариант имеет на первом плане сосудистые нарушения, обусловленные спазмом мускулатуры печеночных вен и расширением мелких сосудов (артериол и капилляров) брюшной полости, приводящие к коллапсу;

4) абдоминальный вариант характеризуется симптомами острого живота (рвота, резкая боль в эпигастрии);

5) при церебральном варианте резко выражен судорожный синдром, в момент которого может наступить остановка дыхания и сердца. Отмечаются и такие нарушения со стороны центральной нервной системы, как психомоторное возбуждение, сильная головная боль, страх, потеря сознания. В плане дифференциальной диагностики следует исключить острую сердечную недостаточность, эпилепсию, инфаркт миокарда, внематочную беременность, солнечный и тепловой удар, синокаротидные обмороки.

В клинике выделяют следующие формы тяжести.

1. Тяжелая форма возникает уже через пять – семь минут после попадания аллергена в организм. Сразу же появляются давящая боль за грудиной, резкая слабость, страх смерти, нехватка воздуха, тошнота, головная боль, ощущение жара, потеря сознания. При осмотре холодный липкий пот, бледность кожных покровов, цианоз слизистых. Артериальное давление резко снижено или не определяется совсем, пульс становится нитевидным, тоны сердца глухие. Зрачки расширены. Нередко наблюдаются клонические судороги, непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Дыхание затруднено из-за отека гортани (так называемое стридорозное дыхание).

2. Форма средней тяжести может наступить через тридцать минут после введения аллергена. Прогноз более благоприятный. Больной жалуется на чувство жара во всем теле, зуд в носоглотке, зуд кожи, боли в животе, позывы на мочеиспускание и дефекацию. Визуально отмечается покраснение кожных покровов, уртикарные высыпания, отек ушных раковин, отек век. При выслушивании слышны сухие свистящие хрипы в легких, отмечаются глухие тоны сердца и тахикардия. Артериальное давление снижено до 70/40 мм рт. ст. На ЭКГ может иметь место мерцательная аритмия, групповые экстрасистолы. Зрачки расширены, сознание спутано.

3. Молниеносная форма носит неблагоприятный прогноз. Характеризуется очень стремительным развитием клинической картины – уже через одну – две минуты после введения аллергена. Резко наступают потеря сознания, клонические судороги и острый коллапс. Дыхание становится затрудненным, агональным. Смерть наступает вследствие асфиксии из-за отека гортани в течение 8 – 10 мин.

Нередко у больных после выведения их из состояния анафилактического шока наблюдаются аллергический гепатит, гломерулонефрит, миокардит, которые могут быть причиной смерти.

Неотложная помощь при остановке сердца заключается в применении непрямого массажа сердца и введении 0,1% раствора адреналина 1 мл в полость правого желудочка. При остановке дыхания – искусственная вентиляция легких на фоне запрокинутой головы при фиксировании нижней челюсти.

Вообще помощь должна быть оказана быстро, четко и в правильной последовательности:

1) прекратить дальнейшее попадание антигена-аллергена в организм, тем самым предотвращается дальнейшее выделение медиаторов базофилами и тучными клетками;

2) использовать лекарственные средства, в частности, ведущим является 0,1% раствор адреналина гидрохлорида, так как он активирует альфа-адренорецепторы, что ведет к сужению сосудов слизистых оболочек, почек, вен, органов малого таза, способствуя повышению артериального давления. Стимулируя бета-1-адренорецепторы сердца, адреналин вызывает положительный хронотропный эффект, тем самым увеличивается сердечный выброс, улучшается сократимость миокарда. Адреналин гидрохлорид следует вводить внутривенно в 5% растворе глюкозы до нормализации уровня артериального давления. При этом также стимулируются и бета-2-адренорецепторы, что служит увеличению образования цАМФ, подавлению выделения медиаторов из базофилов и тучных клеток, обуславливая расширение бронхов;

3) обязательно уложить больного, повернув его голову в сторону во избежание западения языка и асфиксии. Освободить дыхательные пути и перевести на искусственную вентиляцию легких;

4) использовать наряду с вышеперечисленными препаратами и другие фармакологические средства. В комплексе должны быть применены антигистаминные вещества, так как они являются конкурентными блокаторами H1-рецепторов органов-мишеней. В лечении анафилактического шока предусматривается применение кортикостероидов. В силу их способности усиливать действие бета-адренергических средств, достигается увеличение сопротивления эндотелия сосудов и снижение проницаемости сосудистой стенки капилляров. Кортикостероиды тормозят разрушение мембран клеток, сопровождающееся освобождением арахидоновой кислоты (лейкотриены, простагландины, тромбоксаны и простоглицин), являются мощными медиаторами аллергии. Стимулируя образование углеводов из аминокислот (глюконеогенез), кортикостероиды обеспечивают головной мозг энергией. Наконец, кортикостероиды способствуют усилению синтеза ангиотензинконвертазы, которая превращает ангиотензин-I в ангиотензин-II, что ведет к повышению артериального давления.

При анафилактическом шоке эффективны ингибиторы фосфодиэстеразы (эуфиллин, аденозин, теофиллин). Они расширяют бронхи, увеличивают сердечный выброс, стимулируют дыхательный центр;

5) применение посимптомной терапии: сердечно-сосудистые средства, реалогически активные препараты, дезагрегант, гидрокарбонат натрия и другие).

Принципы профилактики анафилактических реакций заключаются прежде всего в детальном сборе анамнеза (истории заболевания). Большое место отводится применению так называемых кожных тестов, с помощью которых выясняется переносимость лекарственных средств. Такие пробы должны проводиться при обязательном наличии аппарата для искусственной вентиляции легких и всего необходимого для реанимации. При этом больной до тестирования не должен принимать гистаминовые препараты, симпатомиметики, эуфиллин, кортикостероиды. При отрицательных результатах применяют растворы в десять раз большие по концентрации и тест повторяют. Для контроля используют хлорид натрия, который не должен вызывать вазовагинальных рефлексов и дермографических явлений.

Местные анафилактические реакции представлены крапивницей, отеком Квинке и аллергическим ринитом.

## КРАПИВНИЦА

Крапивница характеризуется нарушением проницаемости сосудистой спинки и отеком. Различают иммунную и неиммунную форму. Причиной возникновения крапивницы могут служить различные факторы в виде пищевых, лекарственных, бытовых и многих других аллергенов. Провоцирующими моментами могут быть психоэмоциональное напряжение (стресс), физические агенты (холод, солнечное облучение и т. д.). Велика роль наследственной предрасположенности. В механизме развития ведущая роль принадлежит таким медиаторам, как гистамин, хемотоксические факторы нейтрофилов и эозинофилов, медленно реагирующая субстанция, которые запускают в работу систему комплемента, кинины, простагландины, серотонин. Они обуславливают клиническую картину данной патологии. А именно отмечается на коже лица гиперемия (эритема), переходящая в уртикарную сыпь с сильно зудящими элементами. Больной жалуется на покалывание языка, губ. Все это может сопровождаться болями в животе, рвотой, метеоризмом, обмороками. Острая крапивница, длящаяся более трех месяцев, считается уже хронической.

Отек Квинке, или ангионевротический отек, имеет те же причины развития, однако в отличие от крапивницы в процесс вовлекаются более глубокие отделы кожи и подкожной клетчатки, наблюдается увеличение языка, губ, век, ушей. Опасность заключается в затруднении дыхания из-за отека гортани вплоть до асфиксии. Отеки могут распространяться и на слизистую оболочек желудочно-кишечного тракта, обуславливая симптомы острого живота. Головная боль, судороги, заторможенность отмечаются вследствие отека головного мозга. С целью оказания неотложной помощи следует незамедлительно ввести 0,5 мл 0,1%-ного раствора адреналина подкожно; внутримышечно 2 мл 2,5%-ного раствора пипольфена; внутривенно или внутримышечно 60 – 90 мг преднизолона; 2 мл 2%-ного раствора супрастина внутримышечно. Эффективны в плане отвлекающего фактора горячие ножные ванны. Дополнить посимптомной терапией.

Крапивницу и отек Квинке можно отнести к так называемым atopическим заболеваниям. Как было сказано выше, их выделил в отдельную группу и назвал «странными» в 1925 г. американский доктор А. Ф. Кока. Наряду с отеком Квинке и крапивницей к atopическим заболеваниям присоединяются atopический дерматит, аллергический ринит, atopическая бронхиальная астма, лекарственная аллергия, аллергическая патология желудочно-кишечного тракта. Все они обусловлены образованием реагинов, которыми являются иммуноглобулины класса E. К развитию atopии (иммунных реакций в ответ на действие раздражителей) предрасполагают эндокринные факторы, известно, что на фоне гипертиреоза нередко развиваются аллергические реакции. Не последнюю роль играют наследственные факторы.

Аллергический ринит, конъюнктивит, сенная лихорадка и другие составляют группу аллергических заболеваний, так называемые поллинозы, которые максимально беспокоят человека в период активного цветения растений и наибольшей концентрации пыльцы в воздухе. Наследственная предрасположенность в патогенезе поллинозов играет очень большую роль.

Дифференциальную диагностику следует проводить между аллергическими поражениями и инфекционно-воспалительными процессами.

Для этого учитывается наличие наследственной отягощенности в анамнезе в плане аллергических заболеваний, результат кожных и провокационных проб с гистамином и другими неинфекционными агентами, лабораторные исследования (при аллергических реакциях часто имеет место эозинофилия (повышенное количество эозинофилов), но может быть и нормальным). При заболеваниях инфекционно-воспалительной природы наблюдается эффект от антимикробной терапии, чего нельзя сказать об аллергических заболеваниях.

Аллергический ринит может быть в двух формах: сезонной и постоянной. При постоянных ринопатиях часто этиологическими факторами являются агенты неаллергической природы (хроническая рецидивирующая инфекционная риносинусопатия, вазомоторная ринопатия и другие).

Идентификация аллергена заключается в тщательном сборе анамнеза, проведении кожных проб и провокационных тестов.

Основу терапии составляет исключение контакта с аллергическим агентом и гипосенсибилизация, начинать которую необходимо до сезона цветения. Более подробно об аллергических ринитах, этиологии, клинике, лечении и профилактике – в главе 7.

## АТОПИЧЕСКАЯ (АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ) БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Возникновение атопической бронхиальной астмы представляют такие генетические маркеры, как антигены гистосовместимости (B12, BW27, B5). Усугубляют картину наличие патологии беременности (недоношенность плода, перенесенные аллергические заболевания) и более старший возраст родителей. Искусственное вскармливание, частые острые респираторные вирусные инфекции, пассивное курение, нервно-психические стрессы и функциональные расстройства центральной нервной системы также могут привести к возникновению атопической бронхиальной астмы, в иммунологическую фазу которой происходит усиленная продукция реактивных IgE под влиянием аллергена (лекарства, пыльца растений, белки животного и растительного происхождения). Патохимическая стадия характеризуется контактом IgE с повторно попавшим в организм аллергеном и фиксацией образовавшегося комплекса на поверхности тучных клеток, что впоследствии приводит к активации выделения медиаторов, а именно простагландинов, гистамина, лейкотриенов, медленно действующей субстанции, хемотоксических факторов и других. Действие этих медиаторов запускает каскад химических реакций, с последующим переходом процесса в патофизиологическую фазу, во время которой имеет место отек слизистой бронхов, бронхоспазм, повышенная гиперсекреция слизи и увеличение ее вязкости. Таким образом, спазм гладкой мускулатуры бронхов и мелких бронхов и отек обуславливают механизмы обструктивных изменений дыхательных путей. Медикаментозная терапия предусматривает применение антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов, адренергетиков, натрия хромогликата и кетотифена.

Под гипосенсибилизацией понимают снижение чувствительности организма к аллергену-антигену. Неспецифическая гипосенсибилизация направлена на несколько различных антигенов, специфическая применяется в отношении определенного антигена и осуществляется за счет, например, дробного введения антитоксических сывороток по Безредко, когда происходит выведение антител из организма вследствие связывания их поливалентных антигенов. Специфическая гипосенсибилизация также проводится за счет введения малых доз антигена по определенным схемам, в связи с чем повышается продукция блокирующих антител и Т-супрессорная активность. Обязателен факт устранения контакта организма с антигеном-аллергеном.

В плане медикаментозного лечения хорошие результаты дают глюкокортикоиды, блокирующие реакции макрофагов, синтез интерлейкина-1 и суперантигена. Также в качестве средств, угнетающих иммунологическую фазу, используют гемосорбцию (при иммунокомплексной патологии), препарат анти – IgE, препарат Ксолар (при анафилаксии) и рентгеновское облучение.

Фармакологические средства, обладающие различной направленностью действия, способствуют подавлению патохимической и патофизиологической фаз:

- 1) антигистаминные препараты первого поколения (супрастин, тавегил, димедрол), которые имея некоторые побочные эффекты седативного и антихолинэргического (сухость кожи и слизистых), в то же время доступны и дешевы; препараты второго поколения (цетиризан, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин), которые более эффективны и безопасны, что важно при длительном применении;
- 2) противовоспалительные препараты (салицилаты, глюкокортикоиды);
- 3) ингибиторы фосфодиэстеразы и холинолитики.

Снижение чувствительности к биологически активным веществам достигают введением гистаглобулина, гистамина в малых дозах или либераторов гистамина. Подробнее о клинике, течении и лечении бронхиальной астмы – в главе 7.

## **ДРУГИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

Н. Ф. Филатов наблюдал больных с аллергическими трахеитами, характеризующимися ночным кашлем на фоне субфебрилитета или нормальной температуры тела, назвав данную аллергопатологию синдромом «периодического ночного кашля». Аллергический бронхит и аллергическая пневмония часто являются следствием приступа бронхиальной астмы, но могут развиваться и самостоятельно. Примечательно, что физикальные и клинические проявления отличаются вариабельностью даже на протяжении одних суток. В крови обнаруживаются лимфоцитоз, эозинофилия, увеличение количества сиаловых кислот и глобулинов.

При аллергических заболеваниях дыхательных путей важную роль играет разобщение больного с источником аллергии. Наряду с медикаментозной терапией доказано положительное действие физиотерапевтических методов в виде эндоназального электрофореза и электрофореза кальция по методу Щербака. В период ремиссии показана диетотерапия (отвар череды, корня лопуха, крапивы, земляники и т. д.) и витаминотерапия. Профилактика предусматривает соблюдение режима дня, закаливание, своевременное лечение острых респираторных инфекций.

## **АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА**

К аллергическим реакциям немедленного типа относятся цитотоксические реакции, разновидностями которых являются: гемотрансфузионный шок, аутоиммунные аллергии, компонент реакции отторжения трансплантата, резус-несовместимость матери и плода, тромбоцитопения. Этот тип реакции также содержит три фазы: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую и обусловлен наличием структурных компонентов мембраны клеток собственного организма, которые выступают в качестве антигена. Под влиянием бактерий, вирусов, гаптенов такие антигены становятся «чужими» и превращаются в аутоантигены, являющиеся причиной цитолиза (или распада) клетки-мишени. Этот процесс может протекать за счет активации фагоцитоза клетки, за счет стимуляции системы комплемента или через активацию клеточной цитотоксичности, где большая роль принадлежит лизосомальным ферментам и свободным радикалам, которые хорошо известны своей большой повреждающей способностью биологических мембран клеток организма. В иммунологической фазе запускается механизм специфического иммунитета, где макрофаги выделяют интерлейкин-1, а Т-хелперы способствуют выработке иммуноглобулинов класса G (IgG), которые в свою очередь отвечают за неспецифические защитные реакции в присутствии комплемента. В патохимической фазе активизируются лизосомальные ферменты, обуславливающие разрушение клетки с признаками аутоантигенности. Патофизиологическая фаза протекает не всегда благоприятно и может угрожать жизни больного человека (например, при синдроме Стивенса – Джонсона или синдроме Лайелла), в связи с этим лечебно-профилактические мероприятия требуют серьезного подхода и строгой последовательности. К сожалению, исключение дальнейшего контакта с аллергеном невозможно, также сложность состоит еще и в том, что специфическая и неспецифическая терапия гипосенсибилизации на современном научном этапе не разработана. Поэтому в данном случае акцент делается на симптоматическую и иммунокорректирующую терапию, в частности иммуносупрессоры, которые тормозят разрушительные процессы в клетках-мишенях.

## **СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА**

Синдром Лайелла часто называют синдромом обожженной кожи или токсическим эпидермальным некролизом. Впервые его описал в 1956 г. А. Лайелл. Заболевание довольно редкое, имеет различные причины возникновения. Это может быть реакция на переливание крови, плазмы либо на лекарственные препараты (анальгетики, антибиотики и т. д.) или на инфекционный процесс.

В 50% случаев прогноз неблагоприятен. В основе лечения лежит использование гормональных, антигистаминных средств и посимптомной терапии. Более подробно данная патология описана в главе 7 в разделе токсико-аллергические заболевания (токсикодермии).

## СИНДРОМ СТИВЕНСА – ДЖОНСОНА

Синдром Стивенса – Джонсона описали Е. Джонсон и А. Стивенс в 1922 г. Заболевание представляет собой развитие аллергических реакций немедленного типа на фоне приема сульфаниламидов, антибиотиков, барбитуратов и др. Симптомы схожи с синдромом Лайелла, однако для синдрома Стивенса – Джонсона не характерен токсикоз, сыпь на теле в виде темно-красных пятен безболезненна и не имеет тенденции к слиянию и образованию крупных пузырей с серозным содержимым. Течение в большинстве случаев благоприятное, осложнения в виде поражения сердца и почек крайне редки. Лечение включает антигистаминные препараты, гормоны, инфузионную терапию, гемосорбцию и посимптомную терапию.

Дают хороший терапевтический результат при острых и хронических аллергических заболеваниях глюкокортикоиды, назначаемые в виде пульстерапии в больших дозах. В комплексном лечении обязательно применение дезинтоксикационных средств (реополиглюкин, раствор Рингера и др.) и антиоксидантов – натрия тиосульфата, витамина С, токоферола ацетата и т. д., которые также эффективны при дисфункции системы фагоцитоза. Более подробно об этой патологии сообщается в главе 7 в разделе токсико-аллергические заболевания.

В рамках рассматриваемой патологии выделяют еще одну разновидность аллергических реакций немедленного типа – иммунокомплексный тип реакции, характеризующийся образованием иммунных комплексов, в состав которых входят комплементсвязывающие и преципитирующие антитела (IgM IgG1–3), а в качестве антигенов на первом плане фигурируют лекарственные средства (антибиотики, сульфаниламиды), аллогенные гамма-глобулины, антитоксические сыворотки, вирусы, бактерии, пищевые продукты (белок яиц, молоко).

Механизм развития обусловлен отслаиванием эндотелиальных клеток и оседанием на базальной мембране сосудов иммунных комплексов. В связи с повреждением сосудистой стенки происходит активация фактора Хагемана (XII фактор свертывающей системы), что закономерно ведет к повышенной функции фибринолитической, кининовой и свертывающей систем крови. Нарушение целостности стенки микроциркуляторного русла также стимулирует адгезию тромбоцитов, которые высвобождают тромбоксан А<sub>2</sub>, серотонин, четвертый тромбоцитарный фактор, способствующие спазму сосудов и агрегации тромбоцитов, что еще больше усугубляет картину нарушенной микроциркуляции. В патохимическую фазу происходит также образование так называемых анафилатоксинов, которые приводят к развитию воспаления посредством выделения гистамина тучными клетками. Анафилотоксины являются компонентами комплемента, в частности С<sub>3а</sub> и С<sub>5а</sub>, активация которых происходит по классическому пути. Запущенный каскад реакций способствует миграции в очаг воспаления полиморфноядерных нейтрофилов, являющихся источником кининов, лизосомных ферментов и супероксидного анион-радикала.

К иммунокомплексной патологии относятся сывороточная болезнь, ревматоидный артрит, гломерулонефрит, феномен Артюса, атеросклероз, системная красная волчанка и др.

В настоящее время выявлено множество заболеваний, в развитии которых большое клиническое значение отводится иммунным комплексам.

1. Аутоиммунные заболевания:

- 1) ревматоидный артрит;
- 2) узелковый периаритрит;
- 3) тиреоидит Хамимото;
- 4) системная красная волчанка;

- 5) пузырьчатка;
  - 6) активный гепатит;
  - 7) идиопатическая тромбоцитопения;
  - 8) смешанная форма криоглобулинемии.
2. Заболевания, обусловленные иммунными комплексами:
- 1) сывороточная болезнь;
  - 2) феномен Артюса;
  - 3) аллергический альвеолит;
  - 4) герпетиформный дерматит;
  - 5) энтеропатия.
3. Инфекционные заболевания:
- 1) вирусная инфекция (гепатит, корь);
  - 2) бактериальная инфекция (лепра, микоплазмоз и др.);
  - 3) протозойная инфекция (малярия и т. д.);
  - 4) гельминтозы (шистомоз, филериоз и др.).
4. Опухоли.

Циркулирующие иммунные комплексы выявляются при карциномах толстой кишки, меланомах, лейкозах, лимфомах, саркоидозе и т. д.

Основные направления терапии иммунокомплексной патологии включают, прежде всего:

- 1) исключение дальнейшего контакта организма с антигеном. Это возможно, только если мы имеем дело с антигенами экзогенного происхождения;
- 2) подавление выработки антител иммуномодуляторами;
- 3) выведение из организма иммунных комплексов (например, плазмоферез или дефибринирование крови);
- 4) воздействие на эффекторные механизмы (блокада рецепторов, противовоспалительные средства, ингибирование ферментов и т. д.).

## СЫВОРОТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ

Сывороточная болезнь возникает у 5 – 10% людей, которым парентерально была введена чужеродная сыворотка (например, против дифтерии, бешенства, столбняка, ботулизма и др.). Аллергические реакции проявляются в большей степени, если имеет место предшествующая сенсibilизация, которая длится от семи до двенадцати суток. Однако сывороточная болезнь развиваться может как при повторном введении антигена, так и при первичном. Примерно через 2 – 3 дня содержание в крови введенного внутривенно антигена резко падает из-за его перераспределения по внеклеточным и внутриклеточным белковым пулам. Истощение антигена в дальнейшем объясняется его катаболизмом в следующие четыре дня. Через 12 – 14 дней происходит образование иммунных комплексов и антител, что также ведет к снижению концентрации антигена. На 15 – 16-й день наблюдались повышения титра антител, а затем вновь снижение. Часть антител элиминирует (выводится) из организма, после чего устанавливается определенный уровень концентрации антител.

Различают четыре клинические формы сывороточной болезни по интенсивности проявлений.

1. Легкая форма. Температура тела повышена до 38 °С. Общее состояние больного удовлетворительное. В это время появляется ангионевротический отек, незначительное увеличение лимфатических узлов и кожные изменения в виде уртикарной сыпи.

2. Средняя тяжесть сывороточной болезни проявляется наличием у больного красноты и припухлости вокруг мест введения антигена, зуда, уртикарной сыпи, увеличением регионарных лимфатических узлов. Температура тела 38 – 39 °С. Могут беспокоить боли в суставах (в 50% случаев), головная боль, тахикардия.

3. При тяжелой форме появляется кореподобная или гемморрагическая сыпь, температура тела повышена и держится длительное время. Суставы болезненные, припухшие, нередко развиваются синовиты и невралгии. Отмечаются одышка, падение артериального давления.

В анализах крови лейкопения с умеренным лимфоцитозом, снижение свертываемости крови, увеличение СОЭ, тромбоцитопения.

4. Анафилактическая форма главным образом развивается при повторном введении сыворотки, когда резко повышается температура тела, давление падает, больной оглушен сначала, а затем появляется возбуждение с судорогами.

Наблюдаются одышка, цианоз, может наступить смерть.

Данную патологию следует дифференцировать с инфекционным мононуклеозом и ревматизмом, в целом же правильная постановка диагноза не представляет сложности.

Лечение сывороточной болезни в основном симптоматическое в виде седативных, антигистаминных, противосудорожных средств. При тяжелых формах обязательны глюкокортикоиды коротким курсом. Также назначают нестероидные противовоспалительные средства, мочегонные, противозудные мази местно и другие.

Прогноз благоприятный при условии отсутствия поражения почек и периферической нейропатии.

## РЕАКЦИЯ АРТЮСА

Реакция Артюса (была описана М. Артюсом) в своем развитии предполагает различные иммунные механизмы, главным из которых является образование преципитатов иммунных комп комплексов, вследствие чего индуцируется патохимическая фаза в виде активации и связывания комплемента в субэндотелии капилляров или мелких вен. В дальнейшем происходит агрегация тромбоцитов с формированием тромбов, состоящих из эритро-, тромбо-, гранулоцитов. Базальные мембраны сосудов разрушаются, сами сосуды окружены лейкоцитарными скоплениями. Повышается уровень мононуклеарных клеток, а через несколько дней появляются плазмциты. Все это приводит к спазму артериол и центральному геморрагическому некрозу. Впервые эта реакция была выявлена М. Артюсом, когда он подкожно через каждые пять дней вводил кроликам лошадиную сыворотку, при этом с каждой дозой антигена увеличивался местный отек, а затем наступал геморрагический некроз тканей.

К методам, подтверждающим иммунокомплексную природу процесса, относятся:

- 1) появление реакции Артюса через 6 – 8 ч после аппликации антигена;
- 2) обнаружение иммунных комплексов или активация комплемента;
- 3) определение антител иммунодеферентным анализом или радиоммунным.

Имунокомплексная патология, можно сказать, занимает главное место в развитии такого заболевания как ревматоидный артрит с образованием так называемого ревматоидного фактора (IgG7S, IgM19S), иммунных комплексов, аутоантигенов и аутоантител, которые способствуют появлению коронарных, легочных, церебральных, мезентериальных васкулитов и патологии синовиальных оболочек суставов.

Системная красная волчанка характеризуется образованием иммунных комплексов, в состав которых входят антитела к нативной ДНК, нативная ДНК и комплемент, вызывающих полиартрит (множественное поражение суставов), гломерулонефрит (воспаление канальцев почек), поражение кожи (эритему), нервной системы, легких, клеток крови и серозных оболочек.

При гломерулонефрите, в частности, характерно нарушение фильтрационной способности почек из-за патологии сосудов клубочков почек.

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Аллергические реакции замедленного типа по-другому еще называют клеточными иммунными реакциями. Гиперчувствительность замедленного типа осуществляется иммунокомпетентными Т-лимфоцитами против антигенов клеточных мембран. Объектом пристального изучения такие реакции стали после работ Р. Коха.

Различают следующие виды реакция замедленного типа.

1. Инфекционная аллергия.
2. Отторжение трансплантата.
3. Контактный дерматит.
4. Аутоиммунные заболевания.

Для возникновения таких реакций необходима предшествующая сенсибилизация организма, тогда уже через 6 – 72 ч появляются первые проявления. Ярким примером может послужить реакция Манту, которая достигает своего максимума через 24 – 48 ч в виде образования плотной гиперемированной папулы с некрозом в центре, если организм был ранее сенсибилизирован микобактериями. Антигеном в данном случае выступает туберкулин, который вводят человеку подкожно на внутренней поверхности предплечья. Затем на месте введения остается инфильтрат, состоящий из скоплений моноцитов, макрофагов и лимфоцитов.

Вызывают аллергию замедленного типа следующие антигены-аллергены:

- 1) инфекционные (вирусы, бактерии, паразиты, грибы, простейшие);
- 2) специфические опухолевые клетки;
- 3) белковые антигены гистосовместимости;
- 4) клетки собственных тканей (аутоантигены);
- 5) комплексные соединения химических веществ с белками тканей.

Так же как и реакции немедленного типа, реакции замедленного типа развиваются по трем последовательным фазам.

1. Иммунологическая фаза характеризуется активацией макрофагов на повторное введение антигена, которые с помощью интерлейкинов-1 запускают иммунный ответ. В свою очередь, через систему интерлейкинов-2 Т1-хелперы способствуют появлению Т-киллеров, которые находятся в соединении с базофилами, макрофагами, эозинофилами и др.

Несомненно основными участниками реакции замедленного типа являются Т-клетки, субпопуляции которых составляют:

- 1) Т-продуценты лимфокинов (т. е. медиаторов);
- 2) Т-супрессоры блокируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-клеток;
- 3) Т-модификаторы: Т-хелперы (или амплифайеры) способствуют размножению и дифференцировке Т-клеток;
- 4) Т-эффекторы: Т-киллеры разрушают опухолевые клетки;
- 5) Т-клетки памяти сохраняют и передают информацию об антигене.

После контакта Т-продуцентов лимфокинов с антигеном начинается секреция более шестидесяти растворимых медиаторов, воздействующих на различные клетки в очаге аллергического воспаления. Такие медиаторы называются лимфокинами и классифицируются так:

- 1) факторы, влияющие на макрофаги (фактор, активирующий макрофаги; фактор, повышающий пролиферацию макрофагов; миграцию ингибирующий фактор (MIF));
- 2) факторы, влияющие на лимфоциты (фактор, активирующий Т- и В- лимфоциты; бластогенный фактор; фактор переноса Лоуренса);

3) хемотаксические факторы (для лимфоцитов, эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов);

4) цитотоксические факторы (фактор, ингибирующий стволовые гемопоэтические клетки, лимфотоксин, фактор, тормозящий синтез ДНК);

5) антимикробные и противовирусные факторы.

2. Патохимическая фаза наступает после выделения медиаторов, действие которых приводит к формированию местной сосудистой и тканевой реакции, возникающей в течение 24 – 48 ч, максимум – через 72 ч).

3. Патофизиологическая фаза характеризуется появлением клинических проявлений биологических эффектов медиаторов и цитотоксических Т-лимфоцитов (миокардиты, нефриты, ревматизм, инфекционные риниты, альвеолиты и др.).

## КОНТАКТНЫЕ ДЕРМАТИТЫ

Контактные дерматиты возникают при воздействии на кожу низкомолекулярных веществ органического и неорганического происхождения (краски, лаки, пестициды, антибиотики, соединения кобальта, косметические средства) и растительной природы (семена хлопка, цитрусовые). Патологические изменения наблюдаются в поверхностных слоях кожи в виде инфильтрации, дегенерации и отслойки эпидермиса.

В настоящее время в своем развитии набирает обороты наука трансплантология. Выделяют следующие виды трансплантатов:

- 1) аллогенные, когда реципиент и донор являются представителями разных генетических линий внутри одного вида;
- 2) сингенные, когда реципиент и донор идентичны в антигенном отношении (монозиготные, т. е. однояйцевые близнецы);
- 3) ксеногенные, когда донор и реципиент относятся к различным видам.

Выделяют две фазы отторжения трансплантата:

- 1) афферентная фаза (реципиент распознает несовместимые Н-антигены трансплантата);
- 2) эффекторная фаза (образованные в первую фазу эффекторные механизмы атакуют трансплантат и отторгают его).

Эффекторный механизм, представленный эффекторными Т-клетками (Т-киллерами), способствует повреждению клеток трансплантата. Данный процесс протекает в три фазы:

- 1) фаза распознавания;
- 2) «ударная фаза»;
- 3) фаза дезинтеграции клетки-мишени.

Для наглядности приведем пример отторжения кожного аллотрансплантата. Сначала кожный лоскут донора сливается краями с кожей реципиента, и трансплантат имеет вид нормальной кожи. Через 5 – 7 дней появляется отечность, локальный тромбоз. Сам трансплантат становится твердым, синюшным, и через 11 – 12 дней наблюдается полное отторжение трансплантата. Примечательно, что при повторной пересадке от того же донора отторжение происходит в два раза быстрее.

## АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аутоиммунные заболевания делят на коллагенозы (системные заболевания соединительной ткани) и заболевания, при которых в кровяном русле находят органоспецифические антитела. Для первой группы заболеваний не характерно обнаружение в сыворотке крови антител строгой органной специфичности.

Выделяют несколько механизмов развития:

1) образование аутоантител против вторичных (приобретенных) антигенов под воздействием факторов инфекционной (вирусы, бактерии) и неинфекционной природы (холод, тепло, излучение и т. д.);

2) образование аутоантител против первичных (естественных) антигенов (иммунологически забарьерных тканей – щитовидной железы, хрусталика, яичек, нервной ткани);

3) образование аутоантител против гетерогенных антигенов или перекрестно реагирующих (например, сердечные тканевые антигены имеют сходство с некоторыми видами стрептококков);

4) в результате сбоя иммунологической толерантности к собственным здоровым тканям в связи с соматическими мутациями лимфоидных клеток.

Подходы к устранению аллергических реакций замедленного типа различны. Определенную трудность составляет выведение аллергена из организма. Важная роль отводится иммунокорректирующей группе препаратов, которые делятся на две группы:

1) иммуностимулирующие или вернее иммуномоделирующие;

2) иммуносупрессирующие (глюкокортикоиды, цитостатики).

В качестве средств неспецифической гипосенсибилизации применяют плазмаферез, гемосорбцию, ионизирующее излучение.

## Глава 4. Пищевая аллергия

В последнее время внимание к аллергическим заболеваниям возрастает. Огромная распространенность этих заболеваний у взрослых (75 – 80%) и детей (20 – 25%) медики объясняют современной индустриализацией, урбанизацией, широким использованием химических веществ в трудовой деятельности и быту. Частое применение фармакологических препаратов (антибиотиков, салицилатов и др.), высокомолекулярных медикаментов и биопрепаратов (сыворотки, вакцины) также способствует развитию и росту аллергических патологий. В отношении детей большую роль в появлении первых признаков аллергии играет ранний докорм и искусственное вскармливание. Ни для кого не секрет, что в современной пищевой промышленности широко используются красители, ароматизаторы и консерванты, что обуславливает возникновение аллергических заболеваний, в частности пищевых аллергий. К данной патологии приводят химизация сельского хозяйства и загрязнение окружающей среды отходами промышленных объектов. Известно, что появление любой разновидности аллергии говорит прежде всего о сбое механизмов иммунной системы. Воздействие стрессорных факторов на организм (особенно психотравмирующих) в большинстве случаев приводит в результате к срыву иммунного аппарата, следовательно – к повышению риска развития аллергии. Ранние аллергические проявления отмечаются у детей с наследственной предрасположенностью. Конституционным особенностям также отведена не последняя роль в возникновении аллергических заболеваний. Новые факты указывают на то, что те дети, чьи мамы во время беременности злоупотребляли кофе, медом, шоколадом, куриными яйцами и т. д., уже с первых дней жизни обречены стать аллергиками. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что аллергические заболевания являются полиэтиологичными. Что касается генетических факторов, то специалистами давно отмечена связь наследственных механизмов аллергии с системой гистосовместимости. Если оба родителя страдают аллергическими заболеваниями, то предрасположенность к возникновению аллергии у их детей составляет 50 – 80%, и в целом она отождествляется с таким понятием, как аллергический диатез, который характеризуется измененной реактивностью организма с поражением дыхательного тракта, пищеварительной системы и кожи. Склонность к аллергическим диатезам чаще всего отмечается по материнской линии, но как уже было сказано ранее, возможна сенсibilизация плода еще во время своего внутриутробного развития, в связи с этим пристальное внимание должно отводиться системе «мать – плацента – плод». Дело в том, что аллергены матери проникают через плацентарный барьер в организм плода, стимулируя образование гемагглютинирующих к ним антител (IgM), однако иммунные реакции АТ + АГ пока отсутствуют благодаря неспецифическим защитным механизмам, вследствие чего антитела выводятся в амниотическую жидкость. После рождения к ребенку поступают аллергены матери с молоком, именно в это время уже могут появиться первые признаки аллергического диатеза. Несмотря на сложные иммунологические механизмы, сенсibilизацию плода во время беременности относят к факторам внешней среды. Таким образом, наследственность в плане аллергических заболеваний имеет в виду предрасположенность к частым ответам организма на различные аллергены и, наоборот, аллергия может возникнуть совершенно в наследственно неотягощенном организме с условием частого воздействия аллергенов на него. Без сомнения, внутриутробный период жизни является важным моментом реализации генетической программы развития, узловыми точками которой выступают так называемые критические периоды:

- 1) переход зародыша от стадии дробления к дифференцировке на три зародышевых листка на первой неделе внутриутробного развития;
- 2) на 3 – 8-й неделе – период большого органогенеза и плацентации.

В данные периоды имеет место повышенная чувствительность плода к действию повреждающих факторов, особенно алкоголя, никотина, пестицидов, вирусов, лекарственных препаратов. В итоге в дальнейшем отмечается общее торможение развития органов и систем, приводящее к гибели плода. Если сила воздействия вредного фактора умеренная или слабая, может быть так называемая «физиологическая незрелость» одних систем и перезревание других или «физиологический стресс», переживаемый плодом, когда тренируются его адаптационные способности. Аллергический диатез представляет собой аномалию конституционных признаков, которая характеризуется неадекватной реакцией организма на раздражители. Понятие о диатезе имеет тесную связь с конституциональной принадлежностью, другими словами – с индивидуальными особенностями организма. Еще древние врачи обратили внимание на различие между людьми в плане их характера, поведения, склонности к определенным заболеваниям. В частности, Гиппократ классифицировал людей на четыре типа:

- 1) меланхолик (нерешительный, подавленный);
- 2) холерик (вспыльчивый, раздражительный);
- 3) флегматик (медлительный, спокойный);
- 4) сангвиник (общительный, подвижный).

Позднее в основу различий между людьми были положены и другие классификации. Например, с учетом соотношения между горизонтальными и вертикальными размерами тела или по преимущественному развитию той или иной физиологической системы Сиго различал дыхательный, пищеварительный, мозговой и мышечный типы; Кречмер делил людей на пикнический, астенический и атлетический типы; А. А. Богомолец создал классификацию механизмов по особенностям активности: фиброзный тип характеризуется плотной волокнистой соединительной тканью, астенический – тонкой и нежной, пастозный – рыхлой, липоматозный – обильным развитием жировой ткани. В древности медики хорошо знали сильные и слабые стороны каждого типа. В настоящее время изучение этого во проса позволяет предупредить, вовремя выявить склонность к заболеванию и индивидуализировать лечение.

Необходимо отметить, что существуют возрастные особенности развития аллергии у детей. В первые месяцы жизни главными сенсibilизирующими агентами являются пищевые аллергены, приводящие к возникновению аллергических реакций чаще немедленного типа, реже – замедленного (клеточного). В качестве пищевых антигенов – аллергенов могут выступать молочные смеси, коровье молоко, яйца, цитрусовые, манная каша. К 3 – 5 годам пищевая сенсibilизация значительно уменьшается, а на первый план выступает повышенная чувствительность к домашней пыли, пыльце растений, к медикаментам и т. д. Таким образом, моноаллергия превращается в поливалентную. Примечателен тот факт, что чем чаще повторяется аллергическая реакция, тем лучше она закрепляет свои механизмы, что обуславливает возникновение ее по типу условного рефлекса. Например, психоэмоциональное, физическое напряжение может способствовать появлению симптомов аллергии. Течение аллергических заболеваний у детей имеет фазовость развития:

– первая фаза – моноаллергенная. Аллергизация происходит только с одним аллергеном, при этом патологический процесс может быть локализован в разных органах (коже, легких, пищеварительном тракте). Часто имеет место переход этой фазы во вторую;

– вторая фаза – олигоаллергенная, когда ребенок сенсibilизирован двумя и более аллергенами с вовлечением в процесс множества органов;

– третья фаза – неспецифическая. В качестве провоцирующих факторов выступают психические, физические воздействия, вследствие чего возникают аллергические реакции.

Моноаллергенная фаза наблюдается в основном у детей до 4 – 5-летнего возраста, после пяти лет преобладает полиаллергенная фаза, а неспецифическая наступает преимущественно в подростковом периоде.

В настоящее время имеются все основания утверждать, что во всем многообразии аллергий именно пищевая аллергия является чуть ли ни самой распространенной, особенно это правомерно в отношении детей в первые годы жизни. Пищевая аллергия представляет собой многочисленные аллергические реакции на пищевые продукты, при этом она не связана с какими-либо нарушениями обмена веществ. Надо отметить, что проявлениями пищевой аллергии могут быть практически все аллергические заболевания. О. А. Маталыгиной и И. М. Воронцовой установлено, что атопическими реакциями на прием пищевых продуктов отвечают примерно 0,2% детей в популяции, при этом у 4/5 больных преобладают гастроэнтеральные симптомы в сочетании с респираторными и (или) кожными проявлениями. Сначала пищевые аллергены являются этиологическими факторами для развития аллергических болезней, далее связь клинических проявлений и поступлений аллергена в организм становится менее отчетливой, а на этапе поражения органов процесс приобретает самостоятельный характер течения.

Чаще всего аллергические реакции проявляются сразу же после приема продукта – аллергена, но реакции бывают отсроченными, возникающими через несколько часов после употребления пищи, к которой есть повышенная чувствительность. Клиническая литература указывает, что аллергическими реакциями страдают четверо из десяти детей первого года жизни, причем частой причиной пищевой аллергии является обычное перекармливание ребенка определенным продуктом.

Существует ряд приоритетных продуктов питания, которые наиболее часто вызывают аллергические реакции. Лидером этого ряда является коровье молоко, оно, как правило, составляет основу молочных смесей, используемых при искусственном вскармливании ребенка, а также прикорм и докорм вводится в виде каш на коровьем молоке. Повышенная чувствительность к коровьему молоку составляет примерно 76,8% наблюдений. Яйца куриные являются также гипераллергенами и занимают второе место, на третьем месте – рыбные продукты, на четвертом – цитрусовые и овощи, ягоды, имеющие красную или оранжевую окраску, на пятом – шоколадные изделия, какао, кофе, горох, мука, орехи. Причиной пищевой аллергии могут стать мед, грибы, соя в составе соусов и приправ. Золотое правило для родителей гласит: «Ни в коем случае нельзя давать ребенку первого-второго года жизни шоколад, икру, грибы, орехи!»

Детские врачи обратили внимание на существование так называемого перекрестного реагирования между различными пищевыми аллергенами (например, коровьего молока и говядины) и между пищевыми аллергенами и аллергенами, не относящимися к продуктам питания (например, винограда и лебеды, малины и ацетилсалициловой кислоты и т. д.).

Появлению пищевой аллергии у ребенка способствует злоупотребление матерями во время беременности шоколадом, орехами, цитрусовыми, клубникой, молочными продуктами, медом и лекарственными средствами. В формировании аллергических реакций существенную роль играет наследственная предрасположенность (отягощенный семейный анамнез повышает риск развития аллергий в 10 раз, он ассоциируется с антигенами DW3 и HLA-B8).

Аллергические реакции на пищу могут быть связаны с так называемой наследственной ферментопатией (гиперлипидпротеинемией, дисахаридазной недостаточностью, нарушением аминокислотного обмена и энзимопеническими гемолитическими анемиями). Функциональная незрелость или недостаточность желез желудочно-кишечного тракта детей первых лет жизни ведет к неполному расщеплению белков пищи, вследствие чего накапливаются различные антигенные субстанции на фоне сниженной функции поджелудочной

железы, при этом кислотность желудочного сока также недостаточна. Непереносимость какой-либо пищи не всегда напрямую связана с пищевыми аллергенами, что необходимо учитывать при постановке диагноза (в плане дифференциальной диагностики) и выборе лечения. Это могут быть приобретенные заболевания пищеварительной системы (кишечная непроходимость, язвы, гастроэзофагальный рефлюкс, дисахаридазная недостаточность при инфекциях и т. д.). Необычные реакции на пищу могут появиться после воздействия, например, психотравмирующих факторов или в виде псевдоаллергических реакций, которые обусловлены наличием в пищевых продуктах растительных лектинов, гистамина и его либераторов.

Токсины микробов (стафилококковые отравления, ботулизм) и некоторые инфекции (кишечная палочка, сальмонеллы, иерсинии) также могут благоприятствовать извращенным реакциям на пищу.

К предрасполагающим факторам развития пищевых аллергий (наряду с наследственной отягощенностью, нарушением диеты беременной женщины и кормящей грудью, ранним переводом ребенка на искусственное вскармливание) относятся перинатальная патология, холециститы, холецистопатии и наследственные иммунодефициты (особенно секреторного компонента IgA).

Следует отметить, что сенсibilизация организма в основном происходит через желудочно-кишечный тракт, когда аллергены проникают через его слизистую оболочку посредством пиноцитоза или прямым межклеточным путем. Защита организма в данном случае будет обусловлена состоянием так называемого пищеварительного барьера, включающего в себя: анатомический барьер в виде обширного эпителиального покрова; физиологический барьер, представленный глико- и мукопротеинами, и, наконец, иммунный барьер, состоящий из иммуноглобулинов секретов (IgA, главным образом).

Для того чтобы правильно организовать диетотерапию, являющуюся ключевым моментом в устранении пищевых аллергий, необходимо учитывать закономерности работы пищеварительной системы у детей. Известно, что ребенок относится к числу незрелорождаемых и требуется достаточно много времени для созревания относительно других представителей класса млекопитающих, однако деятельность именно желудочно-кишечного тракта довольно активна. Во время внутриутробного развития плод способен заглатывать около 450 мл амниотической (околоплодной) жидкости за сутки. В состав околоплодных вод входят белки (6 – 18 г/л, глюкоза (0,22 – 0,54 г/л). Являясь как бы диализатором жидкостей матери и плода, она схожа по своему составу с внеклеточной и спинномозговой жидкостями. Амниотическая жидкость всасывается через слизистую желудка и кишечника плода. Невсосавшаяся жидкость и непереваренные частицы составляют содержимое мекония (первородный кал). Плод достаточно хорошо усваивает белковую составляющую амниотической жидкости, так как в меконии белок отсутствует. Вообще пищеварительная система плода начинает активно работать на 16 – 20-й неделе внутриутробного развития, причем ярко выражен глотательный рефлекс, железы желудка активно вырабатывают пепсиноген, в слюне много амилазы. На 5-м месяце внутриутробного развития в работу вступает секретин, а затем и трипсиноген, представляющие собой важную ферментативную систему пищеварительного тракта. У ребенка первого года жизни протеолитическая активность желудочного сока увеличивается вдвое по сравнению с плодом. У годовалого ребенка секреция и ферментативная функция слабо выражены из-за малой продолжительности нахождения пищи в ротовой полости. Слюна имеет слабокислую реакцию, что может вызвать легкость развития грибковой инфекции в полости рта ребенка. Под действием слюны молоко подвергается створаживанию в желудке (тем самым облегчается переваривание молока). У взрослого человека, когда пища поступает в желудок, его стенки расслабляются, у новорожденного ребенка этого не происходит. У грудничков, по данным И. А. Аршавского, кислая среда в желудке обуслов-

лена не соляной кислотой, как у взрослых, а молочной, при помощи которой происходит расщепление белка на полипептиды. В желудке также действием липаз эндогенного и экзогенного происхождения обуславливается переваривание жира. М. С. Маслов (1917 г.) доказал, что женское молоко в своем составе содержит большое количество липазных ферментов, имеющих оптимальное рН-значение, которое равно 7. Надо отметить, что к моменту рождения ребенка у него уровень развития желудка значительно ниже, чем кишечника, длина которого больше длины тела примерно в шесть раз (для сравнения: у взрослого человека длина кишечника превосходит длину его тела лишь в четыре раза).

В грудном возрасте всасывается в тонком кишечнике 98 – 99% белков в виде аминокислот благодаря энзимам поджелудочной железы (химотрипсину и трипсину) и энтероцитам слизистой оболочки тонкого кишечника. В тонкой кишке на поверхности ворсинок в области щеточной каймы энтероцитов происходит расщепление углеводов (лактоза до моносахаридов бета-глюкозидазой, а мальтоза и сахароза – альфа-альфаглюкозидазой). Гидролиз жира осуществляется с участием ферментов поджелудочной железы и желчных кислот. Пища ребенка должна быть дозирована, следует исключить как голодание, так и переедание, так как существует определенное соотношение количества выделенной секреции слюнными железами и желудочно-кишечным трактом и объемом съеденной пищи (например, объем желудочного сока пропорционален квадратному корню из количества употребленной пищи). Эти и другие физиологические закономерности требуют знания и правильного применения для полного обеспечения жизненно важных функций организма, его роста и правильного развития в физическом и психическом смысле. С пищей человек получает питательные вещества и энергию, с помощью которых осуществляется передвижение и внешняя работа, поэтому пища должна быть в количественном и качественном отношении адекватна потребностям человеческого организма. Пищеварительная система наряду с функциями всасывания и переваривания играет очевидную роль в развитии иммунитета, принимает большое участие в метаболических процессах (обмене веществ) и, наконец, выполняет экскреторную функцию (выделение, например, продуктов азотистого обмена слюной и желудочным соком).

Периоды от новорожденности до первого года жизни являются очень ответственными и сложными в плане правильного выстраивания взаимоотношений детского организма и условиями окружающего мира, от этого момента зависит возможность сохранения жизни и здоровья грудного ребенка, его развитие и рост. Одним из ключевых моментов достижения правильного вскармливания новорожденного является кормление его материнским молоком. Известно, что в конце беременности и в первые дни после родов у женщины выделяется из грудных желез густая клейкая серо-желтого цвета жидкость. Это молозиво, содержащее наивысшее количество питательных веществ, в частности белка (102,6 – 132,0 г/л), много аскорбиновой кислоты, витамина А, В12 и Е, минеральных солей, иммуноглобулинов, ферментов, гормонов. В меньшей степени в молозиве присутствуют молочные сахара и жиры. Все это позволяет ребенку получать в первые дни жизни много питательных веществ в небольшом объеме молозива. Что же касается коровьего молока, то без труда можно увидеть качественные и количественные различия его с женским грудным. А именно, в молоке коровы общее количество белка превосходит женское в 2 – 3 раза, углеводов же, наоборот, в два раза меньше, жиров – одинаковое количество. Имеют место различия в составе белков. По сообщению А. А. Шайхиева (1971 г.), в коровьем молоке меньше содержится таких аминокислот, как лейцин, изолейцин, метионин, аспарагиновая кислота, фенилаланин, цистеин, тирозин, пролин. При электрофорезе белков женского молока выделяются пять фракций аминокислот, а белков коровьего молока – три фракции. Важно соотношение мелкодисперсных белков (альбуминов) и крупнодисперсных – казеиногенов для створаживания, переваривания и усвоения молока. Казеиноген под действием желудочного сока переходит в казеин,

который и способствует створаживанию молока с получением мелких хлопьев. В грудном молоке отношение альбуминов и казеиногена составляет 6 : 4, а в коровьем – 2 : 8. Молекула казеина грудного молока по размерам намного меньше, чем коровьего, что также обеспечивает лучшее, более легкое переваривание и усвоение, это объясняется еще и тем, что в женском молоке содержится очень много протеолитических ферментов (диастаза, дегидрогеназа, каталаза, аминотрасферазы и т. д.). В составе коровьего молока отмечается большое количество низших насыщенных жирных кислот, имеющих высокую точку плавления, т. е. требующих для своего расщепления и усвоения больших энергетических и ферментативных затрат. К таким жирным кислотам относятся каприловая, каприновая, капроновая и масляная. Роль жирных кислот велика в становлении центральной нервной системы, регуляции проницаемости сосудов, выработке желчи. В женском молоке преобладают ненасыщенные жирные кислоты с низкой точкой плавления, содержащие большое количество фосфатидов, которые обуславливают замыкание привратника при переходе жира в двенадцатиперстную кишку, тем самым способствуя более равномерной эвакуации жира из желудка, интенсивному всасыванию жира в слизистой тонкого кишечника. Кроме того, фосфатиды, в частности лецитин, обуславливают адекватный синтез белка в детском организме и ограничивают отложение балластного (ненужного) жира. Работы В. Г. Кислаковской (1967 г.) показывают, что чем младше ребенок, тем больше жира должен получать на 1 кг тела, т. е. потребность в жире в детской диетологии определяется возрастом. Имеются количественные и качественные различия по углеводному составу. В коровьем молоке меньше молочного сахара, причем он состоит из альфа-лактозы, которая метаболизируется в два раза быстрее лактозы, входящей в состав молочного сахара женского молока. В материнском молоке преобладает альфа-лактоза, вследствие того что в нем больше фосфатов, которые успевают превратить бета-лактозу в альфа-лактозу до момента расщепления, чего нельзя сказать о коровьем молоке.

В отношении витаминного состава и их количества отмечено, что грудное молоко женщины намного богаче по содержанию таких витаминов, как С, А, D. Следует отдать должное тому факту, что в коровьем молоке больше биотина, рибофлавина, пантатеновой кислоты, витамина В12, однако при термической обработке (например, приготовлении каш) все их действие сходит, к сожалению, на нет. Таким образом, из вышесказанного наглядно видно, что при выборе вскармливания новорожденного безусловное предпочтение должно быть отдано женскому грудному молоку. Не стоит забывать очень важный момент в плане возможной энтеральной сенсibilизации, ведь все ингредиенты материнского молока, включая белки, абсолютно неаллергенны и, напротив, коровье молоко обладает резко выраженной антигенностью и по большей своей части обуславливает развитие и рост аллергических заболеваний, так как в своем составе имеет агрессивный чужеродный белок.

Таким образом, можно выделить три главных фактора, предрасполагающих к развитию пищевой (алиментарной) аллергии.

1. Повышенная аллергическая настроенность (реактивность) организма.
2. Нахождение в контакте с большим количеством аллергенов и различных раздражителей обширной поверхности слизистых пищеварительной, дыхательной систем и кожи.
3. Раннее введение искусственного вскармливания, докорма и прикорма грудным детям в виде разнообразных белковых смесей и мясных продуктов.

В большинстве случаев алиментарная аллергия проявляется аллергическими реакциями немедленного типа, т. е. выработкой и активным участием IgE, являющихся реагинами. Помимо IgE, иммунитет гуморального типа может быть выполнен IgG2 и иммунными комплексами антиген – антитело. Надо отметить, что в патогенезе пищевой аллергии определенную роль могут играть и реакции замедленного типа (клеточный иммунитет), возможны и иммунокомплексные реакции.

О. А. Маталыгина и И. М. Воронцов (1981 г.) выделили два варианта: реагиновый, когда пищевая аллергия представлена в виде бронхиальной астмы, отека Квинке, экземы, и нереагиновый (гастрит, энтерит, «сухой» дерматит, астматический бронхит). Соответственно при реагиновом варианте IgE в крови больных высокий уровень, при втором – низкий. И. М. Воронцов предложил следующую классификацию, удобную в обращении.

По механизму развития:

- 1) с преобладанием реакций замедленного типа;
- 2) с преобладанием реакций немедленного типа;
- 3) с преобладанием иммунокомплексной патологии;
- 4) сочетание вышеперечисленных иммунологических реакций.

Для алиментарных аллергий более типичны случаи развития реакций немедленного типа, когда примерно через 1 – 4 ч после еды появляются признаки пищевой непереносимости. За это время избыточное поступление антигена в клетки слизистой пищеварительного тракта способствует образованию большого количества IgE. При контакте таких антител с аллергеном происходит активация работы тучных клеток, которые начинают секретировать различные медиаторы аллергии (серотонин, гистамин и др.). Эти биологически активные вещества повышают возбудимость гладкомышечных элементов кишечника и желудка и изменяют выделительную функцию желез пищеварительного тракта. Примечательно, что еще в прошлом веке ученые выдвигали предположение о существовании активных центров у пищевых аллергенов, называемых перегруппировками Амадори и основанием Шиффа, обуславливающих «пробивные» способности «ускользать» от действия ферментов, которые могли бы их нейтрализовать.

При анализе клинико-экспериментальных данных выявлена неоднородность клинических проявлений по иммунологическим механизмам. Так, например, у больных, страдающих местным (локальным) нейродермитом, в сыворотке небольшое количество IgE и в патогенезе преобладают реакции замедленного типа, реже они возникают в сочетании с иммунокомплексными реакциями. У больных с гастроинтестинальными явлениями ведущая роль принадлежит продукции и формированию в кишечнике иммунных комплексов, которые в присутствии комплемента приводят к образованию микропреципитатов вокруг малых кровеносных сосудов, освобождению биологически активных веществ, вследствие чего возникают общие и местные реакции. Длительность нахождения комплексов антиген – антитело в кровеносном русле и их патологическое действие на органы и системы организма зависят от многих факторов, в частности от их размера, их состава и функции ретикулоэндотелиальной системы. Особенно долго находятся в сыворотке крови комплексы небольшого размера, так как средние по размеру откладываются в клубочках почек, а большие комплексы разрушаются и выводятся фагоцитами. В большинстве случаев именно наличие иммунных комплексов обуславливает поражение кишечника, при этом антитела IgE в крови находятся также на низком уровне.

Итоги многолетних исследований показали, что при различных клинических проявлениях концентрация таких иммуноглобулинов, как IgA и IgM, в сыворотке крови неодинакова. Содержание их зависит также от тяжести заболевания, наличия бактериальных осложнений и очагов хронической инфекции. Как правило, в острый период болезни независимо от клиники всегда отмечается значительное увеличение концентрации IgM. У больных с кожно-респираторными явлениями наблюдается снижение уровня IgA в сыворотке, а вот в крови пациентов с «пищевой» бронхиальной астмой, наоборот, содержание IgA высокое. Высокие цифры IgG обнаруживаются в крови детей с гастроинтестинальными проявлениями и локальным нейродермитом. Несомненно, что для дифференциальной диагностики хорошим подспорьем является определение концентрации вышеупомянутых иммуноглобулинов в сыворотке крови, это позволяет также судить о тяжести патологического состояния

и иммунном статусе больных. Новые факты указывают на то обстоятельство, что пищевая аллергия может быть обусловлена дефицитом SIgA, когда организм не может противостоять проникновению аллергенов и выводить их. Так, например, у больных экземой, бронхиальной астмой и кожно-респираторными проявлениями, особенно в период обострения, обнаружено значительное снижение секреторного SIgA и свободного секреторного компонента в слюне и увеличение их концентрации по мере выздоровления. У детей с крапивницей и отеком Квинке в слюне IgM и IgG близки к нормальным значениям, а у больных с бронхиальной астмой и экземой IgM и IgG повышены.

Привлекают внимание исследования в плане клеточного иммунитета у больных с пищевой аллергией. Так, содержание Т-лимфоцитов в крови у пациентов с экземой резко снижено ( $47,7 \pm 2,2\%$  при норме  $58,8 \pm 2,2\%$ ) на фоне нормального содержания бета-лимфоцитов. Т-лимфоциты также снижены при распространенном нейродермите и бронхиальной астме ( $54,6 \pm 2,6\%$  и  $41,2 \pm 2,2\%$  соответственно), что свидетельствует о количественном дефиците Т-системы клеточного иммунитета.

#### ***Классификация алиментарной аллергии по И. М. Воронцову***

1. По происхождению сенсibilизации:

1) первичные:

а) экссудативно-катаральный диатез (транзиторная детей раннего возраста);

б) наследственно-семейная;

2) вторичные:

а) патология пищеварительного тракта;

б) дисбактериозы;

в) болезни поджелудочной железы и печени;

г) кишечные инфекции;

д) дефициты микроэлементов;

е) лямблиозы;

ж) гельминтозы;

з) гиповитаминозы;

и) наследственные болезни (целиакия, муковисцидоз).

2. По широте спектра повышенной чувствительности:

1) моно- (на один вид антигена) и олиговалентная (небольшой спектр);

2) поливалентная;

3) сочетанная (с пищевой сенсibilизацией).

3. По клиническим проявлениям (бронхиальная астма, нейродермит, экзема и т. д.).

4. По фазе клинических проявлений:

1) обострение;

2) неполная ремиссия;

3) полная ремиссия (выздоровление).

5. По периоду элиминационных (ограничительных) мероприятий:

1) строгая элиминация;

2) дробное введение аллергена;

3) количественное ограничение;

4) свободное питание.

Характерно, что первые проявления пищевых аллергий у 3/4 детей отмечаются в первые шесть месяцев, а на первом году жизни – у 90%, причем динамика клинических проявлений следующая:

– первое полугодие жизни: кожная сыпь (ограниченный дерматит, экзема и др.), которая может появиться как во время кормления грудью матери, так и на фоне введения

докорма. К кожным проявлениям возможно присоединение диспепсических расстройств в виде метеоризма, диареи, рвоты, срыгивания, запоров, болей в животе;

– второе полугодие характеризуется распространением и утяжелением развития патологических процессов с присоединением респираторных расстройств (кашель, отит, ринит) и гипохромной анемии;

– 1 – 3 года: волнообразное течение клинических проявлений (обострения сменяются спонтанными ремиссиями). Прослеживается зависимость периодов обострения от эмоциональных перегрузок. Приступы удушья могут быть связаны с эпидермальной или бытовой сенсibilизацией. Кожные поражения, как правило, ограничены, часто экзема трансформируется в нейродермит;

– 3 – 6 лет: этот период характеризуется разнообразными поражениями кожных покровов, причем экзема в этом возрасте практически не встречается. В это время нередки головные боли по типу мигрени, боли в области живота, нарушения поведения. Нередко обнаруживаются паразиты, недостаточность массы тела. Приступы респираторной аллергии зависят от бытовой сенсibilизации;

– старше 6 лет: хронические поражения пищеварительного тракта (гепатохолецистопатия, холецистопатия), нейродермит, отек Квинке, бронхиальная астма и другие респираторные аллергические заболевания.

Пищевая аллергия может обуславливать возникновение таких серьезных состояний, как анафилактический шок, гемморрагические васкулиты, быть причиной неспецифического язвенного колита, язвы желудка и пищевода, синдрома мальабсорбции (неусваиваемости) лактозы и экссудативной энтеропатии. В качестве сопутствующих заболеваний выступают анемии, дисбактериозы, гиповитаминозы и холецистопатии.

Пищевая аллергия представлена широким спектром клинических признаков, каждый раз при приеме пищи, содержащей аллерген в определенной концентрации, отмечается очень большая полиморфность и вариабельность клинической картины. Со стороны желудочно-кишечного тракта реакции могут проявляться как в отношении целой пищеварительной системы, так и в отношении отдельных ее органов.

Аллергические реакции со стороны ротовой полости выражаются в виде глоссита (воспаления языка), стоматита, гингивита (воспаления десен). Не стоит забывать, что гипераллергенными веществами могут быть растворы для полоскания рта, различные зубные пасты, амальгама пломбированных зубов и, конечно, пищевые продукты. Субъективно больные ощущают жжение во рту, изменение вкуса, они жалуются на жажду, потерю аппетита, иногда имеют место позывы на рвоту. При осмотре обнаруживается покраснение слизистых покровов, могут быть язвы и некротические участки, также отек губ и языка.

Воздействие пищевого аллергена на слизистую желудка ведет к возникновению эзофагита, гастрита с секреторными и моторными нарушениями, иногда появляются признаки язвы желудка с выраженным болевым синдромом и кровотечением. Аллергическая реакция со стороны желудка может выражаться в виде разнообразных неспецифических проявлений, а именно: тошноты, рвоты, чувства тяжести в желудке.

В отношении тонкого и толстого кишечника аллергические реакции способствуют развитию таких разнообразных симптомов, как боли в области живота, вздутие, чувство тяжести, урчание, понос, дискинезия гладкой мускулатуры кишечника. В некоторых случаях все это может сопровождаться падением артериального давления, повышением температуры тела, лейкоцитозом, эозинофилией, лимфоцитозом, лейкопенией, тромбоцитопенией.

У 10,6% детей с бронхиальной астмой причиной возникающих приступов является аллергическая реакция на прием пищи, в частности употребление молока, зеленого горошка, рыбы, яиц. Бронхоспастические явления уменьшались и не возобновлялись, если эти продукты были полностью исключены из рациона ребенка. Представлено много сведений о

появлении ринита и других респираторных проявлений пищевой аллергии. У 20,5% больных выявлено сочетание, например, экземы с бронхиальной астмой, т. е. определенные продукты вызывают аллергические реакции как со стороны дыхательной системы, так и со стороны кожи (кожно-респираторный синдром). Кроме этого, встречаются изменения крови в виде лейкопенических и тромбоцитопенических реакций, поражения нервной системы, капилляротоксикозы аллергической природы и даже анафилактический шок.

Клиническая картина (тяжестью течения, своими проявлениями) обусловлена иммунным статусом, формой сенсибилизации и функциональным состоянием органов человека.

В настоящее время детям раннего и дошкольного возраста с пищевой аллергией требуется своеобразный подход в организации режима, питания, прививок, лечения. В связи с этим целесообразно выделение данной патологии в отдельный диагноз, так называемый экссудативно-катаральный диатез. Термин предложил в 1905 г. А. Черни. Само понятие «диатез» подразумевает аномалию конституции и определяется как мультифакториально наследуемая склонность к заболеванию (т. е. предрасположенность). Ю. Е. Вельтищев предложил четыре группы диатезов:

- 1) органные;
- 2) нейротопические;
- 3) дисметаболические;
- 4) наследственные аллергические.

Позднее были предложены другие варианты диатезов:

- 1) экссудативно-катаральный;
- 2) аллергический;
- 3) нервно-артритический;
- 4) лимфатико-гипопластический.

М. С. Маслов писал: «Об аномалиях конституции мы говорим тогда, когда функции организма находятся в состоянии неустойчивого равновесия, когда организм обладает какими-то индивидуальными врожденными, унаследованными, а иногда и приобретенными постоянными свойствами, которые предрасполагают его к патологическим реакциям на внешние вредности, делают его в определенной степени склонным, предрасположенным к известным заболеваниям и к тяжелому течению у него болезней».

Экссудативно-катаральный диатез характеризуется склонностью к возникновению десквамозно-инфильтративного поражения кожи и слизистых оболочек, затяжному течению воспалительных процессов, развитию аллергических реакций. При таком диатезе, как правило, имеет место лабильность (неустойчивость) водно-солевого обмена и лимфоидная гиперплазия. По многочисленным наблюдениям можно уверенно утверждать, что лишь у одной четверти детей с аномалией конституции развиваются те или иные аллергические заболевания, в большинстве же случаев экссудативно-катаральный диатез является только эпизодом в жизни маленького ребенка. У таких детей отмечается недостаточность функции пищеварительных ферментов, вследствие чего не происходит полного расщепления белков. Секреторные IgA синтезируются недостаточно, повышена проницаемость стенки кишечника (барьерная функция его резко снижена). Примечательно, что у больных с экссудативно-катаральным диатезом развиваются аллергические реакции немедленного типа без первой иммунологической фазы, т. е. имеют место только патохимическая и патофизиологическая фазы в связи с избытком секреции и освобождения тучными клетками гистамина (либераторный вариант) и недостаточной его инактивацией (гистаминазный вариант). У детей с экссудативно-катаральным диатезом отмечается очень невысокая стабильность лизосомальных и митохондриальных мембран, поэтому в крови большое содержание протеолитических ферментов.

У грудных детей имеет место очень высокая чувствительность тканей к гистамину, а вот активность гистаминазы и способность к гистаминопексии значительно снижены. Недостаточной активностью обладают и другие ферменты (ацетилхолинэстераза, моноаминоксидаза, карбоксиполипептидаза и др.). Либераторами (повышающими чувствительность) гистамина могут быть моноамины, токсины и яды, пептоны, комплексы антигенов – антиген, протеолитические ферменты и т. д. Либераторами эндогенного гистамина (без вмешательства реагинов – IgE) могут выступать яйца, шоколад, цитрусовые, рыба, бананы. Самую яркую клиническую картину можно наблюдать при употреблении, конечно же, белков коровьего молока (особенно при больших нагрузках, 3 г/кг в сутки). И. М. Воронцов писал: «Экссудативно-катаральный диатез – клиническая манифестация формирующейся иммунологической и патофизиологической толерантности». Принципиален тот факт, что экссудативно-катаральный диатез может вызвать лишь сравнительно большое по объему количество аллергенной пищи, т. е. существует так называемая «пищевая дозозависимость манифестации» этого диатеза, чего нельзя сказать, например, об атопическом диатезе, когда даже незначительное количество антигена может привести к тяжелым генерализованным аллергическим реакциям. Нельзя, однако, отрицать, что экссудативно-катаральный диатез может быть фоном для развития атопического диатеза, так как они имеют общее патогенетическое звено в виде внутриутробной сенсибилизации из-за неправильного питания беременной женщины (злоупотребление шоколадом, орехами, сыром, рыбой, яйцами, цитрусовыми и т. д.). В развитии экссудативно-катаральных диатезов у детей большую роль играют гиповитаминозы С, А, группы В у беременных. У таких детей также относительно часто выявляется витаминная недостаточность и кроме того выраженная гидролабильность (нарушение водного баланса) в виде пастозности, рыхлости, задержки катионов натрия в организме и воды, с одной стороны, и быстрое обезвоживание с потерями массы тела – с другой. Другие изменения обмена веществ выражаются тенденцией к нарушению обмена белков, углеводов, жиров (гипопротеинемии, гипергликемии, гиперлипидемии). Течение данной патологии, как правило, носит волнообразный характер. К концу второго года жизни примерно у 70% детей клиническая манифестация (проявления болезни) уменьшается, но у примерно 30% детей экссудативно-катаральный диатез может явиться ступенью для развития таких заболеваний, как бронхиальная астма, экзема, нейродермит и др.

Для клиники экссудативно-катарального диатеза (после погрешности в диете) типичны стойкие опрелости в кожных складках грудных детей, кроме того, отмечаются бледность и сухость кожи, себорейные чешуйки на головке. Могут беспокоить затяжные риниты, конъюнктивиты, блефариты. При визуальном осмотре «географический язык», эритематозно-папулезная сыпь на туловище, конечностях, покраснение щек с дальнейшим шелушением, могут появиться зудящие узелки с серозной (выпотной) жидкостью, так называемый строфулюс. В анализе крови имеет место анемия, в моче – эпителиальные клетки. Стул неустойчивый.

Для устранения клинической картины экссудативно-катарального диатеза прежде всего необходимо наладить рациональное питание. Детям с избыточной массой тела лучше использовать растительные жиры, которые богаты витамином F (ненасыщенными жирными кислотами), количество углеводов следует ограничить. Если ребенок получает грудное молоко, то женщине нужно исключить из рациона шоколад, клубнику, крепкий чай, пряности, цитрусовые, яйца, кофе, сыры, какао, колбасы, консервы. Уменьшить количество коровьего молока до минимума, если имеет место смешанное или искусственное вскармливание. Каши, пюре готовить на овощных отварах, а вместо молока давать кефир. Овсяную и манную каши вообще исключают из рациона. Пища должна быть витаминизированной. Широко используются 7 – 10-дневные курсы антигистаминных средств. Рекомендуются

отвары таких трав, как зверобой, череда, душица. Местно эффективны купания в ванне с отваром коры дуба, ромашки. Можно применять мази, жидкости Бурова, Дорохова и др.

В плане профилактики в период беременности необходимо своевременно лечить токсикозы, гиповитаминозы и другие заболевания. При соблюдении всех мер профилактики и лечения прогноз благоприятный. В дальнейшем, если у ребенка имеется предрасположенность к диатезу, необходимо постоянно наблюдаться у врача для коррекции режима питания и предотвращения тех заболеваний, к которым может привести диатез.

В связи с большой вариабельностью симптоматики пищевой аллергии для правильного подхода и лечению и выбору режима питания необходимо установление диагноза с максимально возможной достоверностью. Для диагностики большое значение имеет сбор анамнестических данных, который помогает заподозрить причинно-значимый аллерген и наметить дальнейшие пути обследования больного. В первую очередь выявляется наследственная предрасположенность к непереносимости той или иной пищи у прямых родственников. Необходимо уточнить, как протекала беременность матери, какое было в это время питание, здесь важны особенности вскармливания новорожденного, в частности, был ли он на искусственном вскармливании, когда был введен первый докорм и прикорм, а также установить заболеваемость в сопоставлении с введением определенных продуктов питания. Исходя из полученных данных аллергологического анамнеза, используется так называемый метод элиминационной диеты, т. е. из рациона исключается подозреваемый продукт и контролируется состояние больного. Это одновременно дает подтверждение диагноза в случае пищевой аллергии и эффективности начала лечения данной патологии. Для постановки диагноза особое внимание следует обращать на внешний вид ребенка и его общее состояние. Как правило, дети с часто повторяющимися аллергиями эмоционально лабильны, капризны, плаксивы, беспокойны. У большинства детей-аллергиков наблюдается увеличение мелких лимфатических узлов, которые рассеяны в разных участках тела, дети могут быть пастозны, имеют среднюю упитанность. В состоянии тяжелого приступа, при аллергическом шоке больные угнетены, сознание их нарушено, вплоть до полной его потери. При осмотре кожных покровов грудных детей отмечаются экзема щек, опрелости в складочках конечностей, может быть зудящий дерматит. Характерны сыпи в виде папул и пустул с серозным содержимым. Имеет место влажность или, наоборот, сухость кожных покровов. При наличии кашля следует обязательно выяснить, в какое время суток он чаще всего беспокоит, какого характера одышка (экспираторная или инспираторная). Характер кашля также имеет важное диагностическое значение (сухой, приступообразный, лающий и т. д.). В отношении носа обращать внимание на то, есть ли чихание, сморкание, храпение, искривление носовой перегородки, выделения секрета из полости носа (гнояная, слизистая или водянистая). Со стороны пищеварительной системы отмечается наличие бороздчатого и «географического» языка, задняя стенка глотки и миндалины сочные, блестящие, имеют синеватый оттенок, иногда обнаруживается слизистый стекловидный секрет. При визуальном осмотре живот больного вздут, перистальтика кишечника усилена, селезенка при пальпации и перкуссии (простукивании) увеличена. Кал слизистый или кашицеобразный. Важно не пропустить начальные признаки такого серьезного состояния, как аллергический шок: бледность кожных покровов, холодный липкий пот, снижение артериального давления, частые сердечные сокращения, нитевидный пульс, помутнение сознания.

Нередко в аллергологических центрах или кабинетах врачи предлагают родителям заполнить анкету, содержащую целый ряд вопросов.

1. Жалобы (кашель, одышка, мокрота, чихание, заложенность носа, резь в глазах, отеки, зуд, инфекции, экзема, рвота, понос, коллапс, аллергия на пищевые продукты).

2. Выраженность и продолжительность симптомов (умеренные или тяжелые, длятся часы, минуты, дни).

3. Когда начали беспокоить вышеперечисленные симптомы (с грудного возраста, после года или в школьном возрасте).
4. Связь проявлений болезни со временем суток, года, контакта с животными, местом пребывания, приемом пищи.
5. Семейный анамнез (аллергические заболевания у родственников).
6. Какая среда окружает больного (влажность, курение, растения, животные).
7. Были ли ранее диагностические мероприятия, каковы их результаты.
8. Были ли попытки лечения (диеты, санаторное лечение, операции, методы нетрадиционной медицины).

Такие анкеты являются хорошим подспорьем для постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики. В дополнение к этому родителям предлагается вести дневник, в который каждый день записываются сведения о состоянии ребенка, употребляемой им пище, принятых лекарственных препаратах и даже погоде.

Для диагностики пищевой аллергии с успехом применяют клинические методы и лабораторные. К первым относятся сбор аллергологического анамнеза, осмотр и обследование больного, элиминационные и провокационные пробы, пищевой дневник и кожные тесты. Пробы и тесты можно также отнести и к лабораторным методам исследования, которые включают радиоаллергосорбентный тест, реакции иммунопреципитации и дегрануляции тучных клеток с различными пищевыми веществами, радиоиммуносорбентный тест для определения концентрации IgE, исследование уровней циркулирующих в крови иммунных комплексов и другие.

Лабораторные исследования делятся на специфические и неспецифические. Специфические исследования направлены на выявление антигена-аллергена и проводятся *in vitro* (реакции происходят вне человеческого организма) и *in vivo* (в организме).

I. К специфическим методам *in vivo* относятся кожные пробы. Они получили широкое распространение в связи с тем, что легко и быстро выполнимы, практически безопасны и способствуют правильной постановке диагноза и выбора лечения. Однако кожные аллергические пробы нельзя ставить во время острого периода пищевой аллергии. Кожные пробы необходимы для оценки сенсibilизации больного в отношении того или другого аллергена и заключаются в нанесении экстракта антигена на кожу разными путями: на кожу, подкожно и внутрикожно, при этом будут разные степени контакта сенсibilизированной кожи с исследуемым аллергеном. Внутрикожная проба проводится только у взрослых пациентов, когда аллерген вводится в поверхностные слои кожи по методу реакции Манту в количестве 0,02 – 0,05 мл. Детям не рекомендуется проведение таких проб в связи с измененной реактивностью их кожи. Внутрикожные пробы (или интрукутанные) являются очень чувствительными и иногда могут приводить к ложноположительному результату или к осложнениям в виде общих и местных аллергических реакций. В отличие от внутрикожных накожные пробы обладают меньшей чувствительностью.

Скарификационные (кутанные) считаются менее специфичными и более безопасными и часто применяются в диагностике пищевых и пыльцевых аллергий.

Эпикутанные (накожные) пробы в основном применимы при экземах, контактных дерматитах, лекарственной аллергии и производятся при очень выраженной чувствительности к определенному антигену. В большинстве случаев используется несколько аллергенов одновременно на внутренних поверхностях предплечий рук. Результаты проведения кожных проб зависят от способа приготовления материала и методов применения этого материала. Для оценки результата необходимо учитывать два важных показателя – эритема (покраснение) и наличие инфильтрата более 6 мм в диаметре по прошествии 30 мин от момента нанесения. Качественные кожные пробы проводятся для выяснения сенсibilизации больного к конкретному антигену, причем аллерген может считаться причиной аллергической реак-

ции, если он вызвал положительную кожную пробу и этот результат совпал с данными анамнеза. Таким образом, сама по себе положительная реакция кожных проб не дает права в полной мере поставить диагноз аллергии. В связи с этим необходимо использовать и другие методы (например, провокационные тесты и др.). Количественные кожные пробы выявляют степень индивидуальной чувствительности при проведении специфической гипосенсибилизации. Тип аллергической реакции обуславливает время появления эритемы и (или) инфильтрата. Так, при реакциях замедленного типа (через 24 – 48 ч) и повреждении иммунными комплексами через 4 – 6 ч можно наблюдать острое воспаление с краснотой, повышение температуры тела, припухлость.

При немедленном типе симптомы появляются уже через 10 – 20 мин в виде округлого волдыря с псевдоподиями розового цвета, вокруг которого имеет место гиперемия.

Накожные пробы (апликационные, эпикутантные) проводятся следующим образом: раствором аллергена смачивают кусочек бинта размером 1 x 2 см и накладывают на кожу предплечья, спины или живота, закрепляя лейкопластырем. Результат можно читать через 20 мин, затем 5 – 6 ч и 1 – 2 суток. Интенсивность оценивают либо по диаметру инфильтрата, либо крестами (от 0 до 4).

Скарификационные (кутанные) пробы представляют собой нанесение в виде капель различных аллергенов (расстояние между каплями составляет 2 – 2,5 см) и через каждую каплю отдельным скарификатором для каждой капли повреждают царапаньем эпидермис. Результат оценивают через 20 мин. Эти пробы выявляют только реактивный тип реакции.

Нужно помнить, что внутрикожные пробы могут вызвать такие серьезные осложнения, как анафилактический шок, в связи с этим пробы должны проводиться опытными врачами и при наличии всех необходимых медикаментов для оказания неотложной помощи. Пробы должны проводиться в ремиссию заболевания, иметь соответствующую годность по срокам хранения и качествам. Пробы не применяются у детей с резко выраженным дермографизмом, распространенной крапивницей, экземой, нейродермитами и дегенеративными изменениями кожи. В противном случае можно получить нежелательные явления в виде очаговых обострений аллергического процесса в органах и аллергический шок.

Другими специфическими методами *in vivo* являются так называемые провокационные тесты, при которых органы подвергаются воздействию предполагаемого аллергена. Такие тесты чаще всего применимы для диагностики пищевой и респираторной аллергии, когда необходимо установить этиологический фактор, особенно когда не наблюдается корреляции между результатами кожных проб и аллергическим анамнезом.

Провокационные тесты бывают:

1) ингаляционные:

- а) специфическая провокация с аллергеном;
- б) неспецифическая провокация без аллергена;

2) назальный;

3) сублингвальный;

4) конъюнктивальный.

Самым безопасным является сублингвальный тест, когда 10 капель раствора аллергена наносят под язык больного. При положительной оценке имеет место отек слизистой полости рта, возможен кожный зуд. Остатки раствора удаляются полосканием ротовой полости.

Ингаляционная специфическая провокация представляет собой распыление подозреваемого аллергена с помощью аэрозольного аппарата (частицы аллергенного экстракта должны составлять менее пяти микрон). Дозу распыления увеличивают постепенно. Распыленный экстракт вдыхает пациент, и через 15, 30, 45 и 60 мин исследуют такие показатели функции легких, как формированный экспираторный объем за одну секунду (ФЭО1) и жизненную емкость легких (ЖЕЛ), которые позволяют судить о характере вдоха и выдоха,

а также о вентиляционной способности легких. По результатам легочных проб выявляют нарушение вентиляции, в каких отделах легких оно имеется, есть ли дополнительное вздутие легочной ткани (эмфизема), продолжительно или кратковременно влияют фармакологические средства на легочную функцию и насколько эти нарушения поддаются лечению.

Например, у больного, страдающего бронхиальной астмой, как правило, наблюдается нарушение воздухообмена в легких. Пациента помещают в камеру наподобие «телефонной будки» и просят его сделать максимальный вдох. При помощи бронхоспазматической пробы определяют возможность расширения бронхов до и после вдыхания бронхорасширяющих средств, при этом каждый раз записывается спирограмма (пример неспецифической ингаляционной пробы). Неспецифическая провокация помогает медикам установить способность бронхов сужаться на какое-либо раздражение. У здоровых людей бронхи не реагируют спазмом на воздействие таких факторов, как физическая нагрузка, вдыхание холодного воздуха, ингаляция лекарственных препаратов.

Вообще ингаляционные пробы проводят у детей с 6 – 7-летнего возраста. Тест считается положительным, если жизненная емкость легких и так называемый коэффициент Гиффно снижены более чем на 20%. Независимо от результата ребенок должен быть под наблюдением врачей в течение 12 ч после постановки провокационного теста.

Назальный провокационный тест проводится путем закапывания в ноздри различных экстрактов аллергена (1 – 2 капли). Положительная реакция выражается зудом в носу, чиханием, заложенностью носа, затрудненным носовым дыханием и секрецией (в носовом секрете обнаруживается большое количество эозинофилов). Пробу проводят для диагностики аллергического риносинусита и ринита.

Конъюнктивальный тест применяется достаточно редко (в силу того, что вызывает продолжительные реакции со стороны глаз). В конъюнктивальный мешок закапывают экстракт аллергена с последующей оценкой результата. Положительная реакция – в наличии покраснения, слезотечения, отека век и зуда.

Провокационные тесты при аллергии кожи и пищеварительного тракта следует проводить после пятидневного пищевого режима в виде углеводной пищи с растительным маслом и яблоками с включением предполагаемого пищевого аллергена (данные берутся из анамнеза). Если больного после проведения пробы беспокоят боли в животе, тошнота, рвота, урчание в желудке, понос, то пробу расценивают как положительную.

К *in vivo* методам также относятся:

1) элиминационные пробы, которые применяются преимущественно при аллергиях пищеварительной системы (предполагаемый аллерген исключается из рациона больного на одну неделю);

2) тромбопенический тест, когда спустя 90 мин после введения аллергена обнаруживается снижение концентрации тромбоцитов более чем на 25% от исходного уровня;

3) лейкопенический тест характеризуется понижением количества лейкоцитов более чем на 400 клеток в 1 мл<sup>3</sup> спустя 2 ч после приема пищи, если в ней содержался антиген, который явился причиной аллергического заболевания.

К *in vitro*-методам (вне организма) относятся:

1) методы, определяющие количество IgE общего:

- а) радиоиммуносорбентный тест (РИСТ);
- б) радиоаллергосорбентный тест (РАСТ);
- в) энзимосвязывающий иммуносорбентный тест;

2) методы, определяющие количество специфического IgG:

- а) латексагглютинация;
- б) электроиммунодиффузия;
- в) пассивная гемагглютинация;

- 3) метод инактивации комплемента;
- 4) методы, определяющие медиаторы аллергии:
  - а) гистаминасвобождающий лейкоцитарный тест по Прузанскому – Петерсону;
  - б) гистаминасвобождающий эритроцитарный тест по Кату – Кохехену;
  - в) гистаминапексиновый тест по Рарроту;
  - г) базофильный дегрануляционный тест по Шеллею.

В настоящее время определены более сотни пищевых аллергенов, как возможных сенсibilizаторов, что имеет огромное значение для аллергодиагностики. Выяснено, что общее содержание IgE недостаточно информативно для постановки диагноза аллергии, так как его содержание может увеличиться и при многих других заболеваниях. Более значимым является определение E-антител (реагинов) против конкретных пищевых аллергенов. Например, с помощью радиоаллергеносорбентного теста (РАСТ) можно выявить специфические IgE не только в сыворотке крови, но в желудочном соке, особенно это важно, если обследование проводится в период ремиссии или в случае скрытой пищевой аллергии, когда нет ярких клинических проявлений. Характерно, что результаты РАСТ с данными анамнеза при сравнении совпадают в 82,1% случаев, мало расхождений также при сопоставлении РАСТ с клиническими наблюдениями.

Преимущество методов *in vitro* заключается, кроме достоверности, еще в том, что они не вызывают ни местных, ни общих реакций у гиперсенсibilizированных больных. Подобно РАСТ большой информативностью и чувствительностью является энзимосвязывающий иммуносорбентный тест, когда происходит связывание фермента с антителом или аллергеном. Положительный результат данного теста хорошо коррелирует с результатами РАСТ.

Высокие концентрации нереагиновых IgG и IgA не всегда говорят о какой-либо патологии. Однако требуют особого внимания длительные высокие концентрации этих антител или их необычные уровни. Основными методами их выявления могут быть методы РПГА, диффузии в геле или спонтанной преципитации. В настоящее время разработаны так называемые эритроцитарные диагностикумы, позволяющие обнаруживать антитела к основным фракциям коровьего молока, а именно: лактоглобулину, лактальбумину, казеину и др.

Неспецифические IgG определяются методом латекс агглютинации, сущность которого выражается в том, что различные аллергены способны адсорбироваться на индифферентных частицах латекса (дерматола) в присутствии IgG и давать реакцию агглютинации. При аллергических заболеваниях агглютинация, как правило, ниже уровня 1 : 160.

Методом электроиммунодиффузии обнаруживаются ингаляционные аллергены. Тест является высокоспецифичным и быстрым по времени проведения. Под действием электрического тока специфические IgG взаимодействуют с соответствующими аллергенами, образуя очень тонкие линии преципитации, свидетельствуя о положительном результате теста.

Пассивная гемагглютинация играет большую роль в доказательстве аллергии к пенициллину, при этом происходит непосредственное связывание IgG из сыворотки обследуемого аллергена, который был введен в эритроциты барана. Гемагглютинация наблюдается в определенном разведении сыворотки больного.

Метод инактивации комплемента позволяет судить о наличии латентной атопической гиперчувствительности по степени угнетения гемолиза при спектрофотометрической оценке. Этот тест особенно важен для установления аллергии к домашней пыли (дает положительный результат в 95% случаях).

Сущность дегрануляционного базофильного теста заключается в том, что гранулы базофильных лейкоцитов способны растворяться в присутствии комплекса антитело – антиген. Тест считается положительным, если 30% базофилов подверглись дегрануляции. Тест

широко используется как вспомогательный метод для диагностики пищевой, дыхательной и лекарственной аллергии.

Для выявления сенсibilизации пыльцевыми и бытовыми аллергенами пользуются гистаминосвобождающим лейкоцитарным тестом, когда к лейкоцитам ребенка, страдающего аллергическими заболеваниями, добавляется предполагаемый аллерген. Затем измеряется количество освобожденного гистамина. Данный тест хорошо коррелирует с кожными пробами и РАСТ.

Как дополнительный показатель для оценки эффективности проведенной терапии используется гистамино-пексиновый тест, основанный на способности пексина-1 связывать гистамин и другие биологические вещества. Во время приступов аллергии отмечается понижение концентрации пексина-1 в плазме крови и нормализация его в периоды ремиссии.

Диагностика аллергических реакций замедленного типа предполагает применение метода бластной трансформации лимфоцитов по Хальперну и торможения миграции лейкоцитов, основанного на реакции сенсibilизированных лимфоцитов. В частности, при проведении теста бластоматозной трансформации лимфоцитов происходит переход малых и средних лимфоцитов в бластоциты, т. е. наблюдается своеобразный процесс *in vitro* дифференцирования иммунокомпетентных клеток в антителсинтезирующие клетки. Данный тест полезен для диагностирования пищевой, лекарственной, пыльцевой аллергии.

Тест торможения миграции лейкоцитов осуществляется за счет присоединения предполагаемого аллергена и лейкоцитов периферической крови больного, страдающего аллергией. В том случае, если аллерген явился причиной заболевания, то лимфоциты начинают при активном участии этого аллергена усиленно продуцировать лимфокины, которые обладают способностью подавлять миграцию лейкоцитов.

II. Неспецифические лабораторные исследования представлены следующими.

1. Методы *in vivo*:

1) функциональное исследование дыхания:

а) спирография (определяют: форсированный экспираторный объем за 1 с, жизненную емкость легких, максимальный средний экспираторный остаточный объем, максимальный остаточный экспираторный объем, коэффициент Гиффно);

б) ацетилхолиновый тест по Гиффно (когда при ингаляции ацетилхолина у больного наблюдается спазм бронхов);

в) адреналиновый тест (адреналин способен быстро прекратить бронхоспазм, вызванный функциональной обструкцией);

2) исследование сердечно-сосудистой системы (векторкардиография, электрокардиография);

3) рентгенологическое исследование легких, носовых раковин и пазух.

2. Методы *in vitro*:

1) исследование крови:

а) определение эозинофилов (эозинофилия появляется спустя 2 – 3 дня после острого приступа аллергии и колеблется от 250 до 2000 в 1 мл;

б) исследование электролитного состава (при аллергии обнаруживается гиперкалиемия, гипофосфатемия и гипокальциемия; дисбаланс наблюдается на протяжении 10 – 15 дней, особенно у детей с респираторной аллергией);

в) анализ сывороточных белков (для аллергических заболеваний характерны гипоальбуминемия, гиперфотеинемия, дисгаммаглобулинемия с повышением содержания альфа-2- и бетаглобулинов);

г) исследование кислотно-щелочного равновесия. Как правило, имеет место сдвиг кислотно-щелочного равновесия при тяжелых формах бронхиальной астмы, астматическом статусе, при астме с осложнениями преимущественно в кислую сторону;

- 2) исследование мокроты (как правило, обнаруживается эозинофилия);
- 3) исследование секрета полости носа (также отмечается выраженная эозинофилия, особенно в острой фазе заболевания аллергией);
- 4) исследование пункциата синусов (выявленная эозинофилия всегда свидетельствует об аллергической природе заболевания);
- 5) исследование кала (имеет место эозинофилия в слизи испражнений или секрете прямой кишки).

Для установления диагноза с максимально возможной достоверностью необходимо пищевую аллергию дифференцировать с другими аллергическими реакциями, прежде всего исключая так называемую псевдоаллергическую реакцию на пищу, в развитии которой не участвуют иммунологические механизмы.

У детей раннего возраста пищевую аллергию следует дифференцировать с экссудативно-катаральным диатезом, гиповитаминозами, с врожденной биохимической недостаточностью некоторых ферментных систем. При гастроинтестинальных нарушениях необходимо исключить острые и хронические болезни желудочно-кишечного тракта и инфекции. Псевдоаллергические реакции на пищу могут быть связаны с пищевыми красителями, ароматизаторами, добавками и т. д.

Учитывая многообразие патогенетических механизмов и клинических проявлений пищевой аллергии, лечебный план предусматривает общие принципы терапии.

1. Диетотерапия, включающая выявление пищевых аллергенов и выведение их из организма.
2. Терапия уже развившихся аллергических заболеваний.
3. Воздействие на иммунологическую и патохимическую фазы заболевания: медиаторные структуры, компоненты комплекса антиген – антитело, аллергически гиперергическую реакцию тканей и устранение дополнительных патогенетических воздействий факторов внутренней среды и внешней среды.

Элиминационные мероприятия представляют собой выведение аллергена из организма и могут быть:

- 1) специфическими, при этом стремятся исключить один или нескольких продуктов, содержащих причиннозначимые аллергены;
- 2) неспецифическими, когда из рациона убираются так называемые облигатные аллергены, обладающие гиперсенсibiliзирующими свойствами, например коровье молоко, яйца, шоколад и т. д.

Неспецифическая элиминация (или гипоаллергенная диета) должна быть назначена в самом начале обследования до получения всех лабораторных результатов и клинических данных, такая диета обязательно должна соответствовать возрастным особенностям ребенка, потребностям его организма по соотношению ингредиентов и калорийности.

Важным условием является содержание в рационе минимального количества продуктов, обладающих потенциальной аллергенной активностью, которые при систематическом употреблении вызывают высокую сенсibiliзацию у лиц с аллергической аномалией конституции. Такие продукты являются облигатными пищевыми аллергенами. Диета должна быть построена так, чтобы можно было оказать максимальное десенсибилизирующее действие, в связи с этим предложено разделение облигатных аллергенов на две группы.

1. Продукты, имеющие высокую пищевую ценность, составляющие основу режима детского питания. Такие продукты трудно заменимы и, несмотря на их высокую сенсibiliзирующую активность, не могут полностью исключаться из рациона: это молоко, яйца, хлеб. В данном случае аллергены этой группы входят в гипоаллергенную неспецифическую диету, но в 2 – 3 раза меньше по количественному содержанию относительно возрастных норм. Можно попробовать заменить, например, куриные яйца – утиными, коровье молоко

– козым. Для снижения антигенной активности следует проводить тщательную кулинарную обработку (долгое отваривание яиц или кипячение молока в течение 10 мин, употребление не свежего, а топленого масла, варка фруктов). Все эти мероприятия способствуют уменьшению риска возникновения аллергических реакций. М. Я. Ладодо (1978 г.) предложил таблицы замещения одних продуктов другими, которыми пользуются и по сей день врачи-педиатры. Продукты по пищевой ценности должны быть равнозначными и соответствовать физиологическим нормам: допустим, если из рациона исключаются яйца, молочные продукты и злаки, то в диете обязательно должны присутствовать баранина, рис, растительное масло, картофель, морковь, груши, яблоки.

***Примерное меню на неделю неспецифической гипоаллергенной диеты выглядит следующим образом***

#### **Первый день**

*Первый завтрак:* каша пшеничная; чай; яблоко.

*Второй завтрак:* капустный салат; мясная фрикаделька; чай.

*Обед:* суп вегетарианский овощной со сметаной; бефстроганов из вываренного мяса с макаронами; компот.

*Ужин:* винегрет; чай со сдобной булочкой.

#### **Второй день**

*Первый завтрак:* каша рисовая; чай; яблоко.

*Второй завтрак:* кофе с молоком и сухим печеньем.

*Обед:* суп вегетарианский перловый; картофельное пюре с мясными тефтелями; компот.

*Ужин:* пудинг творожный; компот из свежих яблок.

#### **Третий день**

*Первый завтрак:* кофе с молоком, гречневая каша.

*Второй завтрак:* фрикаделька, салат из моркови и капусты.

*Обед:* щи вегетарианские со сметаной; мясные тефтели с тушеной морковью; компот.

*Ужин:* молочная лапша; кисель.

#### **Четвертый день**

*Первый завтрак:* манная каша; чай; яблоко.

*Второй завтрак:* винегрет; ватрушка с повидлом; чай.

*Обед:* молочный суп с вермишелью; капуста тушеная с мясным фаршем; компот.

*Ужин:* творожники со сметаной; кисель.

#### **Пятый день**

*Первый завтрак:* каша пшенная; чай; яблоко.

*Второй завтрак:* салат из капусты и свежих огурцов; фрикаделька; чай.

*Обед:* суп овощной; мясо тушеное с картофелем; компот.

*Ужин:* кофе с молоком; яблочный пирог.

#### **Шестой день**

*Первый завтрак:* рисовая каша; чай; яблоко.

*Второй завтрак:* кофе с молоком; сыр.

*Обед:* вегетарианский борщ; тушеная капуста с мясным фаршем; компот.

*Ужин:* отварной картофель со сметаной; чай.

#### **Седьмой день**

*Первый завтрак:* молочная вермишель; чай.

*Второй завтрак:* фрикадельки; винегрет; чай.

*Обед:* суп перловый вегетарианский; тушеные овощи с мясным фаршем; компот.

*Ужин:* ватрушка творожная; кисель.

Особое внимание при построении диеты нужно уделять суточному объему пищи, режиму питания в соответствии с возрастом ребенка. Из гипоаллергенной диеты исключаются соленые блюда, острые приправы, экстрактивные вещества, вызывающие реактивную гиперемия слизистой пищеварительной системы и повышение ее проницаемости, что обуславливает большую вероятность проникновения аллергенов. В связи с этим рекомендуется заменять, например, мясной бульон различными супами на овощных отварах, жареное мясо и овощи – паровыми или вареными.

Следует помнить о высокой сенсибилизирующей активности консервантов, красителей, специй и исключить копчености, перец, горчицу, творожные сырки, пирожное, мороженое, мармелад, джем, пепси-колу, фанту, консервы. Можно использовать сушки, черный хлеб, диабетическое печенье. Дают кефир, ацидофилин, мечниковскую простоквашу, топленое масло, творог, растительное масло (оливковое, подсолнечное, кукурузное), кукурузу, кабачки, картофель, вегетарианские супы, отварное мясо говядины, свинины, баранины, гречневую, перловую, рисовую каши, геркулес, сливы, груши, арбуз, кисло-сладкие яблоки. Вместо сахара лучше применять фруктозу или ксилит (на срок 2 – 3 недели, не более 25 г в сутки). Причинно значимые пищевые аллергены исключают на различные сроки (от полутора месяцев до двух лет). Создание единой диеты не представляется возможным, для каждого ребенка с пищевой аллергией она должна быть строго индивидуальна.

В каждом отдельном случае необходимо помнить о существовании перекрестной сенсибилизации «непищевыми» и пищевыми аллергенами-антигенами. Так, у детей с пищевой аллергией часто имеет место грибковая чувствительность, в связи с чем из рациона исключаются содержащие грибы дрожжевое тесто, квас, кефир, плесневые сорта сыров.

2. Ко второй группе продуктов относятся те, исключение из рациона которых не принесет организму ребенка значительного ущерба: цитрусовые, гранаты, дыня, черная смородина, земляника, мед, малина, шоколад, какао, орехи, грибы, рыба, икра. В этом плане устранение данных продуктов осуществляется более легко по сравнению с продуктами питания первой группы.

Известно, что в норме белок коровьего молока обеспечивает для детей до трех лет 45 – 50% общей белковой потребности, в дошкольном возрасте эта норма составляет 35 – 40%, в школьном – 30%, а при гипоаллергенной диете суточное количество белка должно быть 25 – 30%, 20 – 25% и 15 – 20% соответственно. При хорошей переносимости куриного яйца оно может быть применимо только для приготовления блюд в количестве не больше 2 – 3 штук в неделю. Мясо должно быть только в паровом или вареном виде, и его количество увеличивается на 10 – 15% по сравнению с нормой. В остром же периоде суточное количество белка понижают на 25 – 50% ниже физиологической нормы с введением в диету большего количества овощей и фруктов.

В гипоаллергенной диете углеводы должны соответствовать возрастным нормам за счет полисахаридов злаков и овощей. Что касается жиров, то рекомендуют введение в диету по большей части ненасыщенных жирных кислот, которые способствуют улучшению трофики эпителия «шоковых» органов и обеспечивают потребности организма в жирах на 15 – 20%.

Адекватно построенная гипоаллергенная диета обеспечивает в полной мере потребность организма в витаминах. Жидкость дозируется соответственно физиологическим нормам по возрасту, причем поваренная соль ограничивается до 3 г в сутки для дошкольников и до 5 г в сутки для детей школьного возраста. Например, для 6-летнего ребенка весом 22 кг при 5-кратном кормлении на 1 кг веса должно приходиться белков 67,3, жиров – 74,5, углеводов – 260 (всего 2082 ккал) в соотношении 1: 1,1 : 3,9.

Таким образом, неспецифическая гипоаллергенная диета рекомендована:

1) детям для профилактики пищевой аллергии;

2) детям, которые страдают аллергическими заболеваниями с клиникой пищевой аллергии, обусловленной сенсибилизацией к облигатным аллергенам первой группы;

3) женщинам, кормящим грудью детей вышеперечисленных групп.

Помня о перекрестной сенсибилизации, постараться устранить такие ингаляционные аллергены как перхоть, волоски домашних животных, дафнии. Домашнюю пыль, цветочную пыльцу, бактерии, плесень, к сожалению, полностью исключить невозможно. Желательно изъять плюшевые и шерстяные изделия, картины, книги, ковры, вообще вещи, которые собирают пыль. Полы лучше покрасить масляной краской, их поверхность будет легко и тщательно протираться влажной тряпкой. Комнаты должны быть хорошо проветрены, особенно в осенне-зимний период, а во время цветения растений родителям рекомендуется сменить место жительства ребенка на 1 – 2 месяца. Также родителям следует четко следить за санацией у ребенка хронических очагов инфекции (кариес зубов, синуситы, аппендицит и т. д.) и своевременным выведением кишечных паразитов (гельминтов, лямблий).

Одну из больших трудностей представляет собой составление диеты детям первого года жизни, которые страдают пищевой аллергией. Оптимальным вариантом является естественное вскармливание при условии соблюдения кормящей женщиной гипоаллергенной диеты. Пища должна быть полноценной в отношении суточного количества белка, углеводов, жиров, витаминов и минералов, иметь калорийность, повышенную на 700 – 1000 ккал в сутки, так как на образование молока необходима дополнительная энергия. В среднем секреция молока составляет 850 – 1200 мл в сутки, при этом на выработку 1 г белка молока расходуется около 2 г белка пищи, в связи с этим пищевого суточного белка в рационе матери должно быть не менее 110 – 120 грамм (жира – до 120 г, углеводов – до 500 г). Питание должно быть разнообразным, обогащенным витаминами (витамина В6 – до 4 мг/сутки, витамина В1 – до 3 мг/сутки, витамина А – до 6600 МЕ/сутки).

Женщине необходимо так построить режим питания, чтобы часы приема пищи ее совпадали со временем кормления ребенка. Не рекомендуется употреблять алкоголь, курить, применять такие лекарства, как сульфаниламиды, салицилаты, барбитураты, слабительные, антибиотики и другие.

Гипоаллергенная диета матери заключается в устранении из ее рациона пищевых аллергенов в виде шоколада, какао, кофе, копченостей. Полностью исключить газированные напитки, содержащие в большинстве случаев вредный кофеин. Лучше отказаться от жареных блюд, употребляя пищу, приготовленную на пару или в вареном виде. Избегать таких рафинированных продуктов, как мед, сахар, варенье, конфеты, торты, «жирное» печенье. Виноград, ананас, дыня, арбузы также нежелательные гости в рационе; это касается и цитрусовых (мандарины, апельсины, лимоны, грейпфруты). Не должны присутствовать и любые консервы (овощные, рыбные, мясные, фруктовые). Со всем не использовать различные соусы, чили, кетчуп, аджику, майонезы и т. д. Не рекомендуется злоупотреблять чесноком, луком, приправами и пряностями. Ограничить следует любые орехи, семечки, грибы, морепродукты. Кормящая мать должна регулярно употреблять растительную пищу, желательно в свежем виде (овощи, ягоды, фрукты). В ассортименте хорошо использовать груши, яблоки, сливы, бананы, абрикосы, вишню, киви, черешню, смородину любого цвета. Зимой можно все это употреблять в замороженном виде, только без сахара. Сахар правильнее заменить фруктозой или ксилитом. Салаты лучше заправлять нежирной сметаной или растительным маслом. Из напитков рекомендуются яблочный сок, домашние ягодные морсы, компоты из сухофруктов, минеральные негазированные воды, некрепкий чай без ароматизаторов и добавок. Следует помнить, что употребление матерью любых игристых вин в плане аллергии очень опасно для ребенка. Из кондитерских изделий хороши домашняя выпечка без крема, сдоба, пресные сорта печенья. Обязательной частью диеты должен быть ржаной или пшеничный хлеб без добавок, полезны диетические хлебцы. Регулярно следует употреб-

лять каши, вегетарианские и слабмясные супы, макаронные изделия, нежирные сорта рыбы (например, треска, минтай и т. д.).

Разумный подход к организации гипоаллергенной диеты матери и терпение не заставят ждать положительного результата.

Бытует ошибочное мнение, что чем больше молока будет употреблять кормящая женщина, тем лучше по качеству и количеству будет ее собственное молоко. Лучше в рацион включать такие молочные продукты, как йогурт, кефир, творог, сметану для заправки салатов, твердые сорта сыров и др. В настоящее время различными производителями предлагаются специализированные продукты для кормящих женщин, созданные на основе круп, фруктов с добавлением витаминно-минерального комплекса. Регулярное употребление таких продуктов способствует улучшению качества грудного молока и повышению лактации. Необходимо помнить и знать, что при любой диете дети должны получать достаточное количество полноценных питательных веществ соответственно возрасту для правильного роста и развития. Так, количественная адекватность питания представляет собой калорийность рациона, который полностью соответствует энергозатратам детского организма, слагающимся из:

- 1) расхода энергии на рост и развитие;
- 2) расхода на поддержание основного обмена (основных жизненно важных функций организма);
- 3) расхода на двигательную активность, плач;
- 4) расхода энергии для усиления обмена веществ в ответ на употребление пищи (специфически-динамическое действие пищи).

А. Ф. Тур (1971 г.) считал, что из общего количества расходуемой энергии на рост ребенка тратится приблизительно 15%. Количественную адекватность питания устанавливают путем учета употребленной пищи при кормлении досыта и контроля массы тела в течение 15 – 20 суток (метод алиментарной калориметрии позволяет также выявлять аномалии усвоения). Бесспорно, что расхождения между требуемой и фактической калорийностью могут отразиться неблагоприятным образом на физическом развитии и здоровье ребенка в целом.

Под качественной адекватностью пищи понимают соответствие потребностей организма и химического состава пищи. Важность групп неорганических и органических соединений обусловлена в первую очередь ограниченностью или невозможностью синтезироваться в организме из других веществ, отсутствием их в депо и появлением признаков пищевой недостаточности при их дефиците.

Период новорожденности и первого года жизни отличается большой сложностью в плане взаимоотношения ребенка с окружающей средой. В этот период очень важен уровень питания, определяющий в дальнейшем развитие, иммунологический статус и устойчивость в стрессорным реакциям. В частности, голодание неизбежно приводит к уменьшению вещества мозга, снижению интеллектуального развития в целом. При голодании страдают механизмы образования антител и дифференцировки клеток тимусзависимой системы. Как голодание, так и переедание является негативным фактором, например, белковые перегрузки могут привести к интоксикации и далее к поражению почек, имеются данные, что также страдает мозговая ткань в связи с тем, что в этом возрасте происходит закладка всех стереотипов метаболизма, складывается характеристика роста и темпа пластических процессов; вскармливание новорожденного обязательно должно быть оптимальным, в идеале – естественным, поскольку эволюция питания внутри вида осуществлялась и со стороны ребенка, который генетически адаптирован к составу грудного молока. А. А. Покровский писал: «Структура пищи, которую в течение многих тысячелетий получали отдельные биологические виды из окружающей среды, формировала энзиматические констелляции и

типы обмена. Эти ферментные констелляции были приспособлены к той формуле пищевых веществ, которую содержала обычная для данного вида пища. В дальнейшем эти соотношения пищевых веществ закреплялись как формулы сбалансированного питания, типичные для отдельных биологических видов». Поэтому вскармливание ребенка молоком другого вида часто приводит к нежелательным последствиям, а то и к экологической катастрофе для этого ребенка. Вскармливание детей первого года жизни коровьим молоком нередко обуславливает увеличение мышечной ткани и темпов физического развития, но, к сожалению, многочисленные наблюдения говорят о том, что развитие двигательных навыков, анализаторов, темпы миелинизации нервных волокон у «искусственников» оставляют желать лучшего. Однако в силу тех или иных причин, когда у ребенка обнаруживается непереносимость грудного молока, приходится его переводить на другой вид вскармливания – искусственное. В этом случае используются смеси, которые можно разделить на две группы.

1. Молочные смеси:

- 1) содержащие белок, который не подвергнут специальной обработке;
  - 2) содержащие белок, который подвергнут специальной обработке.
2. Кисломолочные продукты (кефир, биолакт, нарине, мацони).

Для лучшего усвоения казеина коровьего молока прибегают к его разведению (еще Гиппократ разбавлял молоко коровы колодезной водой). Рекомендуют разводить молоко не водой, а слизистыми отварами, так как наличие трех углеводов (лактоза, сахароза, крахмал) уменьшает брожение в кишечнике, казеин более мелко створаживается по причине коллоидного состояния данных отваров, калорийность смеси повышается, улучшается солевой и аминокислотный состав в целом. В частности, ребенку в первые две недели жизни смесь готовят из одной части молока и одной части отвара, в возрасте до трех месяцев – две части молока и одну часть отвара.

В настоящее время более распространены в питании детей первого года жизни сухие молочные смеси, пищевая ценность которых приближена к женскому молоку как в отношении количественного состава, так и качественных характеристик (смеси «Малютка», «Малыш»). Такие смеси рекомендуется вводить с 1 – 2-месячного возраста и давать в течение года жизни. Широкое распространение в применении получили кисломолочные продукты, обладающие меньшими сенсibiliзирующими свойствами. Предпочтение отдают адаптированным смесям, которые легче перевариваются вследствие повышенной секреторной активности пищеварительной системы. Такие смеси благотворно влияют на микрофлору кишечника, нормализуя ее состав, что обуславливает повышение защитных сил организма ребенка. К сожалению, при всех достоинствах молочнокислых смесей проведение искусственного вскармливания может явиться причиной возникновения алиментарных аллергий в виде аллергических реакций на коровье молоко. В связи с этим предлагается использование безмолочных искусственных смесей, которые не имеют в своем составе молока, но по своему виду похожи на молоко: это миндальное, соевое и дрожжевое молоко. Миндальное молоко применяют в натуральном виде и в составе овощных блюд и каш. Недостаток миндального молока выражается в низкой калорийности и невысоком содержании минеральных солей и белка. Соевое молоко более приближено к грудному по химическому составу. Детский диетолог К. С. Ладодо предлагает детям с высокой и средней сенсibiliзацией к коровьему молоку раннее введение прикорма в виде мяса и овощных пюре, начиная с 3 – 3,5 месяцев жизни. Второй прикорм (каши) вводят с четырех месяцев.

Объем питания при искусственном вскармливании в первые недели жизни должен быть равным  $1/5$  –  $1/6$  массы тела, а для периода до года – примерно 900 мл – 1 л. Требуется большой внимательности и осторожности перевод ребенка на такой вид вскармливания. Нередкими ошибками являются слишком резкие перемены в пище у детей первых трех месяцев, упорная дача одних и тех же продуктов, ограничение диеты и перевод на новую смесь

при малейшем ухудшении стула, игнорирование индивидуальных особенностей ребенка. Необходимо проводить коррекцию по витаминам А, D, железу, аскорбиновой кислоте с первых недель жизни ребенка, своевременно восполняя появившийся дефицит.

Неспецифическая гипоаллергенная диета рекомендуется детям с пищевой сенсibilизацией к облигатным аллергенам, для профилактики пищевой аллергии и требует строго индивидуального подхода для своей организации. Проведение гипоаллергенной диеты может быть облегчено ведением так называемого пищевого дневника, в результате чего выявляется полный набор причинно значимых аллергенов. При этом должно быть полное устранение из рациона продуктов, «виновность» которых уже выяснена из данных анамнеза, запрещается прием кортикостероидов, исключаются из диеты соленые, острые блюда, консервированные продукты и приправы. Дневник ведут на фоне той диеты, которую назначил лечащий врач. Если в процессе ведения дневника выявляются продукты с причинно значимыми аллергенами, они тут же удаляются из диеты. Следует помнить, что кратковременные записи не дают никакой ценной информации. В дневнике регулярно фиксируются все виды питания и питья с указанием состава блюд, объема пищи, времени кормления, особенностей кулинарной обработки и появления таких симптомов, как кожная сыпь, срыгивание, жидкий стул и т. д.

Организация гипоаллергенной диеты в отношении жизненно важных продуктов питания сложна, но исключение из рациона такой высокоаллергенной пищи, как молоко, яйца, рыба и т. д., дает значительные результаты в лечении и профилактике пищевой аллергии. Если безмолочная диета была соблюдена в течение первого года жизни ребенка, то можно попытаться ввести кисломолочные продукты и сливочное масло. В случае сохранения непереносимости этих продуктов, безмолочная диета должна быть продолжена.

Непереносимость к куриному яйцу, пожалуй, стоит на втором месте после коровьего молока по аллергенным свойствам. Действительно, белок яйца является очень агрессивным антигеном. Употребление яиц может вызвать обострение аллергического заболевания.

Часто наблюдается перекрестная сенсibilизация, выражающаяся непереносимостью куриных яиц и куриного мяса. В яйце содержится 32% желтка и 56% белка, их антигенные структуры имеют различия, поэтому сенсibilизация к ним развивается по-разному и не всегда одновременно. Желток состоит из 16% белков и 32% жира, витаминов А, Е, D, каротина, витаминов группы В и является важным источником хорошо усвояемых минеральных соединений. Белки имеют оптимально сбалансированный состав аминокислот. Яйца очень хорошо усваиваются организмом (на 98%), не зашлаковывая его. При этом легче усваиваются яйца, сваренные всмятку, чем вкрутую или сырые. Сырые яйца не рекомендуется употреблять систематически в связи с риском возникновения биотингиповитаминоза и опасностью заражения сальмонеллами. В белке сырого яйца содержится вещество, которое соединяется с биотином и делает его недоступным для усвоения.

Исключение яиц из диеты при непереносимости составляет определенные трудности в силу того, что они входят в состав запеканок, салатов, кремов, макаронных изделий, пудингов, зефира, майонеза, соусов, котлет и т. д.

При непереносимости злаков противопоказаны для употребления манная, пшеничная крупы, блины, оладьи, кофе суррогатный, пшеничный хлеб, подливы, соусы, макаронные изделия. Разрешаются фруктовые соки, чай, молочные продукты, овощные соки, овощи, ржаной хлеб, мясо, все крупы кроме пшеничной и манной.

Непереносимость всех видов злаков встречается редко. Первые проявления аллергии на злаки наблюдаются после того, как ребенок в конце первого полугодия начинает получать прикорм в виде каш. Максимальной сенсibilизирующей активностью обладает пшеница, входящая в состав манной крупы. Часто встречаются аллергические реакции на геркулес, толокно, овсяную крупу, реже – на просо, рис, ячмень. При аллергии на пшеницу запре-

ценными продуктами являются пшеничные отруби, манная крупа, лапша, макароны, вафли, панированное мясо, ливерная и кровяная колбаса, панированная рыба, рыбные палочки, супы в пакетах, майонез, пицца, кексы. Разрешены рис, рожь, кукуруза, картофель, чипсы, котлеты с ржаной мукой, непанированная рыба, мясо, варенье, мед, желе, попкорн, овощи, фрукты, яйца, молочные продукты.

Приведем пример **дневного меню для восьмимесячного ребенка**, у которого имеется **непереносимость яиц и молока**.

*Первое кормление:* 200 мл гидролизатов (содержат денатурированные белки).

*Второе кормление:* овоще-картофельно-мясная смесь (из 50 г картофеля, 30 г тощего мяса или птицы, 100 г овощей – моркови, капусты и т. д., 10 г растительного масла).

*Третье кормление:* смесь из овощей и злаков (из 100 г бананового пюре, 20 г крупчатых хлопьев, 90 мл воды).

*Четвертое кормление:* каша из 200 мл гидролизата, 30 мл сока или фруктового пюре, 20 – 30 г крупчатых хлопьев.

*Пятое кормление:* 200 г гидролизата.

**Меню для школьника с непереносимостью молока и яиц**

*Первый завтрак:* безмолочный хлеб, мед, варенье, желе.

*Второй завтрак:* каша, овощи, чай.

*Обед:* мясо, рыба, птица, салат, вареные овощи, рис, картофель, чай.

*Полдник:* безмолочная выпечка, овощи, минеральная вода.

*Ужин:* безмолочный хлеб, безмолочный гарнир, огурец, помидор, чай.

Специфическая гипосенсибилизация в виде пилюльного метода, накожных насечек, подкожного, ректального введения пищевых аллергенов не нашла широкого применения в лечении пищевых аллергий в силу своей неэффективности. А. М. Потемкина (1982 г.) предложила метод сублингвального введения причинно значимого аллергена, и на сегодняшний день с успехом проводится специфическая гипосенсибилизация с использованием двух методов:

1) десенсибилизация по Безредко – введение неразведенного аллергена за полчаса перед едой в маленьких нарастающих дозах;

2) введение аллергена сильно разведенного.

В лечении больных, страдающих пищевой аллергией, следует учитывать недостаточность функционирования желез пищеварительного тракта, в связи с чем широко применяются ферментные препараты (такие как панзинорм, фестал, ораза, хлористоводородная кислота с пепсином, панкреатин, абомин и др.).

Лечение уже развившихся пищевых аллергий помимо симптоматической терапии предусматривает использование медикаментозных препаратов, воздействующих на медиаторные структуры организма больного. Препаратом выбора является кромогликат натрия (интал) в капсулах или порошках по 2 шт. 4 раза в день перед едой за 30 мин. В основе его действия лежит способность тормозить освобождение медиаторов аллергии и воспаления (гистамина, брадикинина, медленно реагирующей субстанции) в связи с тем, что подавляется дегрануляция тучных клеток и стабилизируется клеточная мембрана. Кроме того, кромогликат натрия обладает блокирующим действием на рецепторы, специфичные для медиаторов воспаления и холино-адреномедиаторов лимфоидных клеток.

Кромогликат натрия можно применять в сочетании с глюкокортикоидами. Действие препарата развивается постепенно (кумулятивный эффект). Не следует назначать детям до 5 лет и в первые 3 месяца беременным женщинам.

Другим средством неспецифической гипосенсибилизирующей терапии является кетотифен (задитен), относящийся к антигистаминной группе. Назначается по 1 мг 2 раза в день

в течение 1,5 – 3 месяцев. Действие кетотифена связано со способностью тормозить выделение гистамина из тучных клеток, а также блокировать H1-рецепторы.

Антигистаминные препараты оказывают успокаивающее действие на центральную нервную систему (седативный эффект), в связи с чем их с осторожностью следует назначать водителям транспорта, операторам, диспетчерам и т. д. Эти средства усиливают действие снотворных препаратов и алкоголя. Противопоказаны беременным женщинам. Кетотифен хорошо всасывается через слизистую пищеварительного тракта, достигая максимальной концентрации в сыворотке крови через 2 ч после приема внутрь. Антигистаминные препараты в известной степени способствуют уплотнению сосудистых стенок, снижая их проницаемость. Курс лечение кетотифеном составляет от полутора месяцев до полугода. Высокоэффективен данный антигистаминный препарат в отношении таких клинических проявлений пищевой аллергии, как экзема, отек Квинке, крапивница, кожно-респираторный вариант.

В период ремиссии для повышения гистаминопексических свойств сыворотки крови рекомендуется применение гистаглобулина 2 – 3 курсами с интервалом 3 – 6 месяцев.

Аллергоглобулин, содержащий антиаллергические вещества, готовится из плацентарной крови и используется в качестве иммунозаместительного препарата.

Особое место в лечении аллергии занимают кортикостероиды, воздействующие на аллергически-гиперергические реакции тканей по различным механизмам. Они ингибируют гистадиндекарбоксилазу и химиотрипсиноген, уплотняют клеточные мембраны, подавляют синтез IgG, вследствие чего уменьшается воспаление, отек, снижается чувствительность тканей к аллергенам. Кортикостероиды особо важны в случае помощи больным с анафилактическим шоком, генерализованной крапивницей, аллергическими гемопатиями.

Полезно назначение курсов лактобактерина (два трехнедельных курса) и бифидумбактерина (аналогичный курс лечения), а также солей кальция (лактат кальция, глюконат кальция, гицерофосфат кальция), которые способствуют повышению гистаминопексирующей способности сыворотки крови, подавлению возбудимости вегетативной нервной системы. Препараты кальция уплотняют сосудистую стенку и используются в качестве вспомогательной терапии аллергических заболеваний. Дополнительными средствами являются смеси желудочных капель (3 части настойки полыни + 4 части настойки валерианы + 2 части настойки мяты + 1 часть настойки красавки) и экстракта элеутерококка – в равных количествах по 2 капли на 1 год жизни 3 раза в день 10 – 12 недель. Хорошо себя зарекомендовали курсы витаминов B5, B6, A, E.

На фоне пищевых аллергий могут развиваться такие заболевания, как эрозии, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидный гастрит, поэтому используются нестероидные антациды, такие как соевая мука, магнезия оксид, альмагель, фосфалюгель, средства, защищающие слизистую желудочно-кишечного тракта (сукралфат, денол, викалин), препараты, способствующие ее регенерации (алоэ, гастрофарм, облепиховое масло) и другие.

Для лечения нейровегетативных расстройств необходимы седативно-гипнотические средства, которые устраняют возбуждение, напряжение, чувство страха, а также усиливают антиаллергическое действие других препаратов. Особенно это касается детей пубертатного возраста с ярко выраженной эмоциональной лабильностью на фоне аллергического заболевания. Для повседневного обихода медики дают несколько советов родителям ребенка с целью достижения психического равновесия, устранения психоэмоционального напряжения как у ребенка, так и у родителей:

- 1) приучайте своего ребенка к самостоятельности;
- 2) не придавайте заболеванию большого значения, общаясь с ребенком естественно и свободно;

- 3) доступно объясните ребенку, что он должен вести обычный образ жизни, включая спортивные игры, обязанности по дому и т. д.;
- 4) в доме должна быть ровная, стабильная, доброжелательная атмосфера. Недопустимо курение в присутствии ребенка;
- 5) умейте приготовить ребенка к предстоящим не всегда приятным событиям;
- 6) если должны быть ограничения (например, в диете), объясните ребенку эту необходимость понятным языком;
- 7) не делайте чрезмерного акцента на прием лекарственных средств или проведение процедур, при этом твердо руководите лечением;
- 8) учитывайте наличие аллергического заболевания при выборе профессии вашего ребенка.

Часто родители больного ребенка спрашивают врачей-аллергологов о целесообразности курортного лечения. Бесспорно, пребывание на курорте обеспечивает благоприятное психоэмоциональное окружение, избавление от стрессов, смену привычной обстановки. Кроме того, если это отдых в горах, ребенок получает дополнительное облучение ультрафиолетовыми лучами, если на море – морской аэрозоль, что, несомненно, способствует улучшению иммунного статуса и моделированию многих иммунологических механизмов. Особенно это касается детей, страдающих кожно-респираторными проявлениями пищевой аллергии. Однако надо помнить, что, несмотря на все преимущества курортотерапии со всеми ее выгодами, аллергологическое заболевание не излечивается. В лучшем случае имеет место затихание симптомов болезни на время, но по прибытии домой возобновляется заболевание и в большинстве случаев усиливается. В любом месте, где бы ни находился ребенок, страдающий пищевой аллергией, прежде всего следует соблюдать гипоаллергенную диету, так как в данном случае наличие причинно значимых пищевых аллергенов является решающим в развитии аллергических реакций.

Для проведения климатотерапии предпочтение отдается местам с умеренной высотой (800 – 2100 м), которые хорошо защищены от ветра, достаточно обогреваемы солнцем и имеют низкую влажность.

Для детей с хронической крапивницей и респираторными формами аллергического заболевания наиболее подходит морской климат с постоянными благоприятными гидроаэрозолями, с воздухом, не содержащим аллергенов. Лучше всего курортное лечение проводить в условиях санаториев под наблюдением высококвалифицированных медицинских работников, где можно совмещать медикаментозную терапию, кинезитерапию и учебные занятия. В результате педагогически выдержанная реабилитация повышает жизненный тонус и уверенность в выздоровлении.

Местный и общий гипосенсибилизирующий эффект оказывает гидроаэроионизация с минеральной и морской водой. Хороши обтирания, обливания, купания. Лечебный эффект также дают солнечно-воздушные ванны в горах или у моря. Особенное внимание следует при этом уделять детям с чувствительной кожей, страдающим кожными заболеваниями (нейродермитом, например).

В настоящее время нередко в лечении аллергической патологии прибегают к иглоукаливанию. Имеется достаточное количество наблюдений положительных результатов, по большей части у больных, страдающих атопический и смешанной формами бронхиальной астмы. Иглоукаливание проводится у детей старше семи лет. Курс составляет десять процедур осенью и весной с профилактической целью, лечебный курс состоит из трех периодов по десять процедур с промежутком в десять дней. В отношении пищевой аллергии иглоукаливание эффективно в меньшей степени или неэффективно совсем.

Стабильно растущий интерес вызывает вопрос о профилактике аллергических заболеваний. Профилактика должна начинаться с создания условий, способствующих уменьше-

нию риска возникновения внутриутробной сенсибилизации, особенно это касается беременных женщин, у которых в детском возрасте имели место проявления пищевой аллергии. И хотя аллергия со временем исчезла и не беспокоила женщину долгие годы, все-таки во время беременности следует исключить те пищевые продукты, на которые в детстве была аллергическая реакция. Надо сказать, что целесообразно исключать из рациона всех без исключения беременных такие агрессивные аллергены, как мед, шоколад, орехи, морская рыба, копчености и т. д. В последние два месяца беременности рекомендуется также не употреблять коровье молоко и продукты из него, лучше предпочтение отдать кисломолочным изделиям. В случае проявления пищевой аллергии у беременной женщины необходимо назначение индивидуальной элиминационной диеты.

Ко второй группе профилактических мероприятий относится защита от аллергенов новорожденных и детей первого года жизни. Очень важно прикладывание ребенка к груди матери в первый час после рождения. Естественное вскармливание должно быть как можно дольше в связи с тем, что оно реже вызывает пищевую аллергию, чем искусственное. В период кормления грудью женщине также необходимо придерживаться гипоаллергенной диеты, так как через молоко матери нередко возникает сенсибилизация малыша. Осторожность должна соблюдаться и при приеме лекарственных средств. Если имеет место хорошая переносимость ребенком материнского молока, то прикорм следует вводить не ранее седьмого месяца. Это объясняется тем, что к этому периоду у детей устраняется в определенной степени иммунологическая и морфологическая незрелость слизистой оболочки пищеварительного тракта и улучшается работа желез желудка и кишечника, все это способствует адекватному расщеплению чужеродной пищи и снижению ее антигенности.

С большой осторожностью следует вводить докормы и прикормы. Искусственные смеси вначале лучше вводить с грудным молоком под прикрытием препаратов бифидумфлоры. Детям с предрасположенностью к аллергическим заболеваниям целесообразно прикорм начинать с кисломолочных продуктов (бифилак, кефир, биолакт, нарине и др.). Из других продуктов к прикорму рекомендуют готовить каши на овощном отваре с предпочтением овсяной или гречневой. Куриные и мясные бульоны лучше заменить овощными вегетарианскими. У детей с признаками экссудативно-катарального диатеза исключить из рациона цитрусовые соки, зеленый горошек, цветную капусту, томаты, шпинат. Чем строже соблюдаются принципы антигенного щажения при вскармливании ребенка, тем больше приходится ожидать хороших результатов в виде отсутствия проявлений пищевой аллергии. Не стоит забывать, что с возрастом может возникнуть сенсибилизация к другим аллергенам, поэтому рациональная гипоаллергенная диета должна сочетаться с защитой ребенка по ряду других антигенов (избегать контакта с шерстью животных, домашней пылью, пылью растений, дафниями и т. д.).

Ведение пищевого дневника и регистрация малейших изменений поведения, кожи, стула и т. д. являются также одним из направлений в плане профилактики мероприятий.

При проведении прививок маленьким детям следует использовать специальные щадящие методы. Профилактические прививки проводятся в период длительной ремиссии под обязательной защитой препаратов кальция и антигистаминных средств за 1 – 2 дня и 10 – 14 дней после прививки. Следует помнить, что самыми опасными являются вакцины тканей куриного эмбриона.

Уменьшение частоты и тяжести клинических проявлений алиментарной аллергии достигается своевременным выявлением группы детей, находящейся в зоне риска по аллергическим заболеваниям, диспансеризацией этой группы и организацией рационального вскармливания. Диета должна быть не только гипоаллергенной, но и удовлетворять потребности детского организма по количественному и качественному составу. Будучи полноценной, такая диета обеспечивает правильное физическое и психическое развитие ребенка.

Дети с отягощенной аллергической наследственностью, с проявлениями экземы или экссудативно-катарального диатеза подлежат систематическому наблюдению в аллергологическом кабинете. В настоящее время организованы во многих городах России так называемые группы самопомощи, где родители больных детей обсуждают свои проблемы с другими родителями, знакомятся с новыми направлениями в лечении аллергических заболеваний. Медиками часто раздаются памятки больным по режиму и больным, получающим специфическое лечение аллергенами. В них имеются следующие рекомендации.

1. Во время получения курса гипосенсибилизирующей терапии внимательно следить за самочувствием и систематически посещать аллерголога.

2. При любых нарушениях (даже минимальных) состояния здоровья сообщить об этом врачу до инъекции.

3. Инъекции откладываются до полного выздоровления в случае заболевания гриппом, ангиной, ОРВИ или обострения заболеваний (экзема, бронхиальной астмы).

4. Избегать чрезмерного физического напряжения, стрессов, соблюдать режим дня.

5. Если на месте инъекции появились краснота и припухлость, положить на него лед на 10 – 15 мин и обязательно показаться врачу.

6. Во время гипосенсибилизирующей терапии отменяются все профилактические прививки и другие лекарства. Обязательно устранить из рациона все высокоаллергенные продукты (кофе, какао, шоколад, мед, копчености, консервы, орехи, пряности).

7. Вести пищевой дневник.

8. Больные, получающие гипосенсибилизацию аллергенами, должны постоянно бороться с домашней пылью.

Ранняя своевременная диагностика и целенаправленное адекватное лечение дают надежду медикам и родителям на благоприятный прогноз. Непереносимые ранее пищевые продукты становятся доступными. Длительные наблюдения и статистика свидетельствуют о том, что несомненную роль в благополучном исходе аллергических заболеваний играет правильная установка как семьи, так и самого ребенка на преодоление болезни.

Дает право на оптимизм и тот факт, что сегодня гипосенсибилизация проводится очищенными препаратами на молекулярном уровне, исключая какие-либо побочные эффекты, более того, благотворно влияя на иммунную систему аллергиков. На сегодняшний день перед учеными стоит задача выработки более совершенных методов коррекции иммунного статуса и сохранения его защитных механизмов. Важно раскрыть генетические предпосылки, обуславливающие развитие аллергических заболеваний. Решение этих задач требует общих усилий иммунологов, генетиков, клинических аллергологов, диетологов, экологов, психотерапевтов.

## Глава 5. Диатезы

Диатезы представляют собой своеобразные аномалии конституции человека, которые характеризуются патологической реакцией организма на раздражители, в том числе и физиологические.

В классификации диатезов различают:

- 1) геморрагические;
- 2) язвенные;
- 3) экссудативно-катаральный (ранее описан выше в главе 4).

Геморрагические диатезы составляют группу наследственных и приобретенных заболеваний, в клинической картине которых превалирует геморрагический синдром, т. е. повышенная кровоточивость, являющаяся причиной самопроизвольных или посттравматических кровоизлияний и кровотечений. Геморрагические диатезы часто встречаются в детском возрасте вследствие недостаточно развитых механизмов гемостаза, который является функциональной системой организма с комплексом клеточных и гуморальных факторов. Гемостаз направлен на остановку кровотечения и тромбирование в месте повреждения сосуда, наряду с этим нормальный гемостаз должен обеспечивать жидкое состояние циркулирующей крови. Таким образом, при возникшем кровотечении гемостаз выражается тесной взаимосвязью антикоагулянтной (свертывающей) и антифибринолитической (противосвертывающей) систем и зависит от многих факторов, в частности от количественных и качественных характеристик тромбоцитов, от исходного состояния кровеносных сосудов, от плазменных факторов крови и уровня ионизированного кальция. При кровотечениях в стенках сосудов создаются условия для их купирования путем сосудистого спазма, затем образования кровяного сгустка (тромба) с дальнейшим его лизированием (разрушением).

Исключительную роль в механизмах гемостаза играют тромбоциты, имеющие способность продуцировать тромбоцитарные факторы и образовывать так называемую «тромбоцитарную пробку» в месте, где была нарушена целостность сосудистой стенки.

Тромбоциты являются форменными элементами крови, они представляют собой безъядерные образования в виде кровяных пластинок размером 2 – 5 мкм. В основном тромбоциты располагаются вдоль сосудов, выстилая их внутреннюю стенку и обеспечивая своеобразную защиту (уплотняющую прокладку). Нормальное количество тромбоцитов в крови колеблется от 180 до 320 млрд на литр. Во время сна, после менструаций, после еды может иметь место физиологическое снижение числа тромбоцитов, которое для организма человека не представляет никакой опасности. Тромбоциты образуются из мегакариоцитов посредством эндомитоза в костном мозге, причем две трети их циркулируют в кровотоке в течение 7 – 10 дней, а одна треть – депонируются в селезенке. После старения тромбоциты удаляются фагоцитами. Уменьшение числа тромбоцитов стимулирует выработку тромбопоэтина, который, в свою очередь, активирует образование тромбоцитов. На функциональное состояние этих элементов влияют простаглицлин, тромбомодулин, оксид азота, тканевый активатор плазминогена.

Физиологические свойства тромбоцитов:

- 1) адгезивность – способны прилипнуть к чужеродной поверхности;
- 2) высокая агрегационная способность – тромбоциты склеиваются друг с другом при помощи тромбоцитарных антител;
- 3) фагоцитарная (поглощающая) активность;
- 4) амёбовидная подвижность.

Необходимо отметить, что защитная функция тромбоцитов в виде выброса медиаторов воспаления и гиперкоагуляции при чрезмерной активности может превращаться в патологический процесс.

Функции тромбоцитов:

1) защитная – фагоцитарная, адгезивно-агрегационная. В результате адгезии происходит образование первичной тромбоцитарной пробки (рыхлого «белого тромба») из агглютинировавшихся (слипшихся) пластинок в зоне повреждения сосуда. Такой тромб в значительной степени препятствует кровотечению. Из склеившихся тромбоцитов при их разрушении освобождается серотонин, обладающий сосудосуживающим действием. Таким образом обеспечивается начальная фаза гемостаза.

К факторам, способствующим адгезии, относятся кальций, АДФ, фибриноген, фактор Виллебранда, обнаружение коллагеновых волокон, изменение заряда сосудистой стенки, «белый тромб» – та основа, вокруг которой происходит выпадение фибрина с дальнейшей организацией «красного тромба». Тромбоциты также участвуют в процессе превращения протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин;

2) ангиотрофическая функция состоит в том, что тромбоциты могут поддерживать нормальную структуру и функцию стенок микрососудов;

3) концентрационно-транспортная. Как было сказано выше, в тромбоцитах имеется много факторов для свертывания крови и фибринолиза. Тромбоциты также осуществляют транспорт креаторных веществ для обеспечения восстановления сохранности структур сосудистых стенок;

4) ферментативная функция выражается в наличии у тромбоцитов протеолитической (расщепляющей белки) амилалитической активности.

К биологическим механизмам гемостаза относятся:

1) внутрисосудистый механизм:

- а) тромбоцитарная система;
- б) система свертывания крови;

2) сосудистый механизм:

а) нервный механизм (при травме сосудов возбуждаются рецепторы, от которых идут импульсы в сосудодвигательный центр, точнее в его прессорный отдел, а затем к гладким мышцам сосудов, что обуславливает их спазм);

б) гуморальный механизм (во время травмы выделяется адреналин, в дальнейшем – серотонин, тромбосин, простагландин, что также приводит к спазму гладких мышц сосудистых стенок, правда более продолжительному, чем при нервном механизме);

3) внесосудистый механизм (характеризуется возникновением биологических реакций со стороны тканей, которые окружают поврежденный сосуд в виде уплотнения паренхиматозного органа или сокращения мышц).

Следует отметить, что при незначительных царапинах, ссадинах и неглубоких порезах, как правило, срабатывает тромбоцитарный механизм (или микроциркуляторный), который способен самостоятельно прекратить кровотечение.

Этот механизм состоит из следующих процессов.

1. Рецепторный спазм поврежденных сосудов (приводит с помощью сосудосуживающих веществ (адреналина, серотонина и т. д.) лишь к временной остановке кровотечения или к его уменьшению).

2. Адгезия тромбоцитов (происходит в течение 3 – 10 с в виде прилипания отрицательно заряженных тромбоцитов к поврежденным участкам сосудов, которые заряжены положительно).

3. Обратимая агрегация, когда образуется рыхлая тромбоцитарная пробка.

4. Необратимая агрегация (в этом случае тромбоцитарная пробка непроницаема для плазмы крови. Имеет место так называемый «вязкий метаморфоз», обусловленный активацией тромбина, изменяющий структуру тромбоцитов (разрушается их мембрана и освобождаются тромбоцитарные факторы в кровь). Например, выделение из тромбоцитов фактора P3 (тромбопластического) обуславливает образование тромбоцитарной протромбиназы и начало коагуляции.

5. Ретракция тромба (его уплотнение за счет тромбопластического фактора P6).

Таким образом, говоря о гемостазе, мы имеем в виду основные три фактора: свертывающую систему, состояние сосудистой стенки и состав тромбоцитов. Свертывающая (коагуляционная) система представляет собой вещества, находящиеся в плазме и тромбоцитах.

К плазменным факторам относятся:

Фактор I. Фибриноген – является исходным материалом для фибрина. Фибрин – это основа кровяного сгустка. Фибриноген синтезируется в печени. Это самый крупномолекулярный плазменный белок.

Фактор II. Протромбин – вещество гликопротеидовой природы, также образуется в печени при участии витамина K. Протромбин – это предшественник тромбина, находящийся в неактивной форме. Тромбин является ферментом, который превращает фибриноген в фибрин.

Фактор III. Тромбопластин – способствует превращению протромбина в тромбин. Тромбопластины бывают двух видов:

- 1) тканевый (обеспечивает гемостаз при больших размозженных ранах);
- 2) кровяной (с его помощью образуется внутрисосудистый тромб).

Тканевый тромбопластин – это фосфолипид, входящий в состав мембраны эндотелия сосудов и всех клеток, особенно его много в легких, предстательной железе, матке. Фактор III относится к внешней системе гемостаза, где он образует комплекс с фактором VII (проконвертином). Энзимоподобное действие этого комплекса при активном участии кальция обуславливает превращение фактора X в фактор Xa.

Фактор IV. Кальций играет важную роль в образовании и активации кровяного тромбопластина, а также способствует уплотнению сосудистой стенки. Кальций присутствует в крови частично в виде ионов, частично в комплексе с белками плазмы. В свертывании крови принимает участие кальций только в ионной форме.

Фактор V. Проакцелерин – ускоритель реакции превращения протромбина.

Фактор VI. Акцелерин – фермент, который ускоряет образование кровяного тромбопластина.

Фактор VII. Проконвертин – синтезируется в печени при участии витамина K, являясь неактивной стадией фермента конвертина, который ускоряет образование тканевого тромбопластина и превращение протромбина в тромбин.

Фактор VIII. Антигемофильный глобулин – нужен для образования кровяного тромбопластина.

Фактор IX. Антигемофильный глобулин B. Катализирует процессы свертывания. Это фактор Кристмаса. Синтезируется в печени в присутствии витамина K.

Фактор X. Фактор Стюарта – Прауэра. Образует кровяной тромбопластин.

Фактор XI. Фактор Розенталя. Является плазменным предшественником тромбопластина.

Фактор XII. Фактор Хагемана. Это фактор «контакта», он активируется при контакте с поврежденным участком сосуда.

Фактор XIII. Фибринстабилизирующий фактор. Фибриназа синтезируется в печени и полностью потребляется в процессе свертывания.

Система свертывания крови представляет собой совокупность органов, синтезирующих и утилизирующих факторы свертывания и фибринолиза. Механизм коагуляции был изучен Шмидтом в 1861 г. Общеизвестной считается трехфазность процесса.

Первая фаза. Образование активного тромбoplastина. Начинается с момента контакта крови с раневой поверхностью, когда из тканевых клеток и тромбоцитов высвобождаются липопротеиды. Кровяной тромбoplastин играет определяющую роль во внутренней системе коагуляции, а тканевый – во внешней системе свертывания. Также образуется активный фактор Ха в присутствии ионов кальция.

Вторая фаза. Образование тромбина. В эту фазу происходит расщепление молекулы протромбина до тромбина при участии тромбocитарного акцелератора.

Третья фаза. Образование фибрина. Переход фибриногена в фибрин осуществляется в три этапа.

1 этап: ферментативный, когда под воздействием тромбина из фибриногена образуется золеподобный фибрин – мономер.

2 этап: физико-химический, под влиянием ионов кальция происходит полимеризация фибрина-мономера в фибрин-полимер (или растворимый фибрин «S»).

3 этап: ферментативный. При участии VIII фактора и фибриназы тканей, тромбоцитов цементируются связи в фибрине-полимере и образуется нерастворимый фибрин «I», устойчивый к фибринолизу.

Необходимо отметить, что 1 и 2 фазы коагуляции протекают в течение 2 – 5 мин, а 3 фаза – 10 – 15 с. Процесс заканчивается образованием фибрина, нити которого в дальнейшем укорачиваются, отжимается жидкость из сгустка, он становится меньших размеров, а затем активизируются механизмы ретракции тромба и реканализации сосудов крови.

Результатом взаимодействия внешней (extrinsic) и внутренней (intrinsic) систем коагуляции является образование кровяного сгустка. В рамках сказанного необходимо подчеркнуть, что механизм энзиматического каскада свертывающей системы крови очень сложен. По сути дела, здесь нет строгой последовательности протекания процесса. И хотя на первый взгляд реакции являются цепными, при глубоком же изучении многие из них развиваются в некоторой степени параллельно.

Коагуляционная система очень динамична, и ни о какой статичности говорить не приходится.

Протеканию всех фаз свертывания крови препятствуют так называемые первичные и вторичные ингибиторы (угнетатели). В качестве первичных ингибиторов выступает прежде всего гепарин, представляющий собой кислый мукополисахарид, образующийся в печени тучными клетками соединительной ткани. Это антикоагулянт широкого спектра действия, он тормозит все три фазы свертывания. Дозировается в МЕ (международных единицах). Количество гепарина у человека составляет 4 – 9 МЕ. Одна МЕ соответствует тому количеству антикоагулянта, которое способно тормозить свертывание 1 мл крови в течение 2 ч. Для действия гепарина необходимо наличие еще одного первичного ингибитора – антитромбина III. Он образует с гепарином комплекс, имеющий очень высокую антикоагуляционную активность. При помощи данного комплекса происходит переход из неактивной формы в активную альфа-2-макроглобулинов, являющиеся также первичными ингибиторами свертывания. Сюда же относятся и антитромбoplastины, вещества, препятствующие действию протромбиназы. Вторичными ингибиторами коагуляции являются сами коагуляционные вещества (фибрин, тромбин, протромбиназа и др.), которые, выполнив свою основную свертывающую функцию, начинают угнетать процессы свертывания, т. е. с момента образования кровяного сгустка в него уже заранее заложено начало его гибели. Фибринолитическая (декоагуляционная) система является антиподом системе свертывания. Она функционирует с целью поддержания жидкого состояния крови, расщепления фибрина на растворимые пептиды,

восстановления просвета сосудов, закупоренных сгустками (реканализация). Компонентами фибринолиза является фермент плазмин, находящийся в неактивном состоянии в виде плазминогена (профибринолизин). Синтезируется в гранулах созревающих эозинофилов костного мозга. Фибринолизин (плазмин) относится к бета-глобулиновой фракции, он расщепляет и фибрин, и фибриноген. Имеет строго локальное действие, т. е. только там, где есть фибрин.

Активаторами фибринолиза являются следующие группы веществ.

1. Плазменные:

1) физиологические (трипсин, фосфатазы и др.), которые находятся в активном состоянии в плазме крови. Это прямые активаторы;

2) непрямые активаторы присутствуют в плазме в неактивной форме. Для их активации необходимы лизокиназы и XII плазменный фактор;

3) бактерицидные активаторы (для растворения сгустка некоторые микроорганизмы начинают вырабатывать ферменты, например стрептоминазу, стафилокиназу и др.).

2. Тканевые активаторы: обладают очень высокой активностью, действуя только местно, имеют тесную взаимосвязь с белковыми структурами тканей. Таких веществ много в сосудистой стенке, щитовидной железе, легких, предстательной железе. Выходят из поврежденных тканей.

К ингибиторам фибринолиза относится группа антиплазминов двух видов. Одна группа препятствует образованию плазмина, другая – его активации (Е-аминокапроновая кислота, контрикал и другие). Относятся к альфа-глобулиновой фракции, синтезируются в печени.

### ***Фазы фибринолиза***

**Первая фаза:** образование кровяного активатора плазминогена. Кровяной проактиватор под влиянием тканевых лизокиназ, антилизокиназ и XII плазменного фактора превращается в кровяной активатор.

**Вторая фаза:** переход плазминогена в плазмин. Процесс происходит при участии множества факторов (кровяного активатора, тканевого активатора, урокиназы, щелочной и кислой фосфатазы, трипсина, XII фактора, компонента С1).

**Третья фаза:** расщепление фибрина с помощью плазмина и антиплазмина до пептидов и аминокислот.

Существует так называемый неферментативный фибринолиз, в результате которого фибрин из фибриллярной формы превращается в глобулярную. Такой фибринолиз представлен комплексами гепарина с различными веществами, в частности: «гепарин + тромбопластин», «гепарин + тромбин», «гепарин + XIII фактор», «гепарин + факторы системы фибринолиза», «гепарин + адреналин», «гепарин + инсулин» и т. д.

Необходимо отметить, что данные комплексы обладают высокой активностью. Они вызывают не лизис (расщепление) фибрина, а изменение его структуры. В основном неферментативный фибринолиз направлен на растворимый фибрин (фибрин S) и действует до того, как начнет функционировать фибринстабилизирующий XIII плазменный фактор.

Особое значение имеет тот факт, что коагуляционная и фибринолитическая системы находятся в состоянии подвижного равновесия, изменяющегося под влиянием различных физиологических и патологических моментов.

Исключительную роль, например, играет кининовая система и ее связь с системой свертывания крови. Основными кининами являются брадикинин, каледин, колимедин, метилэтил брадикинин. Они обладают активностью и строго локальным действием в организме. В целом система кининов направлена на снятие спазма кровеносных сосудов и восстановление кровотока. Компоненты кининовой системы вызывают снижение тонуса сосудистой стенки, тем самым понижая давление крови, регулируют частоту сердечных сокращений

и коронарный кровоток сердца. Участвуют в регуляции водно-солевого обмена и системы ренин-ангиотензин. Наряду с этим кинины повышают проницаемость сосудистой стенки и способствуют развитию воспалительных реакций. Активаторами кининовой системы являются каллекреин (неактивная форма прокаллекреин переходит в активную при помощи XII плазменного фактора). Кининазы ингибируют (подавляют) процессы кининовой системы. Таким образом, за счет XII фактора осуществляется связь системы коагуляции и кининовых реакций, вследствие чего обеспечивается нормальное жидкое состояние крови, образование при травме нитей фибрина и при остановке кровотечения – растворение сгустка.

Как было уже отмечено, системы свертывания и фибринолиза находятся в адекватном равновесии, что обеспечивает способность организма сохранять постоянство физико-химических свойств внутренней среды (гомеостаза). Внутренняя среда организма представляет собой комплекс жидкостей – крови, лимфы, ликвора, она ограждена от окружающей среды внешними (кожа, слизистые) и внутренними (тканевая жидкость) барьерами. Гомеостаз – состояние относительное, так как нет в мире ничего абсолютно постоянного и статичного. Гомеостаз выражается в биологических константах – относительно устойчивых количественных показателях, характеризующих нормальную жизнедеятельность организма (например, температура тела, осмотическое давление крови и тканевой жидкости, содержание белков, сахара и т. д.). Биологические константы могут быть:

1) жесткие, когда их малейшие отклонения от нормальных значений вызывают серьезные последствия (рН крови = 7,34 – 7,36, при понижении кислотности наблюдается сдвиг внутренней среды организма в кислую сторону, развивается ацидоз, при повышении кислотности – в щелочную сторону – алкалоз. И то, и другое состояние требует врачебного вмешательства во избежание необратимых изменений в тканях и органах;

2) пластические константы характеризуются тем, что даже при их значительном отклонении от нормы не наблюдаются какие-либо серьезные нарушения в жизнедеятельности организма человека. В данном случае эффективно срабатывают саморегулятивные механизмы внутренней среды – гомеостатические реакции, имеющие прежде всего приспособительный характер.

Приведем пример. В норме у человека в крови содержится примерно от 3,3 до 5,5 ммоль/л глюкозы. При снижении уровня глюкозы (например, при длительном голодании) организм реагирует следующим образом: возбуждается симптоматическая система, вследствие чего из мозгового вещества надпочечников выбрасывается большое количество адреналина, поступающего с кровью в печень. Там происходит повышенный синтез и активация ферментов, способных расщепить гликоген до глюкозы, которая поступит в кровь, достигнув органов, сильно нуждающихся в глюкозе (головной мозг, сердце, почки). Кровь является универсальной внутренней средой организма. Ланг дал следующее определение системы крови: это кровь и органы, принимающие участие в образовании и разрушении ее клеток вместе с механизмами регуляции. Он включил в систему крови:

- 1) периферическую кровь;
- 2) циркулирующую по сосудам кровь;
- 3) органы кроветворения;
- 4) органы разрушения крови;
- 5) нейрогуморальную регуляцию гомеостаза.

Особенности крови заключаются в ее высокой динамичности, выраженной в постоянном изменении ее состава.

Все форменные элементы образуются за пределами кровеносной системы. Кровь функционирует по системе замкнутых сосудов.

### ***Функции крови***

1. Транспортная – переносятся питательные вещества, гормоны, медиаторы, ферменты и т. д.

2. Дыхательная – гемоглобин эритроцитов переносит кислород к тканям и органам и углекислый газ от них к легким.

3. Питательная – перенос питательных веществ от органов пищеварения к тканям.

4. Защитная – способность свертывания, содержит антитела, пропердин и т. д.

5. Регуляторная – через центральную нервную систему рефлекторно или гуморально при помощи гормонов, солей, ионов водорода и др.

6. Экскреторная – выделительная, транспорт и выведение шлаков из организма.

7. Буферная.

Принято считать, что количество крови человека составляет 1/13 массы его тела, т. е. примерно 5 – 6 л. Надо отметить, что определенная часть крови находится в кровеносном русле, в так называемых депо (печени, селезенке).

Кровь обладает:

1) суспензионными свойствами, так как в ней находятся во взвешенном состоянии форменные элементы крови, грубодисперсные и мелкодисперсные белки;

2) коллоидными свойствами за счет содержания в крови белковых структур, способствующих задержке жидкой части крови в сосудистом русле, обеспечивая тем самым онкотическое давление крови;

3) электролитными свойствами. В связи с присутствующими в крови электролитами, которые обуславливают осмотическое давление и кислотность крови.

В результате исследований обнаружено, что кровь человека на 55 – 60% состоит из плазмы и на 40 – 45% из форменных элементов. К форменным элементам относятся эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лимфоциты. Процентное соотношение плазмы и форменных элементов – это гематокритное число, которое у мужчин составляет  $47 \pm 7$ , а у женщин –  $42 \pm 5$ .

Плазма представляет собой водно-солевой раствор белков из воды 90% и 10% сухого остатка: неорганического (фосфаты, хлориды) и органического (белки, ферменты, гормоны, витамины).

Белки плазмы крови составляют 7 – 8%, при этом на альбумины приходится 4,5%, на глобулины – 2 – 3%, на фибриноген – 0,2 – 0,4%. Белковый коэффициент характеризуется отношением альбуминов к глобулинам и составляет 2 : 1 (1,7). Альбумины обеспечивают суспензионные свойства крови, коллоидно-онкотическое давление, обладают пластической и транспортной функцией. Глобулины играют важную роль в системе свертывания крови, входят в комплексы металлов (церуплазмин –  $\text{Cu}^{2+}$ , трансферрин –  $\text{Fe}^{+3}$ ). При заболеваниях сердца, почек и других патологиях в крови обнаруживаются С-реактивный белок, относящийся к глобулиновой фракции и имеющий важное диагностическое значение.

Различные травмы в большинстве случаев вызывают кровотечения, обусловленные нарушением целостности кровеносных сосудов, которые рефлекторно начинают сокращаться, вызывая ослабление кровотечения и застой тока крови. Спазму сосудов помогают активные субстанции тромбоцитов в виде адреналина, серотонина и норадреналина. В месте, где наблюдается повреждение, тромбоциты образуют «пробку» в результате адгезии, агрегации и вискозитентной метаморфозы. Быстро активируется внешняя система свертывания при участии V, VII, X факторов плазмы. Внутренняя система гемостаза начинает активироваться в связи с активацией фактора контакта (XII) и запуском каскадных реакций с образованием активных XIIa, XIa, IXa, VIIIa плазменных факторов. Результатом объединения внешней и внутренней систем будет появление тромбина, который способен протеолитизировать молекулу фибриногена, превращая его в фибрин. Фибриновая структура сгустка создается путем синтеза и полимеризации и стабилизируется при помощи VIII фактора.

Через несколько дней в процесс включается система фибринолиза, в результате чего происходит восстановление проходимости кровеносного сосуда (реканализация).

***Геморрагические диатезы классифицируются по нарушению основных факторов гемостаза***

I. Обусловленные изменениями тромбоцитопоэза (или тромбоцитопатии, тромбоцитопении, тромбоцитемии).

1. Геморрагическая тромбоцитемия.
2. Тромбоцитастения Глануманна.
3. Болезнь Верльгофа (иммунная идеопатическая).
4. Тромбогемолитическая и тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковицы).
5. Симптоматические тромбоцитопении (радиационные, медикаментозные, инфекционные, токсические, при лейкозах, аплазии и карциноматозе костного мозга).

II. Обусловленные поражениями сосудистой системы (вазопатии).

1. Болезнь Виллебранда (антигенмофилия).
2. Болезнь Рондю – Ослера (геморрагические телеангиэктазии).
3. Болезнь Шенлейн – Геноха (геморрагический васкулит).
4. С-авитаминоз (скорбут).
5. Дизовариальная пурпура (геморрагическая метропатия).
6. Геморрагическая пурпура (токсическая, инфекционная, нейровегетативная, трофическая).

III. Обусловленные нарушением системы свертывания (коагулопатии).

1. Гемофилия А, В, С.
2. Гипофибриногемия (приобретенная и врожденная).
3. Гипопротромбинемия при поражении печени, механической желтухе, дикумариновая.
4. Гипопротромбинемия (нарушение тромбинообразования).

Схема нормального процесса свертывания крови лежит в основе рабочей классификации геморрагических диатезов, где заболевания классифицированы соответственно фазам коагуляции. Расстройства первой фазы характеризуются качественной и количественной недостаточностью тромбоцитов, болезнью Виллебранда, дефицитом плазменных компонентов тромбопластинообразования. Нарушением второй фазы свертывания обусловлены дефициты плазменных компонентов тромбинообразования – фактора II. Наличие ингибиторов к факторам II, V, VII, X и антагонистов тромбинообразования также ведут к нарушению второй коагуляционной фазы. Нарушение III фазы свертывания обуславливают коагулопатии потребления, ускоренный фибринолиз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, дефицит плазменных компонентов фибринообразования. Особую диагностическую и клиническую значимость имеет определение типа кровоточивости.

В настоящее время выделяют следующие синдромы:

1. Петехиально-пятнистый (синячковый) характеризуется спонтанным появлением, в большинстве случаев в ночное время, несимметричных кровоизлияний в слизистые и кожу. Могут наблюдаться микрогематурия (кровь в моче), периодические кровотечения из носа, длительные кровотечения после небольших хирургических вмешательств (удаление зуба, тонзилэктомии и т. д.), у женщин умеренные менструальные кровотечения. При данном синдроме кровоизлияния в кожу безболезненны, гематомы отсутствуют. Петехиально-пятнистый синдром наблюдается при всех видах тромбоцитопатий, тромбоцитопений, дисфибриногении и гипофибриногении.

2. Гематомный тип геморрагий. Имеет место при гемофилии, когда нарушен внутренний механизм свертывания крови. Характеризуется длительными кровотечениями из ран,

массивными, глубокими, болезненными кровоизлияниями в суставы, мягкие ткани, под апоневрозы, фасции, серозные оболочки, забрюшинную и подкожную клетчатку.

3. Микроциркуляторный тип кровотечений возникает вследствие нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, в частности дисфункции тромбоцитов со снижением активности антигемофильного глобулина (болезнь Виллебранда). Преимущественно имеет место петехиально-пятнистая кровоточивость. Такой синдром еще называют синячково-гематомным или смешанным. Характерен также при ДВС-синдроме, дефиците факторов протромбинового комплекса и XIII фактора, при передозировке тромболитиков и антикоагулянтов, наличии в организме иммунных ингибиторов XIII и IV факторов плазмы.

4. Ангиоматозный тип геморрагии наблюдается при ангиомах, артерио-венозных шунтах, телеангиэктазии (например, болезнь Рандю – Ослера). Кровотечения строго локализованы, носят упорный характер.

5. Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости обусловлен аллергическими и инфекционными васкулитами и характеризуется наличием геморрагической или эритематозной сыпи на коже в сочетании с кишечным кровотечением. Кожные высыпания нецветущие, симметричные. Такой тип геморрагии наблюдается, например, при болезни Шейнлейн – Геноха.

Болезни системы гемостаза (гемостазиопатии) по своему происхождению делятся на наследственные (врожденные) и приобретенные. Врожденные патологии гемостаза характеризуются, как правило, нарушением одного из компонентов системы свертывания крови и тромбоцитопатиями. Дефект гемостаза сохраняется всю жизнь, терапевтическими воздействиями может быть устранен, но только временно. Приобретенные геморрагические диатезы развиваются на фоне какого-либо основного заболевания и проявляются не одним нарушением гемостаза.

Гемостазиопатии разделяют.

1. По клиническим формам:

- 1) геморрагические;
- 2) тромбогеморрагические (ДВС, ДНК);
- 3) тромбофилические (тромбофилии).

2. По этиологическим формам:

- 1) врожденные;
- 2) приобретенные.

3. По патогенетическим формам:

- 1) тромбоцитоз и тромбоцитемия;
- 2) парапротеинемическая тромбофилия;
- 3) наличие люпус-антикоагулянта;
- 4) патология синтеза и (или) освобождения простациклина из эндотелия;
- 5) комбинированные дефекты в противосвертывающем механизме;
- 6) полиглобулическая тромбофилия;
- 7) дефицит тканевого или сосудистого активатора плазминогена;
- 8) избыток антиплазминов;
- 9) гипоальфа-2-макроглобулинемия;
- 10) диспроконвертинемия;
- 11) повышение уровня фактора Виллебранда, VIII:C;
- 12) тромбофилическая тромбоцитопатия (функциональные и структурные нарушения мембраны тромбоцитов);
- 13) гиперпродукция фактора Виллебранда;
- 14) нарушение взаимодействия тромбоцитов и эндотелия;
- 15) дефицит АТ-III;
- 16) дефицит экзогенного гепарина;

- 17 ) дефект молекулы АТ-III;
- 18 ) дефицит плазминогена;
- 19 ) дисфибриногенемия;
- 20 ) неполноценность плазминогена (дисплазминогенемия);
- 21 ) дефицит или аномалия молекулы фактора Фитцджеральда, Флетгера или Хагемана;
- 22 ) дефицит протеина S;
- 23 ) дефицит протеина C.

Адекватное взаимодействие тромбоцитов и факторов коагуляции при неповрежденной сосудистой стенке обеспечивает поддержание гемостаза.

Установление диагноза с максимально возможной достоверностью требует правильной оценки состояния системы свертывания крови. Для выявления нарушения со стороны всех ее компонентов необходим набор лабораторных методов и знание основных параметров гемостаза. При исследовании тромбоцитов учитывается множество показателей.

Приведем примеры некоторых с соответствующими нормальными величинами.

1. Спонтанная агрегация тромбоцитов – ниже 15%.
2. Ретенция тромбоцитов в ранке по Борхгривенку – 25 – 60% к концу второй минуты.
3. Агрегация тромбоцитов при стимуляции – 55 – 195% (по В. П. Балуде).
4. Ретенция (адгезивность) тромбоцитов при контакте со стеклом – 25 – 55%.
5. Электрофоретическая подвижность тромбоцитов – 0,84 – 1,42 мкмоль·см<sup>-1</sup>·В·с<sup>-1</sup>.
6. Суммарный индекс агрегации тромбоцитов (по В. Г. Лычевой):
  - 1) воздействие АДФ – 53,1 – 93,1%;
  - 2) воздействие тромбином – 52,6 – 93,4%;
  - 3) воздействие коллагеном – 62,7 – 87,9%;
  - 4) воздействие ристомицином – 48,1 – 91,7%.
7. Микрометод определения агрегации тромбоцитов в цельной крови (по В. П. Балуде):
  - 1) степень агрегации через 1 мин – 50 ± 3%;
  - 2) максимальная степень агрегации – 66 ± 3%;
  - 3) время наступления максимальной степени агрегации – 3 – 6 мин;
  - 4) время начала дезагрегации – 10 мин;
  - 5) степень дезагрегации через 25 мин – 53%.

Необходимо отметить, что ретенция тромбоцитов снижена при нарушении их адгезивно-агрегационной функции (тромбоастении Гланумана, болезнь Виллебранда, макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара – Сулье, эссенциальная атромбоцитопения, уремии, лейкозы, парциальные тромбоцитопатии). Повышенная агрегация тромбоцитов может наблюдаться при сахарном диабете, атеросклерозе, нарушении мозгового и коронарного кровообращения, ДВС-синдроме, гиперлипопротеинемии). Повышение электрофоретической подвижности тромбоцитов свидетельствует об усиленной их агрегации, а снижение этого показателя говорит о ранних нарушениях гемостатических функций тромбоцитов.

К исследованиям первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза относятся:

- 1) манжеточная проба Кончаловского – Румпеля – Леёде (в норме при слабopоложительной реакции должно быть 10 – 20 петехий, при положительной – 20 – 30 петехий, при резко положительной – более 30 петехий);
- 2) время кровотечения (по Дукe) – 2 – 4 мин;
- 3) тест толерантности к аспирину по Квику (в норме время кровотечения либо не изменяется, либо изменяется не более чем в полтора раза);
- 4) баночная проба по А. И. Нестеровой (появление петехий при 197 ± 7 мм рт. ст.).

Манжеточная и баночная пробы имеют завышенные показатели при передозировке антикоагулянтов, дефиците протромбинового комплекса, ДВС-синдроме, любых тромбоци-

топениях и тромбоцитопатиях, тяжелых инфекциях (сепсис, сыпной тиф), гиповитаминозе С, эндокринных сдвигах, тромбогеморрагических синдромах.

Увеличение показателей времени кровотечения может говорить о болезни Виллебранда, гипергепаринемии, тяжелых тромбогеморрагических синдромах. Увеличение времени после приема аспирина свидетельствует о наличии коагулопатий, гемофилии А и В или может быть после лечения больного салицилатами.

Существует множество тестов, с помощью которых исследуются тромбин и протромбиназа, а именно:

- 1) время свертывания крови, определяемое однопробирочным методом (в норме 5 – 10 мин);
- 2) время свертывания нестабилизированной крови (по Ли и Уайту) – 8 – 12 мин;
- 3) активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время – АЧТВ 35 – 50 с;
- 4) силиконовое время свертывания плазмы – 200 – 260 с;
- 5) АВР – активированное время рекальцификации (каолиновое время) – 50 – 70 с;
- 6) ЧТВ – парциальное тромбопластиновое время (рефалиновое) – 60 – 70 с;
- 7) время рекальцификации плазмы – 60 – 120 с;
- 8) толерантность плазмы к гепарину – 9 – 13 мин. Если АЧТВ свыше 60 с, проводятся так называемые коррекционно-ингибиторные пробы: определение индекса диапазона контактной активации (ИДКА):
  - а)  $\text{ИДКА} = (\text{силиконовое время} - \text{каолиновое время}) / \text{силиконовое время} \times 100\%$ ; (в норме  $65 \pm 10$ );
  - б) индекс тромбоцитарной активации процесса свертывания (ИТА в норме –  $24 \pm 4$ );
  - в) суммарный индекс гиперкоагуляции ( $1,5 \pm 0,2$ );
- 9) тест образования тромбина – 10 – 20 сек;
- 10) потребление протромбина за 30 мин по В. П. Балуде –  $52 \pm 6\%$ .

Повышенное время свертывания может быть при дефиците одного или нескольких плазменных факторов (XII, XI, IX, VIII), фибриногена или избытке в крови антикоагулянтов.

Дефицит всех факторов (кроме VII, VIII), гепаринизация, глубокая тромбоцитопения могут проявляться повышенным временем рекальцификации. Повышение кефалинового и каолинового времени свидетельствует о дефиците факторов XII, XI, IX, VIII, при этом также завышен индекс диапазона контактной активации. При гиперкоагуляционном сдвиге этот индекс снижен. Снижение показателей потребления протромбина может говорить о тяжелых формах гемофилии А и В, дефиците факторов X, V, II и антикоагулянтной терапии.

Факторы свертывания крови:

- фактор I (фибриноген) – 2,0 – 4,0 г/л;
- фактор II (протромбин) – 0,5 – 1,5 нЕд/л;
- фактор IV (кальций) – 2,0 – 2,5 ммоль/л;
- фактор V (проакцелфин) – 0,5·2,0 нЕд/л;
- фактор VII (проконвертин) – 0,05 г/л;
- фактор VIII (антигемофильный глобулин) – 0,03 – 0,05 г/л;
- фактор IX (Кристмас-фактор) – 60 – 140 %;
- фактор X (Стюарт – Прауэр-фактор) – 60 – 130%;
- фактор XI (плазменный предшественник тромбопластина) – 65 – 135%;
- фактор XII (фактор Хагемана) – 65 – 150%;
- фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор, фибриназа) – 0,019 г/л.

Для остановки кровотечения минимальный уровень должен быть 20 – 50 ЕД/л или 1 – 2% от значений, полученных при исследовании донорской крови. Лизис кровяного сгустка по В. П. Балуде и Ж. Н. Руказенковой – 55 – 85 с.

При помощи лабораторных методов проводится исследование ретракции кровяного сгустка, в частности:

- 1) скорости и степени ретракции сгустка по Токантинсу – 78,1% в норме;
- 2) определение ретракции кровяного сгустка в пробирке по В. П. Маляровскому – 48 – 64%;
- 3) одновременное определение ретракции, спонтанного фибринолиза и гемостатических свойств сгустка (по В. А. Бандарину):
  - а) фибрин крови –  $768 \pm 16$  г/дл;
  - б) спонтанный фибринолиз –  $215 \pm 35$  г/дл;
  - в) начало ретракции –  $370 \pm 5$  с;
  - г) ретракция –  $77 \pm 0,5\%$ ;
  - д) объем кровяного сгустка –  $43 \pm 0,3$  мл;
  - е) общий гемостатический показатель –  $27 \pm 0,54$  мг/дл/мл;
  - ж) доступность фактора III тромбоцитов – 40 – 98%;
  - з) высвобождение фактора IV тромбоцитов – 40 – 85%;
  - и) определение фактора Виллебранда – 80 – 120%.

Выявлено, что при острых тромбозах, ДВС-синдроме и повреждениях эндотелия фактор Виллебранда повышен. При болезни Виллебранда отмечается снижение значений этого фактора. Пониженные показатели ретракции кровяного сгустка могут сопровождать эритремию, тромбоцитопению, глобулинемию.

При диспротромбинемии и гипопротромбинемии, механической желтухе, кишечном дисбактериозе отмечается повышение показателей протромбинового комплекса (в норме протромбиновое время составляет 12 – 18 с, протромбиновый индекс – 90 – 105%).

Гипофибриногенемия, молекулярные аномалии фибриногена сопровождаются повышением тромбинового времени свертывания (в норме 12 – 17 с). При ДВС-синдроме, гипергепаринемии отмечается снижение значений тромбинового времени. При исследовании конечного этапа свертывания крови также определяют рептилазное время плазмы (в норме 28 – 32 с) и фибриноген по Рутбергу (8 – 14 г/л).

К исследованию основных физиологических антикоагулянтов относятся антитромбопластиновая активность сыворотки крови по В. В. Черной (в норме  $100 \pm 10\%$ ), толерантность плазмы к протаминсульфату составляет 7 – 9 с.

При дифференциальной диагностике используют клинические методы исследования:

1. Определение резистентности (сопротивляемости) капилляров. На кожу исследуемого накладывают присасывающую банку. Если в этом месте появляются точечные кровоизлияния, то проба считается положительной.

2. Симптом Румпеля – Леёде – Кончаловского. На плечо накладывается широкий эластичный бинт. За положительный результат считают возникновение точечных кровоизлияний на предплечье или локтевом сгибе по прошествии 5 мин (с того момента, как был наложен бинт). Положительный симптом Румпеля – Леёде – Кончаловского указывает на сосудистый фактор, обусловленный нарушением тромбоцитарной функции.

3. Симптом щипка Юнге по своему значению аналогичен симптому Румпеля – Леёде – Кончаловского. Симптом считается положительным при появлении точечных кровоизлияний, если ущипнуть кожу больного под ключицей.

4. Определение времени кровотечения по Дукке, когда на мочку уха пациента наносят ранку иглой Франка с выдвинутым на 4 мм стилетом. В норме кровотечение продолжается в течение 1 – 2 мин. Многие геморрагические диатезы, особенно связанные с нарушением функции тромбоцитов, сопровождаются удлинённым временем кровотечения.

Таким образом, для выявления патогенеза геморрагических диатезов в каждом определенном случае необходимо определение тестов, соответствующих клиническим показаниям.

Самыми значимыми являются: длительность кровотечения, свертываемость крови, ретракция кровяного сгустка, количество тромбоцитов, резистентность капилляров, протромбиновый индекс.

Как правило, вазопатии характеризуют баночная проба, определение резистентности капилляров, симптомы Хигута, а длительность кровотечения, ретракция сгустка и определение количества кровяных пластинок дают представление о тромбоцитопатиях.

Определение протромбинового индекса (времени) помогает судить об активности отдельных фаз свертывания крови.

## КОАГУЛОПАТИИ

Гемофилия является ярким примером геморрагических диатезов, обусловленных нарушением системы свертывания крови. В основе патогенеза гемофилии лежит нарушение первой фазы коагуляции вследствие отсутствия в плазме неактивной тромбокиназы (тромбопластиногена) и невозможности в дальнейшем правильного образования тромбопластина, необходимого для быстрого свертывания крови в момент кровотечения или травмы. Гемофилия относится к наследственным коагулопатиям, генетически обусловленным снижением или извращением плазменных компонентов гемостаза. Это заболевание передается по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу. Болеют только мужчины, женщины являются только латентными (скрытыми) носителями дефектного гена, кодирующего синтез белков, отвечающих за коагуляцию: VIII:К и VIII:КАг, VIII:ФВ. Ген VIII:К самый крупный ген из всех известных генов человека, состоит из 186 оснований, синтез происходит в лимфоцитах.

В 1980 г. Э. Тадденхемом был выделен VIII фактор человека в чистом виде, состоящий из VIII:К, VIII:КАг, VIII:ФВ. Плазменный VIII фактор является крупномолекулярным белком с массой 19 000 – 24 000 дальтон.

Субъединица VIII:ФВ способствует агрегации тромбоцитов с ристоцетином и их адгезии к поврежденной сосудистой стенке. Синтез VIII:ФВ протекает в эндотелии сосудов. Необходимо отметить, что ген, кодирующий синтез VIII:ФВ, локализован на двенадцатой хромосоме, а ген, отвечающий за кодирование VIII:К VIII:АКг – на X-хромосоме.

Все дочери больного гемофилией являются кондукторами (т. е. носителями) этого заболевания. Вероятность рождения от таких матерей мальчика, больного гемофилией, составляет 1 : 4 (т. е. у 50% сыновей). Здоровые сыновья не передают болезнь детям. У женщин-носителей в крови при исследованиях имеет место умеренное снижение уровня VIII и XI факторов, кровоточивость, как правило, возникает только при больших хирургических вмешательствах. Редко встречаются «симптоматические носители гемофильного гена» (женщины, которые имеют легкую склонность к кровоточивости). Истинная гемофилия у женщин может быть:

- 1) следствием того, что мать являлась носителем гемофильного гена, а отец был болен гемофилией;
- 2) следствием тестикулярной феминизации женщины;
- 3) если женщина-носитель гемофильного гена имеет синдром Тернера (ХО) или спонтанную мутацию в X-хромосоме отца.

Известно много случаев гемофилии, не обусловленных вышеуказанными причинами. Такие гемофилии возникают в связи с мутациями в сперматогенезе.

Гемофилии бывают трех типов:

- 1) гемофилия А (дефицит фактора VIII);
- 2) гемофилия В (дефицит фактора IX);
- 3) гемофилия С (дефицит фактора X).

Гемофилия А – самое распространенное заболевание из группы коагулопатий, оно обусловлено генетически деформированным синтезом молекулы фактора VIII, которая приобретает аномальную структуру и извращение функции. Все эти факторы обуславливают клинику заболевания, ведущим симптомом в которой является постоянная тенденция к кровотечениям (склонность). Тяжесть спонтанных кровотечений находится в прямой зависимости от процентного содержания VIII фактора:

1) полное отсутствие VIII фактора (менее 1% от нормального) приводит к тяжелым кровотечениям, гемартрозам с возможной последующей инвалидизацией, глубоким тканевым гематомам;

2) фактор VIII с уровнем от 1 до 5% от нормального обуславливает среднюю тяжесть гемофилии, при которой имеют место тяжелые и длительные кровотечения после минимальных травм, «спонтанные» кровотечения и гемартрозы;

3) при уровне фактора VIII между 5 и 25% от нормального заболевание протекает в легкой форме, характеризуется длительными кровотечениями после небольших травм и хирургических вмешательств;

4) фактор VIII от 25 до 50%. В данном случае кровотечения возникают только после значительных травм и обширных хирургических операций;

5) при содержании 50% фактора VIII и выше повышенной кровоточивости не наблюдается.

Впервые гемофилию можно заподозрить у новорожденных мальчиков с кровотечениями из пуповинной ранки, интрокранеальными кровоизлияниями, кефалогематомами. У школьников необходимо обращать внимание на кровотечения из десен и слизистых, подкожные кровоизлияния. В этом возрасте нередко появляются кровоизлияния в суставы. Чаще всего гемофилия проявляется во второй половине первого – начале второго года жизни.

Клинические явления гемофилии характеризуются гемофилическим типом кровоточивости, т. е. когда кровотечение возникает даже после ничтожных ранений и его долго не удается остановить. В связи с колебаниями уровня факторов свертывания крови течение болезни носит периодичный характер кровоизлияний. Заболевание тяжелее протекает в раннем детском возрасте.

В клинической картине могут иметь место разные виды геморрагии: кровоизлияния под кожу и в мышцы, в суставы, в кишечную стенку и брыжейку; забрюшинные гематомы, носовые кровотечения, макрогематурия; легочные и желудочно-кишечные кровотечения; кровоизлияния в головной мозг, под сухожильный шлем черепа; наружные кровотечения при порезах и других травмах, при удалении зубов и т. д.

Самой частой причиной инвалидизации больных являются кровоизлияния в суставы (локтевые, голеностопные, коленные, мелкие суставы кистей и стоп, лучезапястные и межпозвоночные). У детей старше 12 – 13 лет, у взрослых нередко развиваются иммунопатологические процессы, приводящие к хроническим синовитам и артритам. В мелких суставах артрит протекает по типу ревматоидного. Частые гемартрозы могут обуславливать уролитиаз с кальциевыми камнями. Кровоизлияние в сустав обычно возникает не сразу после травмы, а спустя некоторое время (час и более), когда начинают беспокоить острые боли в области сустава, он увеличивается в объеме, кожа над ними горячая на ощупь, блестящая. Положение конечности фиксированное. При повторных кровоизлияниях в один и тот же сустав в дальнейшем наблюдаются деструктивные и дистрофические изменения в окружающих костях и хрящах. После вливания больному антигемофильной плазмы достигается уменьшение болей через некоторое время. А вот нестероидные противовоспалительные средства в данном случае назначать недопустимо. У 10% больных гемофилией при повторных введениях антигемофильных факторов, к сожалению, возникают антитела к VIII и IX факторам, что приводит к утяжелению клиники и затруднению лечения таких пациентов.

В целях диагностики большое значение имеют результаты клинических и лабораторных исследований. В частности, при гемофилии отмечается уменьшение потребления протромбина и замедление свертывания крови (длительность свертывания венозной крови по Ли – Уайту составляет более 8 – 10 мин). Также в крови отмечается резкое снижение уровня VIII фактора. При гемофилии имеет место удлинение времени свертывания рекальцифицированной плазмы при добавлении имитаторов фосфолипидных мембран – кефалина и као-

лина при нормальной длительности протромбинового теста Квика. Эндотелиальные пробы щипка и жгута отрицательные, так как в генезе гемофилии отсутствуют сосудистые факторы, впрочем, как и пластиночные (пробы на резистентность капилляров также отрицательны, а число тромбоцитов соответствует норме).

При стертых формах гемофилии важно дифференцировать болезнь Виллебранда (ангиогемофилию), ДВС– синдром, гемофилии В и С.

Гемофилия типа В обусловлена дефицитом фактора IX. Это болезнь Кристмаса. Встречается в 5 раз реже гемофилии А. Клиническая картина, лабораторные методы и подход к лечению аналогичны гемофилии А.

Гемофилия типа С развивается в связи с отсутствием X фактора (болезнь Колера, в некоторых литературных источниках – болезнь Розенталя). Характеризуется легким течением. Встречается в 2 – 3% случаев гемофилии.

Источниками диагностических ошибок чаще всего являются поражения суставов при гемофилии, имитирующие ревматические артриты. Опасность представляют кишечные, желудочные, почечные кровотечения, также забрюшинные гематомы, нарушающие проходимость и функции кишечника вплоть до перитонита и гибели больного.

Терапия гемофилии имеет некоторые особенности. Все больные обязательно должны состоять на диспансерном учете, они должны получить книжку-паспорт, в которой отражены форма гемофилии, группа крови, резус-фактор, мероприятия по остановке кровотечения. Каждому больному необходимо разъяснить опасность физических перенапряжений, употребления алкоголя, курения, простудных заболеваний, колебаний атмосферного давления. Особое внимание следует обращать на своевременную санацию ротовой полости, не доводя до хирургической стоматологии.

Активная диспансеризация при гемофилии осуществляется не реже одного раза в 4 месяца. Ребенок должен быть освобожден от занятия физкультурой и от профилактических прививок. Однако адекватные физические нагрузки больному рекомендованы, так как они способствуют увеличению уровня VIII фактора. Противопоказана постановка медицинских банок, применение индометацина или аспирина. Питание ребенка с гемофилией ничем не отличается от питания здоровых детей.

Все препараты могут быть введены только внутривенно или назначены внутрь (per os). Строго запрещены любые внутримышечные инъекции. Перед хирургическими вмешательствами с целью профилактики кровотечений рекомендуется вводить антигемофильные препараты (например, концентрированного фактора VIII или лиофилизированную плазму 2 – 3 раза в день до нормализации гемостаза). Антигемофильная плазма вводится из расчета 10 – 15 мл на 1 кг массы тела в один прием, в первые дни вливания должны производиться 3 – 4 раза в сутки. Криопреципитат, содержащий концентрированные VIII и XIII факторы, следует вводить по 6 – 10 ЕД на 1 кг массы тела пациента.

Недопустимо капельное введение гемофилических препаратов и смешивание их с другими медицинскими растворами.

Важным моментом в лечении больных гемофилией является борьба с гемартрозами. В остром периоде рекомендуется наложить согревающий компресс (холод способствует переходу гемартроза в хронический артрит, и кровотечения не останавливает холодный компресс). Хорошие результаты дает введение в сустав 40 – 60 мг преднизолона с последующей иммобилизацией на 5 – 6 дней. Необходима ранняя аспирация крови, которая излилась в сустав (во избежание прогрессирования остеоартроза).

Неплохо зарекомендовала себя рентгенотерапия малыми дозами детям после 13 – 14 лет, когда уже нет опасности повреждения зон роста. Лучевая терапия и физиопроцедуры предусматривают обязательные трансфузии криопреципитата два раза в неделю из расчета 10 – 15 ЕД на 1 кг массы тела больного.

При местных повреждениях кожи и слизистых используют тампоны с гемостатической губкой и тромбином.

При гемофильной артропатии показан 2 – 3-недельный курс преднизолонотерапии.

Артропатии, развившиеся на фоне гемофилии, делятся по степеням имеющихся изменений.

Первая степень: мягкие ткани припухшие, суставные щели несколько расширены, изменения в костях отсутствуют.

Вторая степень: остеопороз в эпизодах и остеолитичес.

Третья степень: синовит (воспаление внутрисуставной оболочки), субхондральные кисты.

Четвертая степень: суставное пространство сужено, хрящ деструктурирован.

Пятая степень: отсутствие суставной щели, полный фиброз и выраженный эпифизиолиз.

Метод ингибиторной гемофилии осуществляется в течение 2 – 3 недель трансфузиями больших доз криопреципитата (до 50 Ед/кг). Следует помнить, что такие длительные введения могут привести к подавлению синтеза ингибиторов.

Прогноз для больных гемофилией, пожалуй, нельзя назвать благоприятным, однако на современном этапе развития медицинских знаний и технологий он значительно улучшился, и больные могут жить полноценной жизнью до глубокой старости.

К геморрагическим диатезам, обусловленным нарушением свертываемости крови, относится болезнь (или синдром) Виллебранда, представляющая собой наследственное заболевание. Сравнительно часто встречается в детском возрасте в виде эксцессивных кровотечений.

Болезнь Виллебранда передается по аутосомно-доминантному типу (отсутствие VIII:ФВ, который нужен для ретенции тромбоцитов к микрофибриллам эндотелия стенки сосуда, а также агрегации кровяных пластинок с ристоцетином. Заболевание характеризуется увеличением длительности кровотечения, пониженным уровнем VIII фактора в крови, отсутствием адгезии тромбоцитов к стеклу. Агрегационная же способность тромбоцитов с АДФ, адреналином и коллагеном не нарушена. Еще это заболевание называют ангиогемофилией с выделением пяти вариантов, отличающихся друг от друга по уровню VIII:К. Клиническая картина не отличается практически от легкой формы гемофилии. Исключительно редко имеют место гемартрозы. Иногда лишь после проведения повторных обследований возможно поставить диагноз правильно.

При всех клинических типах данной патологии (кроме тромбоцитарного) показано применение гемостатических средств в виде 15 мл/кг свежезамороженной плазмы или криопреципитата. Рекомендовано использование аминокaproновой кислоты и диглицина. При легких и среднетяжелых формах болезни Виллебранда эффективно назначение аналога естественного антидиуретического гормона, который вводится внутривенно струйно в течение 10 – 20 мин. Прогноз для жизни благоприятный.

Коагулопатии могут возникать вследствие дефицита того или иного плазменного фактора, например, на почве V фактора, когда на первый план выступают почечные кровотечения продолжительного характера. Заболевание наследуется по доминантному типу и характеризуется удлинением протромбинового времени.

Очень редким заболеванием является врожденная гипопротромбинемия, обусловленная дефицитом II фактора. Характерны обильные гастроинтестинальные (из пищеварительного тракта), подкожные, интракраниальные (внутричерепные) кровотечения после незначительных травм и ранений, могут быть гематурии (почечные кровотечения), носовые кровотечения, в редких случаях – гемартрозы (кровоизлияния в суставы). В лабораторных анализах отмечается нормальное или незначительно увеличенное время свертывания крови,

понижение до 50% протромбинового уровня. Количество тромбоцитов в пределах нормы. Нормален и тромбопластин-генерациальный тест. Терапия предусматривает переливание замороженной или свежей плазмы.

При авитаминозах К может развиваться приобретенная гипопроотеинемия, так как с помощью витамина К происходит синтез II, VII, X факторов в печени. При тяжелом гепатите, циррозе, острой жировой дистрофии усвоение витамина К гепатоцитами (клетками печени) резко ограничено (к дефициту II фактора также могут привести длительные приемы салицилатов, антибиотиков и антикоагулянтов).

Витамин К (филлохиноны) активно участвует в выработке протромбина и других веществ клетками печени. Им богаты такие продукты питания, как морковь, свекла, яйца, картофель, томат, щавель, шпинат, тыква, капуста. Всасыванию в кишечнике данного витамина помогают желчные кислоты и жиры. Суточная потребность в витамине К составляет 0,2 – 0,3 мг. Примечателен факт, что кишечная микрофлора человека способна сама вырабатывать витамин К, правда, в очень незначительных количествах.

К сравнительно редкому заболеванию относятся афибриногенемия и фибриногенопатия, возникающие на фоне дефицита I фактора. В механизме развития определяющую роль играют повышенная проницаемость сосудистой стенки и нарушение синтеза фибриногена. Поражаются оба пола. Это наследственное заболевание передается аутосомно-рецессивным путем с различной степенью пенетрации гена. Уже при перевязывании пуповины наблюдается кровотечение. В дальнейшем возможны кровоизлияния во внутренние органы. По лабораторным показателям отмечается нормальное время кровотечения и удлиненное время свертывания.

Приобретенные формы данного заболевания наблюдаются при инфекционных заболеваниях, поражениях печени, деструктивных изменениях в костном мозге, при лимфогранулематозе, лейкемии, онкозаболеваниях, тяжелых ожогах. Лечение заключается во введении больному фибриногена по 1 – 3 г в день и переливании обыкновенной или концентрированной плазмы.

Дефицит фактора IV (гипокальцемиа) практически никогда не приводит к геморрагическим диатезам, так как для нормального протекания процесса свертывания крови достаточно даже незначительного количества кальция.

Гипоконвертинемия обусловлена дефицитом VII фактора, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Поражаются оба пола. Заболевание встречается крайне редко.

## ВАЗОПАТИИ

Вазопатии – это геморрагические диатезы, при которых причиной повышенной кровоточивости являются увеличенная проницаемость, а также органические повреждения стенки сосудов. К такой патологии относится болезнь Шенлейн – Геноха, или анафилактическая пурпура. Этиология данного заболевания до сих пор не выяснена окончательно. Считается, что не последнюю роль играют острые и хронические инфекции, особенно стрептококковой и стафилококковой природы, а также микобактерии туберкулеза, вирусы и сальмонеллы. Установлено, что многие микробы способны производить гиалуронидазу – вещество, разрушающее гиалуроновую кислоту. Гиалуроновая кислота содержится в «цементном» составе сосудов. Понижение ее уровня закономерно приводит к повышению проницаемости кровеносных сосудов, их ломкости и как следствие – к геморрагиям. Гиперэргическая реакция на начальных этапах выражается в развитии множественных мелких очагов микротромбоваскулита с поражением стенок капилляров, венул и артериол. Такие явления происходят иногда при воздействии на организм ряда токсико-аллергических факторов (лекарственные аллергии, пищевые и т. д.), когда клетки эндотелия сосудов подвержены патологическому влиянию иммунных антител. В результате отмечаются глубокие дистрофические изменения, набухание, некрозы кровеносных сосудов, обуславливая диapedез эритроцитов в окружающие ткани. Причинами геморрагического васкулита являются банальное переохлаждение или чрезмерная инсоляция.

Дети болеют значительно чаще, чем взрослые. Различают несколько клинических форм:

1) кожная форма проявляется изменениями на коже нижних конечностей, верхних конечностей, ягодицах, пояснице, груди, лице и шее в виде эритематозных пятен и узелков величиной 2 – 5 мм, сопровождающихся зудом. При надавливании сыпь становится бледной. Уртикарные и петехиальные элементы встречаются реже. Кожная форма геморрагического васкулита Шенлейн – Геноха протекает в большинстве случаев благоприятно. Кожные поражения, как правило, симметричные, за счет дальнейших «подсыпаний» могут быть полиморфными. Сыпь обычно не «цветет», располагается преимущественно вокруг суставов на ягодицах, разгибательных поверхностях конечностей. Типичным признаком является волнообразность «подсыпаний». Могут возникнуть явления отечности кистей, голеней, стоп, лица, век;

2) абдоминальная (брюшная) форма протекает более тяжело и характеризуется внезапными схваткообразными сильными болями вокруг пупка, сопровождающимися тошнотой, рвотой, стулом черного дегтеобразного цвета (мелена), тахикардией. Иногда боли локализуются в области эпигастрия (подложечной) и носят приступообразный и рецидивирующий характер. Боли обусловлены кровоизлияниями в желудок, кишечник, брыжейку, брюшину. Дифференциальная диагностика проводится с такими патологиями, как прободение язвы кишечника, аппендицит, кишечная непроходимость. При рентгеноскопии выявляется снижение активности перистальтики кишечника, его сегментарные сужения. Необходимо помнить об опасности в отношении перфорации кишок и перитонита. В лабораторных анализах обнаруживают скрытую кровь в кале (положительная реакция Грегерсена);

3) суставная форма. Наблюдаются поражения преимущественно крупных суставов (голеностопных, коленных, локтевых) в виде болезненной припухлости с покраснением кожи и уртикарно-геморрагическими высыпаниями. Изменения несимметричные. Артриты не вызывают каких-либо стойких суставных деформаций;

4) почечная форма проявляется в виде сегментарного, очагового или диффузного гломерулонефрита с появлением временной альбуминемии и микрогематурии. Течение может

быть часто затяжным и тяжелым. Нередко сочетается с абдоминальной формой геморрагического васкулита;

5) поражения со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистой (встречаются крайне редко).

Разновидностью кожной формы болезни Шенлейн – Геноха является так называемая пурпура Зейдльмайера и некротическая пурпура Шелдона, характеризующиеся высокой температурой, рвотой, поносом, коллапсом, судорогами и некрозом подлежащих мягких тканей.

При капилляротоксике каких-либо особенностей в лабораторных анализах не наблюдается. Время кровотечения и свертывания, ретракция сгустка и количество тромбоцитов в норме. В редких случаях может иметь место гипохромная, гиперрегенераторная анемия, при тяжелых формах васкулита – нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, эозинофилия.

В целях терапии на первом месте стоят мероприятия по укреплению сосудистой стенки, которые обязательно должны быть комплексными. Специфического лечения не существует, главным образом оно носит симптоматический характер. Прежде всего, необходимо устранение патологического фактора, если таковой определен (пищевая интоксикация, инфекция и т. д.), в связи с этим обязателен тщательный анализ собранного анамнеза. Если это пурпура аллергологического генеза, рекомендуется соблюдение строгой диеты с исключением пищевых факторов, с ограничением поваренной соли, экстрактивных веществ, животных белков, либераторов гистамина. Полезны кисломолочные продукты. В первые 2 – 3 дня можно назначить лечение голодом, очистительные клизмы. Режим лучше всего постельный в течение 2 – 3 недель, затем его постепенно расширяют.

Положительный эффект достигается путем назначения энтеросорбентов, полипептана, активированного угля в случаях легкой формы болезни Шенлейн – Геноха. Также показаны витамин С 1,5 – 2 г в сутки, кальция глюконат 0,5 г 3 раза в день, антигистаминные препараты, фитотерапия. В течение 10 – 20 дней целесообразно применение небольших доз гепарина (2500 ЕД 2 – 3 раза в день подкожно).

Гепарин представляет собой кислый мукополисахарид, состоящий из остатков глюкуроновой кислоты. Относится к антикоагулянтам прямого действия. Выпускается в виде натриевой соли для медицинского применения. Это белый порошок с желтоватым оттенком, растворим в воде и изотоническом растворе хлорида натрия. Активность гепарина определяют по его способности увеличивать время свертываемости крови. Гепарин вырабатывается в организме человека и животных тучными клетками. Гепарин непосредственно влияет на факторы свертывания (II, VII, IX, X, XI, XII), блокирует синтез тромбина, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Этот препарат способен угнетать гиалуронидазу, улучшать коронарный кровоток и т. д.

При бурном течении кожного, абдоминального, суставного синдромов показано сочетанное применение гепарина и преднизолона под контролем свертываемости крови (гепарин в дозе до 300 Ед/кг в сутки + преднизолон 1 мг/кг). Во избежание образования тромбов гепарин ни в коем случае нельзя вводить 2 – 3 раза в день, отмена гепарина также должна быть постепенной за счет снижения дозы, а не уменьшения инъекций. Больным с тяжелыми проявлениями данного геморрагического васкулита показан курс плазмафереза со свежемороженой плазмой и гемосорбции. С осторожностью рекомендуется применение иммунодепрессантов (циклофосфамид, азатиоприн) в сочетании с гепарином и глюкокортикоидами.

При выраженном болевом синдроме в суставах можно назначать аналоги, ибупрофен, но также с большой осторожностью, так как все нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) обладают в той или иной степени антикоагуляционными свойствами.

Прогноз заболевания в общем и целом благоприятный, особенно если нет осложнений со стороны центральной нервной системы. Дети должны находиться на диспансерном учете у педиатра в течение пяти лет. Медицинские профилактические прививки должны быть отсрочены на два года. Плановой терапии не предусматривается.

К наследственным васопатиям относятся:

- 1) болезнь Рондю – Ослера;
- 2) ангиоматоз сетчатки – синдром Гиппеля – Линдау;
- 3) синдром гиперэластичной кожи – синдром Элерса – Данлоса;
- 4) гемангиома в сочетании с тромбоцитопенией и анемией – синдром Казабаха – Мерритта;
- 5) телеэктазии кожи с атаксией – синдром Луи-Барр;
- 6) синдром Гренбланда – Странберга;
- 7) семейный геморрагический гломангиоматоз;
- 8) синдром *leptomeningitis haemorrhagica*.

## БОЛЕЗНЬ РОНДЮ – ОСЛЕРА

Это наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (звездчато-узловое расширение сосудов), обусловлена врожденным пороком развития сосудистой стенки, характеризуется нарушением анатомической целостности сосудов и сосудистой дисплазией. Сосудистые стенки истончены из-за отсутствия в них мышечной и эластических оболочек. Стенки кровеносных сосудов (поражению подвергаются преимущественно вены) состоят, таким образом, из одного эндотелия, окруженного рыхлой соединительной тканью. При гистологическом исследовании отмечаются кольцевидные структуры, сужающие просвет сосудов, который между суженными участками имеет тенденцию к расширению. Также возникают гематомы, артериовенозные аневризмы, телеангиоэктатические узлы. Все эти патологические изменения приводят к легкой ранимости сосудистой стенки и кровотечениям. На пораженных участках сосудов имеет место резкое снижение концентрационной способности и очень высокая склонность к кровотечениям. Множественные телеангиоэктазии чаще всего располагаются на слизистой языка, коже, слизистой бронхов, носа, желудочно-кишечного тракта. Болезнь поражает оба пола и передается по аутосомно-доминантному типу наследования.

Первыми проявлениями болезни Рондю – Ослера, как правило, являются частные обильные носовые кровотечения в детском и юношеском возрасте. Хотя уже и в грудном возрасте могут наблюдаться первые симптомы заболевания в виде мелены, эпитахиса, гемоптоэ и др. Маточные, легочные, желудочные кровотечения характерны для среднего и пожилого возраста и приводят, как правило, к тяжелым формам гипохромной железодефицитной анемии. Количество лейкоцитов в периферической крови имеет нормальный уровень, а вот в костном мозге наблюдается усиленный тромбоцитопоз и выраженная эритробластическая реакция. При осмотре больных можно видеть на коже лица, конечностях, груди, слизистой полости рта, носа, на языке, на губах, ушных мочках сосудистые «звездочки». В связи с этим выделяют следующие клинические варианты заболевания:

- 1) назальный;
- 2) кожный;
- 3) плоточный;
- 4) висцеральный (внутренний) с формами:
  - а) пищеводная;
  - б) печеночная;
  - в) желудочная;
  - г) кишечная;
  - д) легочная;
  - е) почечная;
  - ж) церебральная;
  - з) маточная.

По тяжести клинических проявлений выделяют следующие формы.

1. Латентная (скрытая) форма. Характеризуется анемией, которая под действием терапии легко устраняема.
2. Средней тяжести форма. Имеют место стойкая анемия, трудно поддающаяся лечению, а также массивные кровотечения.
3. Тяжелая форма. Характерна гипорегенеративная анемия, развивающаяся на фоне тяжелых рецидивирующих кровотечений.

При болезни Рондю – Ослера все лабораторные тесты гемостазиограммы не изменены (количество тромбоцитов, время кровотечения, свертываемость крови, ретракция сгустка, пробы жгута и щипка).

В диагностике существенную помощь оказывают инструментальное, эндоскопическое исследование бронхов, пищеварительного тракта и мочевого пузыря. При помощи стерильной пункции определяют уровень костномозгового кроветворения.

Лечение симптоматическое. При анемии применимы препараты железа, гемостимулин. Кровотечения из носа останавливают орошением охлажденным 5 – 6%-ным раствором Е-амино-капроновой кислоты. Широко используются гемостатические губки, перевязки сосудов, повторные переливания крови.

#### ***Синдром Гиппеля – Линдау***

При этом синдроме обнаруживается множество опухолей и кист в брюшных органах. Ангиоматозные кисты часто вызывают кровотечения. Локализуются в мозжечке и сетчатой оболочке глаза, что обуславливает повышение внутричерепного давления и нарушение мозгового кровообращения.

#### ***Синдром Элерса – Данлоса***

Синдром характеризуется сверхэластичностью кожи, подкожными опухолями, гиперэкстензией суставов, вследствие чего имеет место легкая ранимость кожи и ее кровеносных сосудов.

Образующиеся псевдоопухоли состоят из элементов крови. Для диагностики патогномичными являются рубцы, так называемые «папирусные шрамы».

#### ***Синдром Казабаха – Лирритта***

Это врожденная опухолеподобная или кавернозная (пещеристая) гемангиома, наблюдающаяся в раннем грудном возрасте. Часто имеет место выраженная тромбоцитопения, которая объясняется задержкой и разрушением тромбоцитарных тромбов в гемангиоме. Может сочетаться с дефицитом некоторых плазменных факторов свертывания крови. Для лечения с большим успехом применяются кортикостероиды. Симптомы заболевания можно устранить с помощью рентгенотерапии гемангиомы или хирургическим путем.

#### ***Синдром Гренбланда – Страндберга***

При данном заболевании поражается глазное дно вследствие кровоизлияний в сетчатку глаза и центрального хореоретинита. Могут быть кровоизлияния в желудочно-кишечный тракт, реже в другие органы.

## СЕМЕЙНЫЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ГЛОМАНГИОМАТОЗ

Характеризуется множественными гломусными (шарообразными) опухолями, которые образовались из конгломератов сосудов крови. В основном они локализуются на руках, ногах, под ногтями, под кожей ягодичной области. При травмах они кровоточат, образуя гематомы больших размеров.

### ***Синдром Мошковича***

Синдром относится к довольно своеобразной ангиопатии – тромботической тромбоцитопенической пурпуре. У грудничков болезнь иногда начинается с некроза коры почек, развивается быстро и заканчивается смертью. В капиллярах разных органов образуются тромбы, обуславливающие вторичную тромбоцитопению. Этот синдром близок к гемолитико-уремическому синдрому. В клинической картине отмечаются боли в животе и суставах, рвота и понос, высокая температура тела. На коже геморрагии, кровотечения из носа, в моче эритроциты. Часты психические и неврологические поражения. В лечении прибегают к переливаниям крови, кортикостероидам.

### ***Симптоматические вазопатии***

Синдром Уотерхауса – Фридериксена, причиной которого является чаще всего менингококковая инфекция (кровоизлияния в надпочечники). Сепсис, корь, скарлатина, оспа, врожденный сифилис, брюшной тиф, корь, коклюш, дифтерия, туберкулез, вирусный гепатит, геморрагическая лихорадка, отравление змеиным ядом, ионизирующее излучение, медикаменты и прочее – все эти факторы также способствуют поражению сосудов.

Синдром *leptomeningitis haemorrhagica* является врожденной аномалией кровеносных сосудов головного мозга. Клинически выражена кровянистостью спинномозговой жидкости, поражением III, IV, V глазодвигательных нервов и психическими изменениями.

### ***Синдром Луи-Барр***

Обусловлен дефектом созревания и снижением функции Т-лимфоцитов, в крови снижен уровень Т-хелперов, IgE, IgA, IgG. Относится к комбинированным иммунодефицитным состояниям и характеризуется атаксией, телеэктазией кожи и склер, поражениями со стороны центральной нервной системы. Часто имеют место хронические воспалительные процессы в верхних дыхательных путях.

## Классификация

### I. Тромбоцитопении.

#### Тромбоцитопенические пурпуры

##### 1. Первичные (гаптеновые):

1) идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа);

2) врожденная изоиммунная:

а) при несовместимости плода и матери по тромбоцитарным антигенам;

б) посттрансфузионная – после переливания крови и тромбоцитарной массы;

3) врожденная трансиммунная.

##### 2. Вторичные (симптоматические):

1) в острый период инфекционных заболеваний;

2) при аллергических реакциях;

3) коллагенозах (системных заболеваниях соединительной ткани);

4) ДВС-синдроме (диссеминированном внутрисосудистом свертывании);

5) злокачественных заболеваниях крови (лейкоз);

6) циррозе печени;

7) врожденных аномалиях сосудов;

8) болезни обмена веществ (Нимана – Тика, Гоше и др.).

#### **Болезнь Верльгофа (идиопатическая эссенциальная тромбоцитопения)**

Относится к геморрагическим диатезам пластического генеза. Встречается как у детей, так и у взрослых. У мужчин заболевание проявляется в три раза реже, чем у женщин. До настоящего времени этиология болезни Верльгофа остается неизвестной, много версий существует в пользу аутоиммунных механизмов возникновения и развития данной патологии. Одни ученые усматривают первичную причину в усиленном разрушении тромбоцитов, другие – вследствие нарушения гормонального влияния на созревание тромбоцитов в костном мозге из-за увеличения селезенки. Болезнь Верльгофа можно отнести к наследственно обусловленным заболеваниям, правда, в большинстве случаев фигурируют приобретенные, в основном иммунные (гаптеновые) и аутоиммунные варианты.

У детей преобладают гетероиммунные механизмы развития данной патологии, у взрослых – аутоиммунные. Иммунная направленность при этом может быть различных видов, например, с антителами против антигена тромбоцитов, мегакариоцитов и общего предшественника ростков кроветворения. Часто начало заболевания спровоцировано перенесенными инфекциями, особенно вирусными: корь, краснуха, ОРВИ, также психическими и физическими травмами, профилактическими прививками. Эти факторы могут дать толчок к возникновению иммунопатологического процесса, выраженного в пролиферации сенсibilизированных к аутотромбоцитам лимфоцитов и синтезе антитромбоцитарных аутоантител.

Важными патологическими признаками являются угнетающее влияние селезенки на тромбоцитопоз, уменьшение продолжительности жизни тромбоцитов (и их количества) и участие кровеносных сосудов в геморрагическом синдроме гематопетехиального типа. Эндотелий (внутренняя оболочка) сосудов лишен ангиотрофической (сосудопитательной) функции тромбоцитов, вследствие чего возникает их дистрофия и резко повышается проницаемость стенки сосудов, что закономерно приводит к геморрагиям (кровотечениям).

В связи с выраженной тромбоцитопенией отмечается уменьшение тромбоцитарных компонентов коагуляционной системы, нарушения в этой системе характеризуются утилизацией протромбина, снижением тромбопластической активности, образованием фибрин-

ного сгустка и ретракцией его, усилением фибринолиза. Кровоточивость обусловлена как количественной, так и качественной неполноценностью тромбоцитов.

У новорожденных тромбоцитопеническая пурпура связана с трансплацентарной передачей им антитромбоцитарных изоантител от здоровой матери или аутоантител от матери, страдающей болезнью Верльгофа.

Когда не удается выявить этиологический фактор (идиопатические тромбоцитопении) в костном мозге, имеет место повышенная продукция тромбоцитов и мегакариоцитов. Наследственные тромбоцитопении характеризуются нарушением активности ферментов гликолиза, снижением уровня тромбоэтинпоэтинов, дефектом структуры мембран тромбоцитов, что обуславливает их укорочение жизни (до 8 – 24 ч вместо 7 – 10 дней).

Болезнь Верльгофа может протекать в двух формах:

- 1) острой (длится менее 6 месяцев);
- 2) хронической (более 6 – 9 месяцев):
  - а) с частыми рецидивами;
  - б) с редкими рецидивами;
  - в) непрерывно рецидивирующие.

В клинической картине выделяют периоды:

- 1) криз (обострение);
- 2) ремиссия клиническая, но есть тромбоцитопения (нет кровоточивости);
- 3) клинико-гематологическая ремиссия (нет кровоточивости и нет тромбоцитопении).

По клинической картине разделяют «сухую» пурпуру, когда имеется только кожный геморрагический синдром, и «влажную», когда кожный синдром сочетается с кровотечениями.

Острая форма начинается обычно через несколько дней или недель после перенесенного инфекционного заболевания и проявляется спонтанными петехиями и кровоподтеками на коже и слизистых. Кожные геморрагии чаще локализуются на конечностях и передней половине туловища, имеет место тенденция к их снижению, в отличие от геморрагий сосудистого генеза. В дальнейшем синяки приобретают различную окраску в зависимости от давности кровоизлияния от сине-зеленой до желтой. При кровотечении из слизистых оболочек доминируют маточные, носовые, реже – почечные, легочные, желудочно-кишечные. Носовые профузные кровотечения могут привести к выраженной анемии.

Хроническая форма по клинике не отличается от острой. Кровоизлияния несимметричные, полиморфные, не сочетающиеся с пузырями и папулами. Примечателен тот факт, что между силой травмы и кровоизлиянием отсутствует какая-либо зависимость. В случае обильных кровотечений кожа приобретает вид леопардовой. Нетипичны кровоизлияния в суставы, мелена и гематурия. Характерными признаками тромбоцитопенической пурпуры у детей являются:

- 1) полиморфность (петехии и экхимозы разной величины);
- 2) полихромность (геморрагии разной окраски);
- 3) спонтанность возникновения, чаще всего в ночное время;
- 4) несимметричность геморрагий.

Хроническая идиопатическая тромбоцитопения может проявляться в двух формах:

1) перманентной, когда тромбоцитопения постоянная, а кровотечения практически не прерываются;

2) интермиттирующая, при которой тромбоцитопения носит непостоянный характер.

В 30% случаев у детей с болезнью Верльгофа отмечается увеличение селезенки (она плотная, безболезненная, нижний ее край выступает из под реберной дуги на 1 – 2 см). У взрослых же спленомегалия является скорее исключением, чем правилом.

В постановке диагноза на помощь приходят лабораторные анализы, в частности, в периферической крови обнаруживается резкое снижение уровня тромбоцитов – это главный патогномический признак болезни. Иногда количество тромбоцитов может быть снижено до нуля (в случае массивных кровотечений). У некоторых больных могут иметь место лейкоцитоз и базофилия (увеличение размеров и формы тромбоцитов). Часто тромбоцитопения сочетается с апластической анемией, иногда с умеренным лейкоцитозом (с появлением юных форм). Костномозговое кроветворение характеризуется увеличением общего количества мегакариоцитов, усилением эритропоэза (с увеличением базо- и полихроматофильных нормобластов).

Ретракция кровяного сгустка не изменена (сгусток сохраняется в рыхлом состоянии в течение 2, 8, 12 и более часов). Между тромбоцитопенией и ретракцией отмечается полный параллелизм. В период рецидива длительность кровотечения резко увеличена вследствие нарушения ретрактильной способности мелких сосудов и тромбоцитопении. Эндотелиальные симптомы во время ремиссии отрицательные, во время кровотечения – положительные. Время свертывания крови в большинстве случаев нормально, но может быть несколько удлинено.

В целях дифференциальной диагностики необходимо помнить о болезни Виллебранда, симптоматических тромбоцитопениях, геморрагической тромбоцитопении, геморрагической тромбоцитемии.

Иногда болезнь Верльгофа впервые обнаруживается во время беременности. Прерывание беременности чревато массивными кровотечениями, в связи с этим тромбоцитопеническая пурпура не является противопоказанием к донашиванию и родам, а, напротив, выступает в качестве фактора, когда нужно избежать аборта.

Прогноз заболевания зависит от клинической формы (иммунной, неиммунной) и течения (острого, хронического). От этих факторов зависит и подход в лечении таких больных. Базовой терапией являются гормоны, иммунодепрессанты и оперативное вмешательство в виде спленэктомии.

Средняя суточная доза преднизолона в легких случаях заболевания составляет 1 мг/кг массы тела, в более тяжелых – дозу увеличивают вдвое с постепенным снижением. Если на фоне отмены глюкокортикоидов возникает рецидив, необходимо вернуться к назначению исходных высоких доз препарата. Спленэктомия показана в случае отсутствия эффекта от гормональной терапии в течение четырех месяцев. Иммунодепрессанты применяются тогда, когда спленэктомия не принесла никаких результатов. В частности, рекомендован азотиоприн 2 – 3 мг/кг массы тела 2,5 месяца, винкристин 1 – 2 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю 1,5 – 2 месяца, циклофосфан 200 – 400 мг в сутки. Вследствие мутагенных свойств иммунодепрессантов, врачи стараются избегать их назначения в детской практике. Нежелательны и переливания тромбоцитарной взвеси, так как велика вероятность развития тромбоцитолита. Можно переливать эритроциты (только обязательно отмытые) при выраженных анемиях. В плане симптоматической терапии широко используются гемостатические губки, дицином, К-аминокапроновая кислота. Требуется исключить все нестероидные противовоспалительные средства. В отношении беременных, страдающих тромбоцитопенической пурпурой, применение гормональной терапии не приветствуется из-за риска развития гипотрофии коры надпочечников у плода. Спленэктомию у беременных проводят только по жизненным показаниям. Грудное вскармливание заменяют искусственным, так как в молоке могут быть антитела против тромбоцитов.

Все больные с болезнью Верльгофа должны состоять на диспансерном учете с периодическим (в 2 – 3 месяца) контролем в виде проведения геморрагических тестов. Диету следует построить так, чтобы были исключены алкоголь, консервированные овощи, уксус, все острые блюда. Полезны орехи арахиса, настой шиповника и крапивы, кунжутное масло.

Врожденная иммунная тромбоцитопения связана с прохождением тромбоцитарных антител через плаценту от матерей, больных аутоиммунными формами тромбоцитопении. К сенсibilизации матери приводит тромбоцитарный антиген PLA I, который есть у плода и отсутствует у матерей и который, проходя через плаценту в кровь женщины, обуславливает выработку антител в ее организме против этих антигенов. Уже в первые часы после рождения ребенка можно наблюдать у него мелену, носовые и пупочные кровотечения, мелкопятнистые и петехиальные геморрагии. Характерна также умеренная спленомегалия. Постепенно геморрагический синдром исчезает (от 2 до 12 недель).

Врожденная транссиммунная тромбоцитопения наблюдается у новорожденных детей в 30 – 50% случаев, если их матери больны идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Клинические проявления в виде петехий, экхимозов на коже, кровоизлияний в слизистые обусловлены проникновением к плоду от матери антитромбоцитарных антител и сенсibilизированных к аутотромбоцитам материнских лимфоцитов. Выздоровление наступает через 5 – 12 недель. В 1 – 3% случаев может быть переход в идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру.

Иммунная тромбоцитопения может сочетаться с приобретенной гемолитической анемией (синдром Фишера – Эванса). В литературе также встречаются множественные описания тромбоцитопений, передаваемых по рецессивному или аутосомно-доминантному типу. Например, синдром Вискотта – Олдрича, характеризующийся дефицитом периферических Т-лимфоцитов, тромбоцитопенией, геморрагическим диатезом. Заболевание также проявляется экзематозными высыпаниями на коже, имеется склонность к инфекциям. Заболевание передается по рецессивному признаку, болеют только мальчики. Тромбоцитопения связана с нарушением агрегационных способностей тромбоцитов. Характерно снижение продукции антител к антигенам-полисахаридам.

Симптоматические тромбоцитопении появляются на фоне основного заболевания и относятся к вторичным (приобретенным) тромбоцитопеническим пурпурам. Причинным фактором чаще всего бывает:

- 1) аллергия алиментарная (яйца, цитрусовые, молоко, консервы);
- 2) хронические интоксикации (толуол, бензол);
- 3) инфекция (брюшной тиф, малярия, туберкулез, подострый септический эндокардит, корь, коклюш, геморрагическая лихорадка и др.).

Образование антитромбоцитарных антител может быть по причине коллагенозов (системной красной волчанки, болезни Стилла). Количество тромбоцитов бывает снижено при таких заболеваниях крови, как ретикулез, лимфосаркоматоз, апластическая анемия, лимфогранулематоз, лейкоз, инфекционный мононуклеоз, остеомиелосклероз.

Вторичные тромбоцитопении могут быть обусловлены приемом многих лекарственных средств (хинидин, фенилбутазон, ацетозоламид, хлортиазид, седормид, сульфидоксазол, ристоустин, пенициллин, препараты мышьяка, ЛАС, сульфаниламиды, инсулин, различные соединения йода и др.).

Симптоматические тромбоцитопении также могут развиваться на фоне спленомегалии, цирроза печени, болезни Брилла – Симмерса, тромбоза селезеночной вены, синдрома Банти. Для правильной постановки диагноза необходим тщательный сбор семейного анамнеза, исследование стерильного пунктата, гемосидерина мочи и других важных лабораторных показателей.

## II. Тромбоцитопатии.

Этим термином обозначаются все нарушения гемостаза, которые обусловлены качественной неполноценностью или дисфункцией тромбоцитов. Часто тромбоцитопатии сочетаются с тромбоцитопениями и сложно определить, что в этих случаях является первостепенным.

Тромбоцитопатии характеризуются:

- 1) несоответствием между степенью тромбоцитопении и выраженностью геморрагических проявлений;
- 2) в подавляющем большинстве все патии наследственно обусловлены;
- 3) имеют место биохимические, морфологические и функциональные нарушения тромбоцитов, не исчезающие при нормализации их количественных показателей;
- 4) вторичная тромбоцитопатия считается в том случае, если качественный тромбоцит непостоянен и ослабевает (или исчезает) после ликвидации тромбоцитопении;
- 5) при иммунных тромбоцитопениях все нарушения функций кровяных пластинок всегда вторичны.

По происхождению делятся на:

- 1) наследственные.
- 2) приобретенные:
  - а) при гемобластозах:
    - формы потребления;
    - дезагрегационные гипорегенераторные;
    - смешанные;
  - б) при макро- и парапротеинемиях;
  - в) при уремии;
  - г) при лучевой болезни;
  - д) лекарственные и токсикогенные;
  - е) при В12-дефицитной анемии;
  - ж) при опухолях, циррозах и паразитарных заболеваниях печени;
  - з) при С-авитаминозах (болезнь Меллера – Барлоу);
  - и) при гормональных нарушениях;
  - к) при больших тромбозах и гигантских ангиомах (патии потребления);
  - л) при ДВС-синдроме и активации фибринолиза;
  - м) при массивных гемотрансфузиях, инфузиях реополиглокина.

### **Виды тромбоцитопатий**

1. Дискоагуляционные (когда преимущественно нарушена прокоагулянтная активность тромбоцитов).
2. Дезагрегационные (с преимущественным нарушением «контактной» способности – адгезии и агрегации).

В механизме развития главную роль играет нарушение синтеза и накопления в тромбоцитах проагрегантов, факторов свертывания и фибринолиза. Характеризуют патологию и аномалии физико-химических свойств и биохимического состава и структуры мембран тромбоцитов.

Наследственные тромбоцитопатии в популяции достигают 5% и выше. Лучшее из них изучена тромбостения Глануманна, представляющая собой семейно-наследственную форму кровоточивости, поражающую детей. У родителей кровоточивость отсутствует. Соотношение больных и здоровых детей в семьях с данной патологией составляет 3 : 8, передается по аутосомно-рецессивному признаку. Заболевание впервые было описано в 1918 г. швейцарским педиатром Евгением Глануманном.

При тромбостении имеется дефект функциональной активности тромбоцитов, обусловленный отсутствием комплекса гликопротеинов Пв и Ша в их мембране; в связи с этим тромбоциты не могут агрегировать друг с другом, связывать фибриноген, вызывать ретракцию кровяного сгустка. В мембране тромбоцитов также снижено содержание коллаген-глицеральдегидрофосфат-дегидрогеназы. Таким образом, такие тромбоциты способны прилипать к коллагеновым волокнам, но последующей агрегации не наблюдается. Морфо-

логическая картина тромбоцитов говорит о резком макроцитозе, анизоцитозе и отсутствующей азурофильной зернистости в них. В итоге в периферической крови наблюдается большое количество неполноценных кровяных пластинок.

В клинике присутствуют частые кровоизлияния в слизистые. На коже визуально отмечаются петехии, гематомы, кровоподтеки после мелких травм. Клинико-геморрагический синдром в целом идентичен тромбоцитопенической пурпуре.

При лабораторных исследованиях обнаруживается выраженное удлинение времени кровотечения, нарушение ретракции кровяного сгустка, адгезии и агрегации тромбоцитов. В лечении рекомендованы препараты, улучшающие адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов.

## АНОМАЛИЯ МЕЯ – ХЕНЛИНА

Выражается сниженным количеством тромбоцитов, причем типичны гигантские тромбоциты. Ретракция сгустка ниже нормы. Заболевание передается доминантно с поражением обоих полов. Диагноз ставится при обнаружении гигантских размеров кровяных пластинок (больше 6 – 7 мкм в диаметре), тромбоцитопении (так как снижена продукция тромбоцитов в костном мозге и нарушена фрагментация мегалокариоцитов), аномалии гранулоцитов (в цитоплазме лейкоцитов имеют место тельца Деле – базофильные глыбчатые включения), а также нарушении коллаген-агрегации тромбоцитов.

Синдром Альпорта аналогичен аномалии Мея – Хеглина в сочетании с врожденным нефритом и глухотой.

Синдром Хергиманского – Пудлака представляет собой сочетание геморрагического диатеза с альбинизмом (нарушением пигментного обмена). Характерно аутосомно-доминантное наследование. В кровяных клетках костного мозга при данной патологии накапливается так называемый цероидоподобный пигмент. Иногда заболевание выявляется и не у альбиносов. Лечение проагрегантами (АДФ).

Тромбоцитодистрофия макроцитарная Бернара – Сулье, причиной возникновения которой является первичная аномалия тромбоцитов и мегакариоцитов. Заболевание обусловлено отсутствием тромбоцитарного фактора III. Проявляется гигантскими тромбоцитами (до 6 – 8 мкм в диаметре), отсутствием в их цитоплазматической мембране гликопротеина I, умеренной тромбоцитопенией. Кроме того, в мембране кровяных пластинок снижены электрический заряд и содержание сиаловых кислот. Адгезия тромбоцитов к коллагену и стеклу нарушена. Ретракция сгустка крови в пределах нормы. Клинические проявления обнаруживаются уже в первые месяцы жизни ребенка в виде кровоподтеков и петехий, кровоизлияний в слизистые оболочки.

Синдром Ландольта (алигакарицитоз) – врожденное заболевание, характеризующееся дефицитом плотных гранул кровяных пластинок. В первые недели жизни появляется повышенная кровоточивость. Тромбоцитопения обусловлена резким снижением или отсутствием мегакариоцитов в костном мозге. Часто сочетается с пороками развития внутренних органов и скелета.

Конституционная тромбоцитопатия Виллебранда – Юргенса впервые обнаружена на Аландских островах. Передается по доминантному типу. Не исключены спорадические случаи. Женщины болеют чаще. Число тромбоцитов на нормальном уровне, однако они имеют гигантские размеры. Для диагностики важен положительный симптом Румпеля – Леде – Кончаловского и замедление агрегационной способности тромбоцитов.

Диацинлотромбопатия Револа – заболевание, характеризующееся исключительной дисформией кровяных пластинок, которые совсем потеряли способность к агрегации и адгезии. По клиническим проявлениям близка к тромбоцитопении Глануманна. В анализах при исследовании отсутствует ретракция сгустка крови.

Гранулоцитопеническая тромбоцитопатия Фолио. Отличается тем, что геморрагии имеются только в слизистые оболочки. В тромбоцитах имеет место слабо гранулированная протоплазма. Ретракция сгустка в пределах нормы, время кровотечения также в норме.

Гемофилоподобная тромбоцитопатия появляется на фоне дефицита тромбоцитарного IV фактора. Клиника напоминает легкую форму гемофилии. Факторы VIII и IX в крови соответствуют нормальным величинам.

Врожденная мегакариоцитно-тромбоцитарная дистрофия. Характерны тромбоцитопения и продленное время кровотечения. Тромбоциты гигантские (как лимфоциты) и разрознены между собой. Ретракция сгустка в норме, адгезивная способность снижена.

Наследственные тромбоцитопатии для удобства были выведены в следующую классификацию.

I. Наследственные дезагрегационные тромбоцитопатии:

1) развернутые формы без существенных нарушений реакции освобождения:

- а) тромбостения Гануманна;
- б) эссенциальная атромбия;
- в) тромбопатическая тромбостения;

2) парциальные дезагрегационные тромбоцитопатии без нарушения реакции освобождения:

- а) тромбоцитопатия с изолированным нарушением коллаген-агрегации;
- б) тромбоцитопатии с изолированным нарушением АДФ и тромбинагрегации;
- в) аномалия Мея – Хеглина;
- г) врожденные афибриногемии;
- д) аномалия тромбоцитов Пирсона – Стоба;

3) дезагрегационные тромбоцитопатии с нарушением реакции освобождения;

4) болезни и синдромы недостаточного пула накопления и хранения.

1. Болезни, обусловленные недостаточностью гранул I типа:

- 1) формы без альбинизма;
- 2) формы с альбинизмом;
- 3) синдром Чидиакак – Хигаси;
- 4) ТАР-синдром (отсутствие лучевой кости).

2. Болезни, обусловленные недостатком плотных телец II типа:

- 1) тромбоцитопатии с нарушением адгезивности ристацетин-агрегации;
- 2) наследственные формы плазменного генеза (болезнь Виллебранда);
- 3) наследственные формы тромбоцитарного генеза (макроцитотромбоцитодистрофия).

К приобретенным тромбоцитопатиям относится болезнь Меллера – Барлоу (или авитаминоз С). В настоящее время встречается очень редко. У детей и взрослых авитаминоз С обозначается «скорбутом». Витамин С (аскорбиновая кислота) играет существенную роль в образовании коллагена, в окислении тирозина, в мобилизации и выведении холестерина, в превращении триптофана в серотонин, в образовании дентина, в продукции гормонов надпочечников. Витамин С участвует во многих метаболических процессах, он является мощным антиоксидантом (нейтрализует свободные радикалы, которые ведут человека к болезням и старению). Витамин С поддерживает прочность кровеносных сосудов, повышает устойчивость организма к инфекциям и другим внешним патологическим воздействиям, способствует нормальному усвоению железа и кроветворению. Этот витамин должен поступать в наш организм каждый день в среднем в количестве 70 мг. Дозы суточные увеличиваются (до 100 – 150 мг) в случаях очень тяжелых физических нагрузок, беременности, кормления грудью, а также при различных заболеваниях, в частности анемиях, ревматизме, обширных ожогах, травмах, заболеваниях пищеварительной и сердечно-сосудистой систем. Одно из самых важных свойств аскорбиновой кислоты – способность предупреждать цингу, характеризующуюся воспалением десен, выпадением зубов и снижением иммунного статуса человека. Витамин С в больших количествах (100 мг и более в 100 г съедобной части продуктов) содержится в черной смородине, петрушке, укропе, сладком перце, шиповнике. Большое количество (40 – 90 мг) – в клубнике, лимонах, белой смородине, шпинате, щавеле, капусте, рябине, апельсине. Умеренное количество витамина С (15 – 39 мг) содержится в вишне, красной смородине, квашеной капусте, редисе, молодом картофеле, малине, черешне, кабачках, дыне, крыжовнике, мандаринах, печени, зеленом луке, салате, клюкве, айве. Малое количество (5 – 14 мг) – в томатном соке, яблоках, грушах, моркови, абрикосах, зеленом горошке,

сливе, винограде, тыкве, кабачковой икре, баклажанах, арбузе. Очень малое (1 – 4 мг) – в инжире, в сыре, сливовом варенье, урюке, черносливе, компоте из яблок. Менее 1 мг витамина С содержится в твороге, изюме, сметане, кефире. Таким образом, главные источники – овощи, ягоды и фрукты. Необходимо помнить, что данный витамин, к сожалению, подвержен разрушению при воздействии кислорода воздуха и солнечного света, при нагревании, длительном хранении фруктов и овощей на свету или в тепле. Поэтому правильная кулинарная обработка продуктов обеспечивает сохранность витамина С, а именно: овощи и фрукты не рекомендуется оставлять на воздухе разрезанными или очищенными; заранее заправлять салаты; при варке овощи закладывать в кипящую воду сразу после их очистки; для разморозки овощей лучше их опустить в горячую воду, так как оттаивание на воздухе увеличивает потерю витамина. Кроме перечисленных функций, необходимо добавить, что витамин С улучшает резорбцию кальция и некоторых других витаминов, а также стимулирует превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, влияя тем самым на эритроцитарный обмен.

При дефиците аскорбиновой кислоты наблюдаются нарушения в образовании костной, хрящевой, соединительной ткани и зубов, так как в данном случае резко понижен синтез мукополисахаридов и оксипролина. В связи с нарушением обмена железа и снижением образования фолиевой кислоты, которые также возникают при дефиците витамина С, наблюдается патология эритропоэза. Недостаточность поступления витамина С в организм может обуславливать замедление роста и отставание роста у детей в связи с возникшими нарушениями обмена нуклеиновых кислот и аминокислот. Из-за дефекта коллагена, который отмечается на фоне дефицита витамина С, могут возникать кровоизлияния, обусловленные дилатацией (расширением) мелких артериол, венул, прекапилляров с замедлением тока крови. Все это способствует повышенной проницаемости и ломкости сосудов, которые становятся очень чувствительными к травматическим воздействиям.

Примечательно, что кровоизлияния наблюдаются в хорошо васкуляризированных частях скелета. Это зоны роста, в которых нарушена деятельность остеобластов и остеокластов, вследствие чего эпифиз отделяется одновременно с хрящевой частью, включая и зону предварительной кальцификации. Такие явления преимущественно превалируют в детской практике. У взрослых же авитаминоз С характеризуется кровоизлияниями со стороны кожи и десен. Легкие состояния дефицита С могут встречаться у детей, вскармливаемых невитаминизированными молочными смесями, коровьим молоком или сцеженным женским молоком, в котором аскорбиновая кислота очень быстро окисляется и разрушается. Эти факты еще раз доказывают преимущество естественного грудного вскармливания с обязательным условием, что кормящая мать получает достаточное количество витамина С с пищей.

## **Конец ознакомительного фрагмента.**

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.