МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

П Р И К А З

23.01. 2020 Донецк № 121

Об утверждении унифицированных клинических протоколов медицинской помощи «Синдром Жильбера у детей», «Геморрагический васкулит у детей», «Гипотиреоз у детей», «Аллергический ринит у детей», «Тубулопатии у детей», «Рахит и дефицит витамина D у детей», «Гемофилия у детей», «Хронический тонзиллит у детей»

С целью обеспечения единых, современных, научно обоснованных подходов к стандартизации медицинской помощи с позиций доказательной медицины, руководствуясь пунктом 12 части 1 статьи 6, частью 3 статьи 32 Закона Донецкой Народной Республики «О здравоохранении», подпунктами 7.12, 7.14, 7.19 пункта 7, пунктами 11, 13 Положения о Министерстве здравоохранения Донецкой Народной Республики, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 10 января 2015 года № 1-33, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики от 08 декабря 2015 года № 012.1/628 «О разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики», зарегистрированного в Министерстве юстиции Донецкой Народной Республики 23 декабря 2015 года под регистрационным № 848,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:

1.1. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Синдром Жильбера у детей», прилагается.

1.2. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Геморрагический васкулит у детей», прилагается.

1.3. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Гипотиреоз у детей», прилагается.

1.4. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Аллергический ринит у детей», прилагается.

1.5. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Тубулопатии у детей», прилагается.

1.6. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Рахит и дефицит витамина D у детей», прилагается.

1.7. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Гемофилия у детей», прилагается.

1.8. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Хронический тонзиллит у детей», прилагается.

2. Руководителям органов и учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики обеспечить:

2.1. Соблюдение утвержденных пунктом 1 настоящего Приказа унифицированных клинических протоколов медицинской помощи.

2.2. Разработку и внедрение локальных протоколов оказания медицинской помощи на основе утвержденных пунктом 1 настоящего приказа унифицированных клинических протоколов медицинской помощи, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики от 27 января 2016 года №100 «Об утверждении Методики разработки и внедрения локальных протоколов оказания медицинской помощи в учреждениях здравоохранения Донецкой Народной Республики», зарегистрированного в Министерстве юстиции Донецкой Народной Республики 09 февраля 2016 года под регистрационным № 981.

3. Ответственность за исполнение настоящего Приказа возложить на руководителей органов, учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики.

4. Контроль за исполнением настоящего Приказа возложить на директора Департамента организации оказания медицинской помощи Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.

5. Настоящий Приказ вступает в силу с 25.01.2020 года.

Министр О.Н. Долгошапко

УТВЕРЖДЕН
Приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
23.01.2020 № 121

УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ «АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ У ДЕТЕЙ»

Перечень сокращений, которые используются в протоколе:

МКБ-10	международная статистическая классификация болезней и похожих проблем охраны здоровья 10-го пересмотра
АР	аллергический ринит
АлГ	аллергены
АСИТ	аллерген-специфическая иммунотерапия
БА	бронхиальная астма
ГКС	глюкокортикостероиды
ИнГКС	интраназальные глюкокортикостероиды
АЛТР	антагонисты лейкотриеновых рецепторов

I. ПАСПОРТНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Диагноз:
Аллергический ринит, вызванный пыльцой растений
Другие сезонные аллергические риниты
Другие аллергические риниты
Аллергический ринит неуточненный

1.2. Цель протокола: установление единых требований к порядку диагностики и лечения пациентов детского возраста с аллергическим ринитом.

1.3. Протокол предназначен для применения в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. Разработан для врачей общей практики-семейных врачей, врачей-педиатров, врачей-аллергологов детских, врачей–отоларингологов детских.

1.4. Дата разработки протокола: сентябрь 2019 года.

1.5. Дата следующего пересмотра**:** 2024 года.

1.6. Список разработчиков протокола:

№ п/п	ФИО	Должность	Место работы	Примечание
1.	Федоренко Андрей Евгеньевич	Заведующий отделением отоларингологии РДКБ МЗ ДНР	РДКБ МЗ ДНР	внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по отоларингологии педиатрического профиля
2	Зиборова Юлия Владимировна	Врач-аллерголог РДКБ МЗ ДНР	РДКБ МЗ ДНР	внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по аллергологии педиатрического профиля
3	Андреев Павел Владимирович	Доцент кафедры отоларингологии ГОО ВПО «ДонНМУ им. М. Горького»	ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ ДНР	кандидат медицинских наук
4	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующая отделением пульмонологии РДКБ МЗ ДНР	РДКБ МЗ ДНР	внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по пульмонологии педиатрического профиля
5.	Щербак Евгения Викторовна	Врач-ординатор отделения отоларингологии РДКБ	РДКБ МЗ ДНР	
6.	Бухарова Татьяна Сергеевна	Врач-ординатор отделения отоларингологии РДКБ	РДКБ МЗ ДНР	

Согласовано рабочей группой по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю «Педиатрия»:

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Место работы
1.	Лянник Виктория Александровна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, председатель Рабочей группы
2.	Мишук Светлана Олеговна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи

		МЗ ДНР, заместитель председателя Рабочей группы
3.	Лиховид Елена Александровна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам детской инвалидности и амбулаторно-поликлинической помощи детям
4.	Кучеренко Нина Петровна	Заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
5.	Бобровицкая Антонина Ивановна	Профессор кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, доктор медицинских наук
6.	Медведева Виктория Валерьевна	Доцент кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по инфекционным болезням педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
7.	Линчевский Георгий Леонидович	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
8.	Головко Ольга Кузьминична	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
9.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии № 1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гастроэнтерологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
10.	Челпан Людмила Леонидовна	Доцент кафедры педиатрии №1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиоревматологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
11.	Бессонов Дмитрий Анатольевич	Заместитель генерального директора по неонатологии ДРЦОМиД МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неонатологии
12.	Москаленко Марина Анатольевна	Врач-невролог неврологического отделения Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
13.	Москаленко Сергей Валентинович	Доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
14.	Пшеничная Елена Владимировна	Заведующий кафедрой педиатрии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
15.	Конов Владислав Геннадьевич	Заведующий отделением детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиохирургии педиатрического профиля
16.	Прохорова Людмила Михайловна	Заведующий отделением неврологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неврологии педиатрического профиля
17.	Садеков Игорь	Заведующий неврологическим отделением Детского

	Андреевич	клинического центра г. Макеевки
18.	Андреев Павел Владимирович	Доцент кафедры отоларингологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
19.	Федоренко Андрей Евгеньевич	Заведующий отделением отоларингологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по отоларингологии педиатрического профиля
20.	Легкая Наталья Михайловна	Врач-нефролог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
21.	Панова Надежда Ивановна	Заведующий нефрологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по нефрологии педиатрического профиля
22.	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующий отделением пульмонологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по пульмонологии педиатрического профиля
23.	Марков Сергей Евгеньевич	Главный врач Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
24.	Бухтияров Эдуард Вальтерович	Заведующий детским отделением КУ «ЦГКБ № 3 г. Донецка»
25.	Зиборова Юлия Владимировна	Врач-аллерголог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по аллергологии педиатрического профиля
26.	Хилинская Инна Викторовна	Врач-инфекционист Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
27.	Котлубей Галина Владимировна	Заведующий отделением детской офтальмологии КУ «ЦГКБ № 20 г. Донецка», внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по офтальмологии педиатрического профиля
28.	Власова Наталья Анатольевна	Заведующий детским отделением Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по психиатрии педиатрического профиля
29.	Чурилина Алла Константиновна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам первичной и реабилитационной помощи детям
30.	Мухлынина Наталья Евгеньевна	Врач-статистик Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по координации работы с детьми-сиротами и детьми, оставленными без родительского попечения
31.	Юлдашева Светлана Александровна	И.о. заведующего отделением детской онкогематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гематологии педиатрического профиля

32.	Мустафин Тимур Ахатиевич	Заведующий отделением новорожденных ДоКТМО МЗ ДНР
33.	Стрюковская Елена Анатольевна	Заведующий отделением неонатального наблюдения и лечения новорожденных ДРЦОМиД МЗ ДНР
34.	Дутова Елена Валериевна	Заведующий отделением новорожденных КУ «ЦКГБ № 6 г. Донецка»
35.	Навроцкая Ольга Евгеньевна	Врач неонатологического отделения КУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка», главный внештатный неонатолог управления здравоохранения администрации г. Донецка
36.	Волчкова Людмила Николаевна	Заместитель главного врача по лечебной работе Детского клинического центра г. Макеевки
37.	Егорова Татьяна Алексеевна	Внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по эндокринологии педиатрического профиля
38.	Кривущев Борис Исаевич	Заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького МЗ ДНР
39.	Данилюк Тамара Александровна	Заведующий детского центра реабилитации детей с нарушением слуха и речи, внештатный республиканский специалист по сурдологии педиатрического профиля МЗ ДНР
40.	Налетов Андрей Васильевич	Заведующий кафедрой педиатрии № 2,доцент, доктор медицинских наук

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) - хроническое заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит lgE-опосредованное аллергическое воспаление, обусловленное воздействием различных аллергенов и проявляющееся комплексом симптомов в виде ринореи, заложенности носа, чихания и зуда в носовой полости.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

АР - широко распространенное заболевание.

Средняя распространенность симптомов АР составляет 8,5% (1,8–20,4%) у 6–7-летних и 14,6% (1,4–33,3%) у 13–14-летних детей (Международное исследование бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте: International Study of Asthma and Allergy in GA 2 LEN (Global Allergy and Asthma European Network — Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе) в 2008-2009 гг.

3. ЭТИОЛОГИЯ

Развитие АР у детей и подростков связано с воздействием различных аллергенов.

Аллергены - белковые вещества (от 5 до 100 кДа), способные даже в небольших дозах вызывать сенсибилизацию с последующими клиническими проявлениями аллергии.

Аллергены подразделяются на следующие группы:

- неинфекционные - бытовые (клещи домашней пыли), эпидермальные, пыльцевые, инсектные, пищевые, лекарственные;

- инфекционные — грибковые, бактериальные.

4. ПАТОГЕНЕЗ

Аллергическая реакция развивается в сенсибилизированном организме при повторном контакте с аллергеном, сопровождается развитием аллергического воспаления, повреждением тканей и появлением клинических симптомов аллергических болезней. В патогенезе аллергических болезней реакции немедленного типа (IgE-зависимого, анафилактического, атопического) являются основными (но не всегда единственными). При первом контакте с аллергеном образуются специфические белки - IgE антитела, которые фиксируются на поверхности тучных клеток в различных органах. Это состояние называется сенсибилизация - повышение чувствительности к конкретному АлГ.

При повторном контакте сенсибилизированного организма с причинным АлГ происходит развитие IgE-зависимого воспаления в слизистой оболочке носовой полости, обусловливающего появление симптомов.

В течение первых минут после воздействия АлГ (ранняя фаза аллергической реакции) происходят активация тучных клеток и базофилов, дегрануляция и выделение медиаторов воспаления (гистамина, триптазы, простагландина D2, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов). В результате действия медиаторов повышается сосудистая проницаемость, увеличивается продукция слизи, сокращается гладкая мускулатура, возникают острые симптомы аллергических болезней: зуд глаз, кожи, носа, гиперемия, отек, чихание, водянистые выделения из носа.

Через 4–6 часов (поздняя фаза аллергической реакции) после воздействия АлГ происходит изменение кровотока, экспрессия молекул клеточной адгезии на эндотелии и лейкоцитах, инфильтрация тканей клетками аллергического воспаления — базофилами, эозинофилами, Т лимфоцитами, тучными клетками. В результате происходит формирование хронического аллергического воспаления, одним из клинических проявлений которого является неспецифическая тканевая гиперреактивность. Характерными симптомами являются назальная гиперреактивность и обструкция, гипо- и аносмия.

5. КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА.

Согласно традиционному подходу, АР классифицируется на основании длительности и выраженности симптомов ринита при наличии сенсибилизации.

Аллергический ринит в зависимости от природы патогенетически значимого аллергена может иметь сезонный (при сенсибилизации к пыльцевым или к грибковым аллергенам) или круглогодичный характер (при сенсибилизации к бытовым аллергенам (клещи домашней пыли, тараканы) и эпидермальным (перхоть животных) аллергенам.

Однако различие между сезонным и круглогодичным ринитом можно провести не всегда и не во всех регионах; как следствие, данная терминология была пересмотрена и, исходя из продолжительности симптомов, выделяют (по классификации ARIA 2010, а также EAACI 2013):

- интермиттирующий (сезонный или круглогодичный, острый, случайный) АР (симптомы < 4 дней в неделю или < 4 нед. в году);
- персистирующий (сезонный или круглогодичный, хронический, длительный) АР (симптомы ≥ 4 дней в неделю или ≥ 4 нед. в году).

По степени выраженности проявлений и влиянию на качество жизни АР подразделяют на:

- АР легкого течения (незначительные симптомы; нормальный сон; нормальная повседневная активность, занятия спортом, отдых; не мешает учебе в школе или профессиональной деятельности);
- АР среднетяжелого и тяжелого течения (при наличии мучительных симптомов, приводящих к появлению хотя бы одного из таких признаков, как нарушение сна, нарушение повседневной активности, невозможность занятий спортом, нормального отдыха; нарушения профессиональной деятельности или учебы в школе);

Следует подчеркнуть, что интермитирующий АР в периоде обострения заболевания может иметь средне-тяжелое/тяжелое течение, а персистирующий ринит может протекать легко.

Кроме того, выделяют обострение и ремиссию аллергического ринита.

6. ПРИМЕРЫ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

Аллергический ринит, интермиттирующий, легкое течение, ремиссия

Аллергический ринит, персистирующий, тяжелое течение, обострение

7. ДИАГНОСТИКА

Диагноз АР устанавливают на основании данных анамнеза, характерных клинических симптомов и выявлении причинно-значимых аллергенов (при кожном тестировании или определении титра специфических антител класса IgE in vitro в случае невозможности проведения кожных проб).

8. ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Основные жалобы обычно представляют собой классические симптомы аллергического ринита:

- ринорея (отделяемое из носовых ходов прозрачное, слизистого характера);
- чихание - нередко приступообразное;
- зуд, реже - чувство жжения в носу (иногда сопровождается зудом неба и глотки);
- назальная обструкция, характерное дыхание ртом, сопение, храп, апноэ, изменение и гнусавость голоса.

К характерным симптомам относятся также «аллергические круги под глазами» - потемнение нижнего века и периорбитальной области, особенно при тяжелом хроническом течении процесса.

Дополнительные симптомы могут включать кашель, снижение и отсутствие обоняния; раздражение, отечность, гиперемию кожи над верхней губой и у крыльев носа; носовые кровотечения вследствие форсированного отсмаркивания; боль в горле, покашливание (проявления сопутствующего аллергического фарингита, ларингита); боль и треск в ушах, особенно при глотании; нарушение слуха (проявления аллергического туботита).

Среди общих неспецифических симптомов, наблюдаемых при аллергическом рините, отмечают:

- слабость, недомогание, раздражительность;
- головную боль, повышенную утомляемость, нарушение концентрации внимания;
- нарушение сна, подавленное настроение;
- редко - повышение температуры.

При сборе семейного и аллергологического анамнеза особое внимание обращают на наличие наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям.

Собирая анамнез, необходимо обращать внимание на сезонность обострений болезни. Усиление чихания и заложенности носа по утрам, дыхание через рот, слизистое отделяемое из носа, храп по ночам позволяют заподозрить АР. При сборе анамнеза можно выяснить причинно-следственную связь острых симптомов АР с воздействием аллергенов (контакт с домашними животными, уборка квартиры и проч.).

9. ОСМОТР РЕБЕНКА С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

При осмотре ребенка, имеющего жалобы на нарушение носового дыхания, следует обратить внимание на такие внешние признаки, как гримасничанье, шмыганье, трение носа, поднятие ладонью кончика носа («аллергический салют»), характер отделяемого из носа.

Клинические симптомы, их продолжительность и частота возникновения, связь с причинными аллергенами — основные критерии для диагностики и характеристики АР у детей.

В клинической практике постановка диагноза обычно осуществляется на основании анамнеза, результатов передней риноскопии и аллергологического обследования.

10. РИНОСКОПИЯ

При риноскопии у больных АР выявляется неравномерная окраска носовых раковин: от бледно-розовой, пятнистой до синюшной и бледной (матовой).

11. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

11.1. КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

Клинический анализ крови позволяет проводить дифференциальную диагностику между инфекционной и аллергической природой воспалительных изменений в носоглотке. Для АР характерно повышение числа эозинофилов в периферической крови более 450 мкл.

11.2. ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАЗКА-ПЕРЕПЕЧАТКА СО СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА.

Цитоморфологическое исследование мазка-перепечатка со слизистой оболочки полости носа является доступным, недорогим и информативным методом дифференциальной диагностики аллергического и инфекционного воспаления. Результаты цитологического исследования назального секрета отражают наличие аллергического воспаления с эозинофильной инфильтрацией или подтверждают наличие инфекционного воспаления слизистой оболочки с нейтрофильной инфильтрацией на момент проведения исследования.

11.3. АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.

Для выявления спектра сенсибилизации при АР используют методы аллергодиагностики: in vivo (кожные скарификационные пробы или prik-тесты с экзогенными неинфекционными аллергенами), in vitro (определение специфических IgE- антител к аллергенам в сыворотке крови).

11.3.1 КОЖНЫЕ ПРОБЫ.

Для диагностики аллергии немедленного типа рекомендуется проводить скарификационные пробы или prik-тесты. Кожные пробы проводятся в период клинической ремиссии АР, при условии отмены ряда фармакологических препаратов, которые могут повлиять на результаты обследования. Исследование проводится в условиях специализированного аллергологического кабинета или стационара специально обученной медицинской сестрой или врачом-аллергологом.

11.3.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE-АНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ.

Измерение общего IgE в сыворотке крови не имеет большого значения для оценки АР. Для выявления причинно-значимых аллергенов используют метод определения аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови.

11.3.3 ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ ПРОВОКАЦИОННЫЕ ПРОБЫ.

Провокационные пробы с аллергенами в детской клинической практике не стандартизованы и не рекомендованы для использования.

12. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ.

Наилучшим методом дифференциальной диагностики АР у детей является оценка клинических симптомов и возраста ребенка. У детей раннего возраста следует исключать: инфекционный ринит, аденоидит, инородные тела в полости носа, муковисцидоз, первичную цилиарную дискинезию,

врожденные аномалии развития. У детей старшего возраста дифференциальную диагностику проводят с инфекционным ринитом, новообразованиями (доброкачественные и злокачественные), полипозом.

13. ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА.

Основная цель терапии — достижение контроля над болезнью.

Комплекс терапевтических мероприятий включает:

- ограничение контакта с патогенетически значимыми аллергенами;
- лекарственную терапию;
- аллерген-специфическую иммунотерапию;
- обучение.

13.1. ЭЛИМИНАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Элиминация (удаление) причинно-значимых аллергенов относится к этиопатогенетическим методам лечения АР.

Полностью избежать контакта с аллергенами, встречающимися на открытом воздухе, в частности, с пыльцой, невозможно. Но даже частичное исключение контакта с причинным аллергеном облегчает симптомы АР, снижая активность болезни и потребность в фармакотерапии. Однако, все элиминационные мероприятия должны иметь персонифицированный характер, их проведение рентабельно и эффективно только в случае тщательного предварительного аллергологического обследования (включая анамнез для оценки клинической значимости, кожное тестирование и/или определение титра специфических IgE).

13.2. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА.

Большинство фармакологических препаратов при АР используются как перорально, так и интраназально.

Преимущества интраназального применения лекарственных средств у детей и подростков с АР:

- высокие концентрации препаратов поступают непосредственно в орган мишень, что позволяет избежать системных эффектов или свести их к минимуму;
- некоторые препараты (например, кромоны) можно назначать только интраназально, так как они плохо всасываются после приема внутрь;
- некоторые препараты вызывают выраженные системные эффекты при пероральном применении (например, кортикостероиды и производные атропина);
- при интраназальном применении действие обычно начинается быстрее, чем при приеме внутрь (например, сосудосуживающие средства и, возможно, антигистаминные препараты).

Пациентов следует информировать о преимуществах местной терапии, что может способствовать увеличению приверженности к лечению.

13.3. АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

13.3.1 Антигистаминные препараты 1-го поколения обладают неблагоприятным терапевтическим профилем, имеют выраженные седативный и антихолинергический побочные эффекты. Препараты данной группы нарушают когнитивные функции: концентрацию внимания, память и способность к обучению. Учитывая отсутствие зарегистрированных к применению антигистаминных препаратов второго поколения, детям в возрасте до 6 мес кратким курсом может быть назначен диметинден (режим дозирования пациентам от 1 мес. до 1 года по 3–10 капель на прием 3 раза в сутки).

13.3.2 Антигистаминные препараты 2-го поколения рекомендуются как базовая терапия АР вне зависимости от степени тяжести (как регулярным курсом, так и по потребности). Антигистаминные лекарственные средства второго поколения как для перорального, так и для интраназального введения эффективны при АР. Пероральные препараты отличаются лучшей переносимостью, в то время как интраназальные характеризуются более быстрым наступлением эффекта. Антигистаминные препараты системного действия предотвращают и уменьшают такие симптомы АР, как зуд, чихание, ринорея, но менее эффективны в отношении назальной обструкции. Возможность развития тахифилаксии при приеме антигистаминных препаратов второго поколения отсутствует. Однако, у некоторых детей системные антигистаминные препараты второго поколения также могут оказывать легкий седативный эффект.

Дезлоратадин применяют у детей с 6 мес до 1 года по 1 мг (2 мл сиропа), с 1 года до 5 лет по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки в форме сиропа, старше 12 лет — 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки.

Левоцетиризин применяют детям старше 6 лет — в суточной дозе 5 мг, детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг/сут в форме капель.

Лоратадин применяют у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела более 30 кг — по 10 мг 1 раз в сутки.

Рупатадина фумарат применяют у детей старше 12 лет рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз/сут.

Фексофенадин применяют у детей 6–12 лет по 30 мг 2 раз в сутки, старше 12 лет — 120–180 мг 1 раз в сутки.

Цетиризин применяют детям в возрасте от 6 до 12 мес. по 2,5 мг 1 раз в день, детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 1 раз в день в виде капель, детям старше 6 лет — по 10 мг однократно или по 5 мг 2 раза в день.

13.3.3 Интраназальные антигистаминные препараты рекомендуются при лечении как интермиттирующего, так и персистирующего АР у детей.

Препараты данной фармакологической группы характеризуются более быстрым по сравнению с системными антигистаминными препаратами началом действия

Азеластин применяют у детей старше 6 лет в форме назального спрея по 1 ингаляции 2 раза в день.

Левокабастин назначается детям старше 6 лет — по 2 ингаляции в каждый носовой ход во время вдоха 2 раза в сутки (максимально — 4 раза в сутки).

13.4. ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ.

Это самые эффективные средства лечения АР. При интраназальном их применении в слизистой оболочке носа создается высокая концентрация лекарственного вещества, а риск развития системных нежелательных эффектов минимальный по сравнению с пероральным применением кортикостероидов.

Назальные кортикостероиды хорошо переносятся. Современные препараты для применения один раз в день (в частности, мометазон, флутиказона пропионат, флутиказона фуроат) являются предпочтительными, так как, обладая более низкой системной биодоступностью (0,5 %), в отличие от беклометазона (33 %), не снижают скорость роста .

Продолжительность применения ИНГКС колеблется от 1–2 месяцев при интермиттирующем АР и до 10–12 месяцев при персистирующем течении. Иногда в случаях тяжелого сезонного АР может быть рекомендован профилактический прием ИНГКС за 2 недели до начала периода пыления

Беклометазон разрешен к применению с 6 лет, назначают по 1 распылению (50 мкг) в каждую ноздрю 2-4 раза в день (максимальная доза 200 мкг/сут для детей 6-12 лет и 400 мкг/сут для детей старше 12 лет).

Мометазона фуроат применяют у детей с 2-летнего возраста, назначают детям 2–11 лет по 1 ингаляции (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сут, с 12 лет и взрослым — по 2 ингаляции в каждую ноздрю 1 раз в сут.

Флутиказона фуроат назначают детям с 2-летнего возраста по 1 распылению (27,5 мкг флутиказона фуроата в одном распылении) в каждую ноздрю 1 раз в сут (55 мкг/сут). При отсутствии желаемого эффекта при дозе 1 распыление в каждую ноздрю 1 раз в сут возможно повышение дозы до 2 распылений в каждую ноздрю 1 раз в сут (максимальная суточная доза — 110 мкг). При достижении адекватного контроля симптомов рекомендуется снизить дозу до 1 распыления в каждую ноздрю 1 раз в сут.

Флутиказона пропионат разрешен к применению у детей с 4 лет, назначают детям 4–11 лет по 1 впрыскиванию (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в день, подросткам с 12 лет — по 2 впрыскивания (100 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сут.

Для профилактики побочных эффектов (кашель, охриплость голоса) ИНГКС впрыскивают на латеральную стенку носа параллельно с солевыми

растворами или сосудосуживающими средствами, содержащими дексапантенол.

13.5. СИСТЕМНЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ.

Системные кортикостероиды рекомендуется применять только в случаях крайней необходимости при тяжелом персистирующем течении при недостаточном эффекте стандартной терапии. Учитывая высокий риск развития системных побочных эффектов, применение данной группы препаратов для лечения АР у детей весьма ограничено. Детям школьного возраста при тяжелом течении АР может быть назначен лишь короткий курс преднизолона перорально по 10–15 мг в сутки; длительность приема 3-7 дней.

13.6. АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (АЛТР)

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов рекомендованы и эффективны как при интермиттирующем течении, так и при персистенции АР.

Среди модификаторов лейкотриена у детей используется монтелукаст. При сопутствующей бронхиальной астме включение в схему терапии монтелукаста позволяет, не увеличивая нагрузку ГКС, эффективно контролировать симптомы АР.

У детей в возрасте 2-6 лет используется таблетированная форма в дозировке 4 мг 1 раз сут, от 6 до 14 лет жевательные таблетки 5 мг 1 раз в сут, с 15 лет – 10 мг в сут.

13.7. ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ КРОМОНЫ.

Натрия кромогликат (кромоглициевая кислота, кромогексал, кромолин) — один из самых популярных препаратов в лечении аллергического риноконъюнктивита у детей, однако он менее эффективен, чем интраназальные кортикостероиды или антигистаминные средства. Следует отметить, что у детей этот препарат не вызывает побочных эффектов.

Кромоглициевая кислота зарегистрирована к применению у детей старше 5 лет с АР легкого течения в форме назального спрея по 1–2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день.

13.8. ДЕКОНГЕСТАНТЫ

Деконгестанты местного применения (нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин) рекомендуют при выраженной назальной обструкции коротким курсом (не более 3- 5 дней) и для обеспечения доставки других препаратов (интраназальных антигистаминных и кортикостероидных средств). Они не оказывают влияния на зуд и чихание.

Длительное (свыше 10 дней) использование топических сосудосуживающих препаратов вызывает выраженный отек в полости носа, назальную гиперреактивность, ремоделирование слизистой оболочки и развитие медикаментозного ринита.

Деконгестанты следует с осторожностью назначать детям младше 2-х лет, поскольку существующий интервал между терапевтической и токсической дозами в этой возрастной группе невелик.

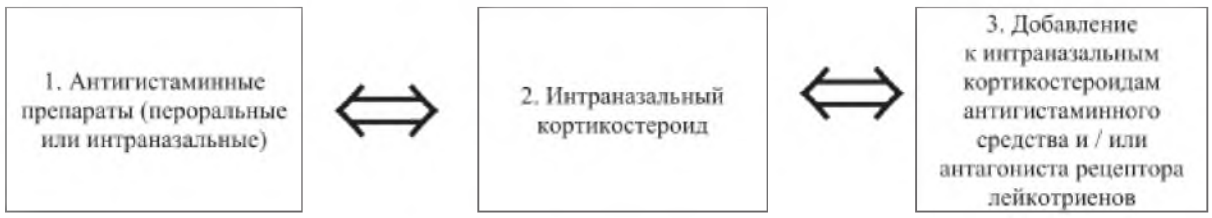
14. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Предложено несколько алгоритмов лечения АР с учетом его классификации. Большинство рекомендаций в целом согласуются друг с другом и обычно предполагают ступенчатую схему лечения в зависимости от тяжести заболевания. 1, 2, 3 - это ступени терапии, зависящие от тяжести АР. Фармакотерапию АР начинают с назначения пероральных или назальных антигистаминных препаратов (1 ступень). При неэффективности лечения используются интраназальные кортикостероиды (2 ступень). На 3 ступени к интраназальным кортикостероидам добавляются антигистаминные препараты и / или антагонисты рецепторов лейкотриенов. Если в течение 1–2 недель не наступает эффекта, то следует пересмотреть диагноз. Если у ребенка младше 2-х лет нет эффекта от приема антигистаминного средства, необходимо пересмотреть диагноз.



Allergy, 2013, Volume 68, Issue 9, Pages 1102-16

Усиление фармакотерапии при недостаточном результате



Уменьшение терапии при хорошем результате

Терапия аллергического ринита с учетом тяжести болезни

<table>
<tr><td colspan="4">иммунотерапия</td></tr>
<tr><td colspan="4">контроль окружающей среды</td></tr>
<tr><td colspan="4">ступени терапии</td></tr>
<tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4 только специалист</td></tr>
<tr><td>один из:
-антигистамины
оральные
-антигистамины
интраназальные
-кромоглин/недокромил
интраназально
- АЛР</td><td>один из:
-КС интраназально
-антигистамины
оральные
-антигистамины
интраназальные
-кромоглин/недокромил интраназально
- АЛР</td><td>комбинация и/н КС
с одни или более из:
-антигистамины
оральные
-антигистамины
интраназальные
- АЛР</td><td>рассмотреть омализумаб (нет доказательств)

рассмотреть хирургическое лечение конкурентной патологии</td></tr>
<tr><td colspan="4">неотложная помощь</td></tr>
<tr><td colspan="3">деконгкстанты ((орально/интраназально)
антихолинергики интраназально</td><td>кортикостроиды орально</td></tr>
<tr><td colspan="4">пересмотреть диагноз или коморбидные состояния или анатомические аномалии перед переxoом на следующую ступень</td></tr>
</table>

15. АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (АСИТ) ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.

АСИТ - один из основных методов патогенетического лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, приводящий к снижению чувствительности организма к причинно-значимому аллергену путем введения возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного больного.

АСИТ должна проводиться специалистом аллергологом детским. Лечение проводится только в специализированных аллергологических кабинетах амбулаторно-поликлинических учреждений и аллергологических отделениях стационаров. Длительность терапии, как правило, 3–5 лет.

Подбор препарата и пути введения осуществляется специалистом индивидуально, учитывая наличие показаний и противопоказаний к АСИТ, индивидуальной сенсибилизации пациента, характерологических особенностей и предпочтений пациента.

АСИТ проводят подкожным (инъекционным) или сублингвальным методом. Сублингвальная АСИТ более предпочтительна для детей, безболезненна, удобна с позиции пути введения и имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с подкожным методом. Премедикация

антигистаминными препаратами и АЛТР может снизить распространённость и выраженность нежелательных эффектов АСИТ.

16. ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ.

Аллергический ринит не является заболеванием, изначально требующим хирургического лечения.

17. ПРОФИЛАКТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Выделяют три уровня профилактики аллергического ринита.

Первичная профилактика проводится с целью предупреждения развития аллергических заболеваний среди детей из группы риска.

Вторичная профилактика направлена на оздоровление детей с ранними проявлениями заболевания.

Третичная профилактика относится к пациентам с аллергической патологией для снижения числа обострений и предотвращения рецидивов болезни.

18. ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ.

При соблюдении рекомендаций и профилактических мероприятий – благоприятный .

19. Индикаторы качества оказания медицинской помощи детям с аллергическим ринитом

№ пп	Индикатор	Пороговое значение	Методика измерения (вычисления)	Фактор влияния
1.	Наличие диспансерной группы по АР на обслуживаемой территории	Наличие списков больных	Проверка наличия	Добросовестное отношение к работе
2.	Правильная оценка симптомов и формулировка диагноза	95%	По формуле расчета процентов	Медицинская грамотность
3.	Выполнено определение причинно-значимых аллергенов (если не проводилось в период предыдущих 12 мес) по результатам кожного тестирования	95%	По формуле расчета процентов	Диагностика согласно протоколам

	или специфических IgE антител			
4.	Выполнено назначение в случае легкого течения аллергического ринита курса антигистаминного препарата (системного или местного; приоритет средствам 2-го поколения) либо антагониста лейкотриеновых рецепторов (АЛТР);	95%	По формуле расчета процентов	Медицинская грамотность
5.	Выполнено назначение в случае среднетяжелого / тяжелого течения аллергического ринита курса интраназальных глюкокртикостероидов (ИнГКС) либо сочетание ИнГКС с антигистаминным препаратом / АЛТР	95%	По формуле расчета процентов	Медицинская грамотность
6.	Диспансерные осмотры детей этой группы	95%	По формуле расчета процентов	Добросовестное отношение к работе

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. РАДАР. Аллергический ринит у детей. РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМ ПРИ ДЕТСКОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ .Научно-практическая программа. Москва 2015.

2. Клинические рекомендации. Аллергический ринит у детей. МКБ 10: J30.1/ J30.2/ J30.3/ J30.4 Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года) Профессиональные ассоциации: Союз педиатров России Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов.

3. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Мурадова О.И.,

Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей. Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (1).

4. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Аллергенспецифическая иммунотерапия: история, методы и новые возможности. Медицинский совет. 2013.

5. Global atlas of allergy. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.

6. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). Allergy. 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160.

7. Ant K., Pearce N., Anderson H.R., Ellwood P., Montefort S., Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhino-conjunctivitis in children. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood ISAAC Phase Three. Allergy. 2009; 64: 123-148.

8. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R., Jacobsen L., Malling H.J., Mosges R., Papadopoulos N.G., Rak S., Rodriguez del Rio P., Valovirta E., Wahn U., Calderon M.A. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy. 2014; 69: 854-867.

Министр О.Н. Долгошапко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
13.12.2019 протокол № 15

УТВЕРЖДЕН
Приказом Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
23.01.2020 № 121

УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ «ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ У ДЕТЕЙ»

Перечень сокращений:

АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
АТ- III	Антитромбин - III
БШГ	Болезнь Шенлейн-Геноха
IgG, M, A	Иммуноглобулины G, M, A
EULAR	Европейская лига против ревматизма
ГВ	Геморрагический васкулит
ГК	Глюкокортикостероиды
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
КТ	Компьютерная томография
МНО	Международное нормализованное отношение
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
АСЛО	Антистрептолизин - О
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	Электрокардиография

I. ПАСПОРТНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Название унифицированного клинического протокола: «ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ У ДЕТЕЙ»

1.2. Диагноз. Коды МКБ-10: D.69.0. Аллергическая пурпура.

1.3. Цель протокола: установление единых требований к порядку диагностики и лечения пациентов детского возраста с геморрагическим васкулитом.

1.4. Протокол предназначен для применения в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. Разработан для врачей-кардиоревматологов детских, врачей-педиатров, врачей общей практики-семейных

врачей.

1.5. Дата разработки протокола: март 2019 года.

1.6. Дата следующего пересмотра: март 2022 года.

1.7. Список разработчиков протокола:

№ п/п	Ф.И.О	Должность	Место работы	Примечание
1.	Прохоров Евгений Викторович	Зав. кафедрой педиатрии № 1	ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра педиатрии № 1	Докт. мед. наук, профессор
2.	Челпан Людмила Леонидовна	Доцент кафедры педиатрии № 1	ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра педиатрии № 1	Врач – кардиоревматолог детский высшей категории, к.мед.н., доцент
3.	Панова Надежда Викторовна	Зав. нефрологи-ческим отделением	Республиканская детская клиническая больница МЗ ДНР	Врач – кардиоревматолог детский высшей категории, врач - детский нефролог высшей категории
4.	Кренида Оксана Алексеевна	Зам. главного врача	Республиканская детская клиническая больница МЗ ДНР	Врач – кардиоревматолог детский высшей категории

Согласовано рабочей группой по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю «Педиатрия»:

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Место работы
1.	Лянник Виктория Александровна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, председатель Рабочей группы
2.	Мишук Светлана Олеговна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, заместитель председателя Рабочей группы
3.	Лиховид Елена Александровна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист

		МЗ ДНР по вопросам детской инвалидности и амбулаторно-поликлинической помощи детям
4.	Кучеренко Нина Петровна	Заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
5.	Бобровицкая Антонина Ивановна	Профессор кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, доктор медицинских наук
6.	Медведева Виктория Валерьевна	Доцент кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по инфекционным болезням педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
7.	Линчевский Георгий Леонидович	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
8.	Головко Ольга Кузьминична	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
9.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии № 1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гастроэнтерологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
10.	Челпан Людмила Леонидовна	Доцент кафедры педиатрии №1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиоревматологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
11.	Бессонов Дмитрий Анатольевич	Заместитель генерального директора по неонатологии ДРЦОМиД МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неонатологии
12.	Москаленко Марина Анатольевна	Врач-невролог неврологического отделения Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
13.	Москаленко Сергей Валентинович	Доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
14.	Пшеничная Елена Владимировна	Заведующий кафедрой педиатрии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
15.	Конов Владислав Геннадьевич	Заведующий отделением детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиохирургии педиатрического профиля
16.	Прохорова Людмила Михайловна	Заведующий отделением неврологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неврологии педиатрического профиля
17.	Садеков Игорь Андреевич	Заведующий неврологическим отделением Детского клинического центра г. Макеевки
18.	Андреев Павел Владимирович	Доцент кафедры отоларингологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
19.	Федоренко Андрей Евгеньевич	Заведующий отделением отоларингологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по отоларингологии педиатрического профиля
20.	Легкая Наталья Михайловна	Врач-нефролог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
21.	Панова Надежда Ивановна	Заведующий нефрологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный

		республиканский специалист МЗ ДНР по нефрологии педиатрического профиля
22.	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующий отделением пульмонологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по пульмонологии педиатрического профиля
23.	Марков Сергей Евгеньевич	Главный врач Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
24.	Бухтияров Эдуард Вальтерович	Заведующий детским отделением КУ «ЦГКБ № 3 г. Донецка»
25.	Зиборова Юлия Владимировна	Врач-аллерголог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по аллергологии педиатрического профиля
26.	Хилинская Инна Викторовна	Врач-инфекционист Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
27.	Котлубей Галина Владимировна	Заведующий отделением детской офтальмологии КУ «ЦГКБ № 20 г. Донецка», внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по офтальмологии педиатрического профиля
28.	Власова Наталья Анатольевна	Заведующий детским отделением Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по психиатрии педиатрического профиля
29.	Чурилина Алла Константиновна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам первичной и реабилитационной помощи детям
30.	Мухлынина Наталья Евгеньевна	Врач-статистик Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по координации работы с детьми-сиротами и детьми, оставленными без родительского попечения
31.	Юлдашева Светлана Александровна	И.о. заведующего отделением детской онкогематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гематологии педиатрического профиля
32.	Мустафин Тимур Ахатиевич	Заведующий отделением новорожденных ДоКТМО МЗ ДНР
33.	Стрюковская Елена Анатольевна	Заведующий отделением неонатального наблюдения и лечения новорожденных ДРЦОМиД МЗ ДНР
34.	Дутова Елена Валериевна	Заведующий отделением новорожденных КУ «ЦКГБ № 6 г. Донецка»
35.	Навроцкая Ольга Евгеньевна	Врач неонатологического отделения КУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка», главный внештатный неонатолог управления здравоохранения администрации г. Донецка
36.	Волчкова Людмила Николаевна	Заместитель главного врача по лечебной работе Детского клинического центра г. Макеевки
37.	Егорова Татьяна Алексеевна	Внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по эндокринологии педиатрического профиля
38.	Кривущев Борис Исаевич	Заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького МЗ ДНР
39.	Данилюк Тамара Александровна	Заведующий детского центра реабилитации детей с нарушением слуха и речи, внештатный республиканский специалист по

		сурдологии педиатрического профиля МЗ ДНР
40.	Налетов Андрей Васильевич	Заведующий кафедрой педиатрии № 2,доцент, доктор медицинских наук

II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Геморрагический васкулит (синонимы: болезнь Шенлейн–Геноха, анафилактоидная пурпура, аллергическая пурпура, геморрагическая пурпура Геноха, капилляротоксикоз*)* – васкулит, характеризующийся нетромбоцитопенической пурпурой с преимущественной локализацией на нижних конечностях и отложением IgA-депозитов в мелких сосудах (капилляры, венулы, артериолы). Типично вовлечение кожи, кишечника и клубочков почек; нередко сочетается с артралгиями или артритом.

III. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота заболевания составляет 23–25 на 10 тыс. населения. Заболевают чаще мальчики в возрасте 4–12 лет.

IV. ЭТИОЛОГИЯ

Причины возникновения болезни остаются невыясненными.

V. ПАТОГЕНЕЗ

Геморрагический васкулит – это гиперергическая сосудистая реакция на различные факторы, чаще – инфекционные (стрептококк и другие бактерии, вирусы). В ряде случаев развитию болезни предшествуют вакцинация, воздействие пищевых и лекарственных аллергенов, укус насекомого, травма, охлаждение и т.д. Не исключена роль наследственных факторов. ГВ относится к классическим иммунокомплексным заболеваниям. В основе патогенеза ГВ лежит генерализованное иммунокомплексное повреждение сосудов микроциркуляторного русла с отложением гранулярных IgA-депозитов и последующей активацией системы комплемента, гемостаза. В результате ухудшаются реологические свойства крови, усиливается агрегация тромбоцитов и эритроцитов, развивается гиперкоагуляция. В сосудистой стенке возникают асептическое воспаление, деструкция, тромбоз микрососудов, разрыв капилляров, что сопровождается геморрагическим синдромом, приводя к появлению клинических симптомов ГВ.

В результате реализации патогенетических механизмов при БШГ возникают следующие эффекты:

- увеличение проницаемости сосудистой стенки
- гиперкоагуляция
- ухудшение реологических свойств крови
- истощение антикоагулянтного звена
- стресс, обусловленный действием свободных радикалов
- ишемия тканей.

VI. КЛАССИФИКАЦИЯ

Утвержденной классификации нет. В рабочих классификациях ГВ, которые

предложены и используются в клинической практике, определение клинических форм базируется на учете комбинации клинических симптомов, наличие которых отображено в ее названии, или на основе выделения ведущего клинического синдрома.

1. Клинические формы (синдромы):
   Кожная (простая) - purpura simplex
   Ревматоидная (суставная) - _purpura reumatica
   Абдоминальная - purpura abdominalis
   Молниеносная -_purpura fulminans
2. Варианты течения:
   острое (до 2 мес.)
   затяжное (до 6 мес.)
   рецидивирующее (более 6 мес.)
3. Степени активности:
   I степень (легкая)
   II степень (средней тяжести)
   III степень (тяжелая)
4. Осложнения:
   вторичный гломерулонефрит
   инвагинация
   желудочно-кишечное кровотечение
   кишечная непроходимость
   перфорация кишечника с развитием перитонита
   острая постгеморрагическая анемия
   кровоизлияния в головной мозг и другие жизненно важные органы
   ХПН

VII. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Начало острое. Температура тела субфебрильная, реже – фебрильная.

Поражение кожи

Кожный геморрагический синдром васкулитно-пурпурного типа - облигатный симптом, является основой диагностики заболевания. Сыпь возникает у 100% больных, обычно – в начале болезни, реже – вслед за абдоминальным или суставным синдромом. Обильная (в тяжелых случаях – сливная) сыпь локализуется преимущественно на коже разгибательных поверхностей нижних конечностей, ягодицах, вокруг крупных суставов, реже – на коже верхних конечностей, туловища, лица. По характеру сыпь мелкопятнистая или пятнисто-папулезная, геморрагическая, симметричная, как правило, сочетается с ангионевротическими отеками. Геморрагические элементы появляются волнообразно, оставляют после себя пигментацию, проходят бесследно.

Поражение суставов

Наблюдается у 60–80% больных. Проявляется артралгиями, обратимым артритом преимущественно крупных суставов (коленных, голеностопных). Отмечаются болезненность, отек суставов и нарушение функции. Сохраняется от нескольких часов до нескольких дней.

Поражение ЖКТ

Возникает у 60–68% больных и обусловлено отеком и геморрагиями в стенку кишки, брыжейку или брюшину. Боли в животе могут предшествовать кожному синдрому на 1-14 дней у 43% пациентов. Проявляется умеренными или сильными схваткообразными болями в животе. Болевые приступы могут повторяться многократно в течение дня и сопровождаться тошнотой, рвотой, жидким стулом с примесью крови. Могут развиться аппендицит, холецистит, панкреатит, желудочно-кишечное кровотечение, язвы, инфаркты кишки, перфорация.

Поражение почек

Наблюдается у 25–60% больных. У 73% больных в течение первых 4 недель, у 97% – в течение 3-х месяцев после дебюта заболевания. В большинстве случаев протекает бессимптомно, что является основанием для проведения обследования в течение 6 месяцев после последнего эпизода кожного синдрома или других проявлений ГВ. Микрогематурия без протеинурии, как правило, протекает доброкачественно. Нарастающая протеинурия, развитие нефротического синдрома и/или почечной недостаточности отражают тяжелое течение заболевания. У 20% пациентов с нефротическим и нефритическим синдромом развивается терминальная почечная недостаточность; у 44-50% – артериальная гипертензия или хроническая почечная болезнь.

Гистологически нефрит идентичен IgA-нефропатии и включает фокальный сегментарный пролиферативный гломерулонефрит и быстро прогрессирующий серповидный гломерулонефрит.

VIII.ТЕЧЕНИЕ

Течение ГВ чаще острое, с выздоровлением в течение 2 месяцев от начала болезни, но может быть затяжным, рецидивирующим на протяжении 6 месяцев; редко длится в течение 1 года и более. Хроническое течение свойственно вариантам с нефритом Шенлейна–Геноха или с изолированным непрерывно рецидивирующим кожным геморрагическим синдромом.

IX. ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования диагностического значения не имеют**.**

Клинический анализ крови: умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом, эозинофилией, тромбоцитоз.

Биохимические и иммунологические исследования крови: повышение концентрации СРБ, IgA. Определяют следующие показатели: общий билирубин, АЛТ, АСТ, амилаза, общий белок, белковые фракции, IgA, IgG, IgM, IgE, мочевина, креатинин, остаточный азот, глюкоза, С3 фракция комплемента; титр АСЛО.

Коагуляционный гемостаз: сокращение времени свертывания по Ли – Уайту, активированного частичного тромбопластинового времени; гиперфибриногенемия; сокращение времени рекальцификации плазмы, гепаринового времени, повышение толерантности плазмы к гепарину, снижение уровня АТ- III, МНО.

Клинический анализ мочи: при наличии нефрита – транзиторные изменения мочевого осадка (микро– или макрогематурия, протеинурия).

Анализ мочи по Нечипоренко.

Определение белка в суточном количестве мочи.

Функциональные почечные пробы (по Зимницкому, Реберга).

Исследование кала на скрытую кровь: положительная реакция Грегерсена

Биопсия кожи: фибриноидный некроз сосудистой стенки и периваскулярная инфильтрация нейтрофилами с их распадом и образованием лейкоцитарного детрита. Фиксация в сосудистой стенке IgA-содержащих иммунных комплексов, обнаруживаемых при иммуногистохимическом исследовании. Проводится в сложных диагностических случаях.

Биопсия почек: мезангиопролиферативный гломерулонефрит, нефрит с различной интенсивностью формирования «полулуний». Иммуногистохимическое исследование выявляет гранулярные депозиты IgA, реже – IgG, С3-компонента комплемента, фибрина.

Инструментальные исследования

УЗИ органов брюшной полости, почек: изменение эхогенности паренхиматозных органов, нарушение кровотока; отек кишечной стенки, гематома, дилатация различных отделов кишечника; жидкость в брюшной полости; гепато- и спленомегалия, увеличение размеров поджелудочной железы и почек.

ЭГДС: эритема, отек, петехии, язвы, узелковые изменения, гематомоподобные протрузии в разных отделах ЖКТ небольших размеров (< 1 см2) – поверхностные и множественные.

Колоноскопия: язвы размером 1–2 см^2 с преимущественной локализацией в подвздошной и прямой кишке.

Диагноз болезни Шенлейна–Геноха устанавливают на основании критериев Европейской лиги против ревматизма (EULAR), Международной педиатрической ревматологической организации по клиническим исследованиям (PRINTO) и Европейского общества детских ревматологов (PreS) 2010 г. (табл.1).

Таблица 1 - Диагностические критерии болезни Шенлейна–Геноха (EULAR/PRINTO/PReS, 2010).

Критерии	Определение
Обязательные	
Пурпура	Пальпируемая пурпура или петехии, локализованные преимущественно на нижних конечностях и не сопровождающиеся тромбоцитопенией
Дополнительные	
1. Боли в животе	Диффузная абдоминальная боль по типу колики с острым дебютом, подтвержденная документально и физикальным обследованием; желудочно-кишечные кровотечения
2. Патоморфология	Типичный лейкоцитокластический васкулит с преимущественным отложением IgA или

	пролиферативный гломерулонефрит с IgA-депозитами
3. Артрит/артралгии	Острый дебют артрита с припухлостью, болью, нарушением функции в суставе. Острый приступ артралгии без припухлости и нарушения функции
4. Поражение почек	Протеинурия > 0,3 г/сут или альбумин/креатинин > 30 ммоль/мг в утренней порции мочи. Гематурия или число эритроцитов > 5 клеток в поле зрения
Диагноз болезни Шенлейна– Геноха устанавливают при наличии как минимум 1 обязательного и 1 дополнительного критерия	

X. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Проводят со следующими заболеваниями: менингококкцемия, тромбоцитопеническая пурпура, лимфопролиферативные заболевания, лейкоз, опухоли, системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, хронический гепатит с внекишечными проявлениями, острый или хронический гломерулонефрит, IgA-нефропатия.

XI. ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

Пример №1. Геморрагический васкулит, ревматоидная форма, средняя степень активности, острое течение.

Пример №2. Геморрагический васкулит, абдоминальная форма, тяжелая степень активности, острое течение. Вторичный гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом без нарушения функции почек.

XII. ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Режим. В острый период болезни (3-4 недели) - постельный режим до стойкого исчезновения геморрагических высыпаний; через 5-7 дней после последних высыпаний режим постепенно расширяется. При нарушении постельного режима возможны повторные высыпания, объясняемые как «ортостатическая пурпура». Возобновление геморрагических высыпаний требует возврата к постельному режиму.

Диета. Неспецифическая элиминационная (гипоаллергенная) диета: исключаются экстрактивные вещества, яйцо, шоколад, какао, кофе, цитрусовые, клубника, земляника, красные яблоки, цельное молоко, сдоба, продукты промышленного консервирования, а также индивидуально непереносимые пищевые продукты. При абдоминальном синдроме показана механически, термически обработанная пища (модификация диеты № 1)

Медикаментозное лечение

Антикоагулянты прямого действия.

Применяют нефракционированный гепарин в дозе 150–600 ЕД/кг/сут под

контролем АЧТВ. Это могут быть в/в инфузии 4 раза в день, сочетание в/в и п/к инъекций или только п/к введения вдоль прямых мышц живота 4 раза в день. Длительность и доза гепаринотерапии зависят от формы и тяжести заболевания, от клинического ответа на проводимую терапию, от показателей свертывающей системы крови. Подбор дозы для каждого ребенка проводится строго индивидуально, начиная со стартовой дозы с постепенным ступенчатым повышением ее до лечебной. Эффект достаточности дозы гепарина должен проявляться в положительной клинической динамике, сдвиге в сторону умеренной гипокоагуляции (до 10–15 мин по Ли–Уайту) или удлинением АЧТВ (АПТВ) в 1,5–2 раза по сравнению с исходным. Перед назначением гепарина следует провести контроль уровня антитромбина III и при его снижении к лечению добавить трансфузию свежезамороженной плазмы 10 – 15 мл/кг в сутки 2 раза в неделю. Отмена гепарина должна быть постепенной, за счет снижения дозы, а не уменьшения числа инъекций.

При простой форме гепарин назначают в дозе 150-250 ЕД/кг/сут в течение 10 дней с последующим постепенным снижением дозы в течение 3-4 дней. При абдоминальной форме доза гепаринаот 250 до 600 ЕД/кг/сутки, средний курс лечения 23 дня, отмена за 8-10 дней.

Возможно использование низкомолекулярных гепаринов (фраксипарин 100 МЕ/кг в 1–2 приема, в некоторых случаях доза увеличивается до 200 МЕ/кг, фрагмин, надропарин кальция и др.). Их преимущества – возможность однократного введения, меньшее количество осложнений.

Антиагреганты.

Дипиридамол в дозе 5 мг/кг/сут, разделенной на 2–3 приема в течение 4–8 нед. с постепенной отменой. Трентал (пентоксифиллин) 5–10 мг/кг 3 раза внутрь; тиклопедин (тиклид) 250 мг 2–3 раза в день. При тяжелом течении болезни возможно назначение двух препаратов.

Кортикостероидная терапия показана при молниеносной форме, при наличии буллезно-некротических форм кожной пурпуры, ангионевротических отеков, упорном абдоминальном синдроме, нефрите с нефротическим синдромом. Проводится в комбинации с антикоагулянтами и/ или дезагрегантами.

Преднизолон применяют per os в дозе 1,0–1,5 мг/кг/сут курсом от 6–7 до 21 дня.

Цитостатики при ГВ используются при быстро прогрессирующем течении нефрита, при неэффективности проводимой терапии ГК.

Применяют препараты 4-аминохинолинового ряда – хингамин (делагил) или гидроксихлорохин (плаквенил) в суточной дозе 5-8 мг/кг, однократно на ночь, курс лечения — от 6 до 12 мес. Требуется контроль анализа крови и органа зрения.

При высокой активности гломерулонефрита с признаками нарушения функции почек, с выраженными иммунологическими нарушениями возможно использование пульс-терапии метилпреднизолоном по 10–15 мг/кг в/в в течение 3 дней; циклофосфана 10–12 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели, затем 1 раз в месяц под контролем анализа крови.

Инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы, реосорбилакт и др.) используется для улучшения микроциркуляции, реологических свойств, нормализации объема циркулирующей крови (ОЦК) и снижения коагуляционного

потенциала крови. Применяют глюкозо-новокаиновую смесь в соотношении 2:1.

Энтеросорбенты (активированный уголь, смекта, атоксил, полифепан, энтеросгель и др.) назначаются с целью связывания биологически активных веществ и токсинов в просвете кишечника, длительность лечения составляет при остром течении заболевания 5-10 дней. Циклы энтеросорбции могут быть повторными при волнообразном и рецидивирующем течении ГВ.

Антибактериальные препараты назначаются при сопутствующей инфекции или эмпирически в зависимости от предполагаемого этиологического фактора или на основании результатов микробиологического и/или серологического исследования.

Антигистаминные препараты при наличии отягощенного аллергоанамнеза или аллергена в качестве этиологического агента в средне-терапевтических возрастных дозировках от 7до 14 дней.

Мембраностабилизаторы угнетают свободнорадикальные реакции, а также активируют синтез факторов неспецифической защиты. Витамин Е — 5-10 мг/кг/сут, ретинол — 1,5-2 мг/кг/сут, димефосфон — 50-75 мг/кг/сут. Длительность терапии — 1 мес., при необходимости возможны повторные курсы.

Симптоматическое лечение:

- лечение хронических очагов инфекции (кариес зубов, воспаление лимфоидной ткани глотки и др.);
- антацидные препараты - алгелдрат +магния гидроксид;
- спазмолитики, анальгетики – при выраженном абдоминальном синдроме;
- нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, напроксен, нимесулид и др.) - при выраженном суставном синдроме.

Плазмаферез может быть эффективен при торпидности клинических проявлений болезни к базисной терапии, при быстропрогрессирующем нефрите и невозможности использования гемодиализа.

XIII. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Медицинская помощь оказывается в детском отделении медицинской организации, где предусмотрено наличие:

- отделения анестезиологии и реаниматологии или блока (палаты) реанимации и интенсивной терапии;
- эндоскопического отделения.

Продолжительность лечения пациента в стационаре – 14- 30 дней.

Диспансерное наблюдение:

- наблюдение врача-педиатра, в течение 2-х лет по достижении стойкой ремиссии или у врача-нефролога при наличии капилляротоксического нефрита. Осмотр врачом-педиатром 1 раз в месяц на 1-м году наблюдения, затем – 1 раз в 3 месяца;
- общий и биохимический анализы крови контролируются 1 раз в 6 месяцев, при поражении почек – 1 раз в 3 месяца;
- анализ показателей гемостазиограммы осуществляется на 1-м году наблюдения 1 раз в 6 месяцев, при поражении почек - 1 раз в 3 месяца, затем 1 раз

в 6 месяцев;

– общий анализ мочи контролируется 1 раз в 3 месяца при отсутствии почечного синдрома; при поражении почек общий анализ мочи 1 раз в 2 недели;

– УЗИ почек, экскреторная урограмма – по показаниям;

– контроль ЭКГ 1 раз в год;

– серологическое исследование антител к гельминтам, вирусам 1 раз в год;

– осмотр смежными специалистами (стоматолог, отоларинголог, нефролог) проводится 1 раз в год.

Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе.

Занятия ЛФК в стадии ремиссии болезни со специалистом, знакомым с особенностями патологии.

Противопоказано:

– вакцинация;
– введение гамма-глобулина;
– инсоляция (пребывание на солнце);
– смена климата;
– переохлаждение (в том числе купание в водоемах);
– физические и психические травмы;
– контакты с домашними животными;
- лечение иммуномодуляторами.

XIV. ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика не разработана.

Вторичная профилактика включает комплекс мероприятий, направленных на предотвращение рецидивов заболевания:

- диспансерное наблюдение;

- длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;

- постоянный контроль безопасности проводимого лечения и при необходимости его коррекция;

- обеспечение охранительного режима (ограничение психоэмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой клинико-лабораторной ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);

- предохранение от инсоляции (использование солнцезащитных кремов, ношение одежды, максимально закрывающей кожу, головных уборов с полями, отказ от поездок в регионы с высоким уровнем инсоляции);

- исключение применения УФО;

- введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

XV. ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Выздоровление у 60–65% больных наступает через 2–6 мес.; возможно хроническое течение от нескольких месяцев до нескольких лет. Прогностически неблагоприятным является развитие вторичного гломерулонефрита, особенно с экстракапиллярными проявлениями и фокально-сегментарным гломерулонефритом, упорным, торпидным к терапии течением с исходом в ХПН. В случае развития гломерулонефрита ребенок нуждается в наблюдении у нефролога.

XVI. ИНДИКАТОРЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

№ п/п	Индикатор	Целевой уровень	Методика измерения (вычисления)	Фактор влияния
1.	Адекватное использование доступных современных методов лабораторного и инструментального обследования	100 %	По формуле расчета процентов	Соответствие протоколам
2.	Исследование гемостазиограммы	100%	По формуле расчета процентов	Соответствие протоколам
3.	Правильная оценка симптомов и формулировка диагноза	100%	По формуле расчета процентов	Соответствие протоколам
4.	Соответствие медикаментозной терапии унифицированному протоколу	100%	По формуле расчета процентов	Соответствие протоколам
5.	Наличие диспансерной группы детей с ГВ на обслуживаемой территории	Наличие списков больных	Проверка наличия	Добросовестное отношение к работе
6.	Диспансерные осмотры детей этой группы	95%	По формуле расчета процентов	Добросовестное отношение к работе

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Детская ревматология. *Атлас*. 2-е издание. Под ред.: Баранов А.А., Алексеева ЕИ. Москва: ПедиатрЪ 2015.

2. Лыскина Г.А. Системные васкулиты. В кн.: Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. Москва: Литтера, 2007.

3. Лыскина Г.А., Кикинская Е.Г., Зиновьева Г.А., Фролкова Е.В. Поражение почек при пурпуре Шенлейна–Геноха у детей // Педиатрия. — 2005; 5: 22–28.

4. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.А.Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 608.

6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Шенлейна-Геноха. - Москва, 2015.

5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis WorkGroup. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter* ., Suppl. 2012; 2: 139-274.

6. Park SJ, Suh J-S, Lee JH, et al. Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura and the implications for improving its diagnosis. Expert Rev Clin Immunol 2013;9:1223–38.

7. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, *et al. Textbook of pediatric rheumatology*. 2016.

8. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. Curr Opin Rheumatol 2013;25:171–8.

9. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010;69:798–806.

10. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. J Paediatr Child Health 2013;49:995– 1003.

11. Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. Pediatr Nephrol 2015;30:245–52.

12. Bérubé MD, Blais N, Lanthier S. Neurologic manifestations of Henoch-Schönlein purpura. Handb Clin Neurol 2014;120:1101–11.

13. Hoeger PH. Prognostic parameters in Henoch-Schönlein purpura. Br J Dermatol 2015;172:1191–2.

14. He X, Yu C, Zhao P, et al. The genetics of Henoch-Schönlein purpura: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int 2013;33:1387–95.

Министр О.Н. Долгошапко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
13.12.2019 протокол № 15

УТВЕРЖДЕН
Приказом Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
23.01.2020 № 121

УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ «ГЕМОФИЛИЯ У ДЕТЕЙ»

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

CVAD	Устройство центрального венозного доступа
DDAVP	Десмопрессин
FEIBA	Ингибитор обхода активности фактора VIII
FVIII	Фактор VIII свертывания крови
FIX	Фактора IX свертывания крови
IVR	Восстановление in vivo
rFVIIa	Рекомбинантный активированный FVII
АКПК	Активированные концентраты протромбинового комплекса
АСК	Ацетилсалициловая кислота
АКК	Аминокапроновая кислота
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
БЕ	Единица Бетезди
ВФГ	Всемирная федерация гемофилии
ИИТ	Индукция иммунной толерантности
КПК	Концентраты протромбинового комплекса
КТ	Компьютерная томография
МЕ	Международные единицы
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НПВС	Нестероидные противовоспалительные средства
ПНП	Пул нормальной плазмы
ПВ	Протромбиновое время
УЗД, УЗИ	Ультразвуковая диагностика, ультразвуковое исследование
ЦНС	Центральная нервная система
ЦОГ	Циклооксигеназа
ВК	Время кровотечения
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЭАКК	Эпсилон-аминокапроновая кислота

1. ПАСПОРТНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Название унифицированного клинического протокола.

Гемофилия у детей

1.2. Диагноз. Коды МКБ-10: D66, D67

1.3. Цель протокола: установление единых требований к порядку диагностики и лечения пациентов детского возраста с гемофилией.

1.4. Протокол предназначен для применения в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. Разработан для врачей специализированного отделения детской гематологии, врачей-педиатров, врачей общей практики-семейных врачей, организаторов здравоохранения.

1.5. Дата разработки протокола: сентябрь 2019 года.

1.6. Дата следующего пересмотра: сентябрь 2022 года.

1.7. Список разработчиков протокола:

№ п/п	ФИО	Должность	Место работы	Примечание
1.	Юлдашева Светлана Александровна	Зав. ООГД ИНВХ им. В.К.Гусака	ИНВХ им. В.К.Гусака	Врач –гематолог детский высшей категории, главный внештатный специалист по гематологии педиатрического профиля МЗ ДНР
2.	Семигина Ольга Михайловна	Врач-гематолог детский	ИНВХ им. В.К.Гусака	Врач –гематолог детский высшей категории
3.	Шевцова Евгения Игоревна	Врач-гематолог детский	ИНВХ им. В.К.Гусака	Врач –гематолог детский
4.	Марченко Екатерина Николаевна	Асс. кафедры педиатрии	Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ ДНР, Учебно-научный институт последипломного образования, кафедра педиатрии	Врач-гематолог детский высшей категории

Согласовано рабочей группой по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю «Педиатрия»:

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Место работы
1.	Лянник Виктория Александровна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, председатель Рабочей группы
2.	Мишук Светлана Олеговна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, заместитель председателя Рабочей группы
3.	Лиховид Елена Александровна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам детской инвалидности и амбулаторно-поликлинической помощи детям
4.	Кучеренко Нина Петровна	Заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
5.	Бобровицкая Антонина Ивановна	Профессор кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, доктор медицинских наук
6.	Медведева Виктория Валерьевна	Доцент кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по инфекционным болезням педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
7.	Линчевский Георгий Леонидович	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
8.	Головко Ольга Кузьминична	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
9.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии № 1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гастроэнтерологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
10.	Челпан Людмила Леонидовна	Доцент кафедры педиатрии №1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиоревматологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
11.	Бессонов Дмитрий Анатольевич	Заместитель генерального директора по неонатологии ДРЦОМиД МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неонатологии
12.	Москаленко Марина Анатольевна	Врач-невролог неврологического отделения Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
13.	Москаленко Сергей Валентинович	Доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
14.	Пшеничная Елена	Заведующий кафедрой педиатрии ФИПО ГОО ВПО

	Владимировна	ДонНМУ им. М. Горького
15.	Конов Владислав Геннадьевич	Заведующий отделением детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиохирургии педиатрического профиля
16.	Прохорова Людмила Михайловна	Заведующий отделением неврологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неврологии педиатрического профиля
17.	Садеков Игорь Андреевич	Заведующий неврологическим отделением Детского клинического центра г. Макеевки
18.	Андреев Павел Владимирович	Доцент кафедры отоларингологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
19.	Федоренко Андрей Евгеньевич	Заведующий отделением отоларингологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по отоларингологии педиатрического профиля
20.	Легкая Наталья Михайловна	Врач-нефролог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
21.	Панова Надежда Ивановна	Заведующий нефрологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по нефрологии педиатрического профиля
22.	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующий отделением пульмонологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по пульмонологии педиатрического профиля
23.	Марков Сергей Евгеньевич	Главный врач Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
24.	Бухтияров Эдуард Вальтерович	Заведующий детским отделением КУ «ЦГКБ № 3 г. Донецка»
25.	Зиборова Юлия Владимировна	Врач-аллерголог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по аллергологии педиатрического профиля
26.	Хилинская Инна Викторовна	Врач-инфекционист Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
27.	Котлубей Галина Владимировна	Заведующий отделением детской офтальмологии КУ «ЦГКБ № 20 г. Донецка», внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по офтальмологии педиатрического профиля
28.	Власова Наталья Анатольевна	Заведующий детским отделением Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по психиатрии педиатрического профиля
29.	Чурилина Алла Константиновна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам первичной и реабилитационной помощи детям

30.	Мухлынина Наталья Евгеньевна	Врач-статистик Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по координации работы с детьми-сиротами и детьми, оставленными без родительского попечения
31.	Юлдашева Светлана Александровна	И.о. заведующего отделением детской онкогематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гематологии педиатрического профиля
32.	Мустафин Тимур Ахатиевич	Заведующий отделением новорожденных ДоКТМО МЗ ДНР
33.	Стрюковская Елена Анатольевна	Заведующий отделением неонатального наблюдения и лечения новорожденных ДРЦОМиД МЗ ДНР
34.	Дутова Елена Валериевна	Заведующий отделением новорожденных КУ «ЦКГБ № 6 г. Донецка»
35.	Навроцкая Ольга Евгеньевна	Врач неонатологического отделения КУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка», главный внештатный неонатолог управления здравоохранения администрации г. Донецка
36.	Волчкова Людмила Николаевна	Заместитель главного врача по лечебной работе Детского клинического центра г. Макеевки
37.	Егорова Татьяна Алексеевна	Внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по эндокринологии педиатрического профиля
38.	Кривущев Борис Исаевич	Заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького МЗ ДНР
39.	Данилюк Тамара Александровна	Заведующий детского центра реабилитации детей с нарушением слуха и речи, внештатный республиканский специалист по сурдологии педиатрического профиля МЗ ДНР
40.	Налетов Андрей Васильевич	Заведующий кафедрой педиатрии № 2,доцент, доктор медицинских наук

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гемофилия является наследственным заболеванием, обусловленным дефицитом или молекулярными аномалиями одного из прокоагулянтов, участвующих в активации свертывания крови.

Выделяют:

- гемофилия А - дефицит фактора VIII (антигемофильный глобулин) свертывания крови (87-94% случаев);

- гемофилия В - дефицит фактора IX (фактор Кристмасса) свертывания крови (6-13% больных из общего числа больных гемофилией);

- гемофилия С - дефицит фактора XI (РТА-недостаточность или болезнь Розенталя) свертывания крови.

Гемофилия А и В наследуется по рецессивному сцепленному с Х-хромосомой типу, в связи с чем болеют только мужчины. Женщины, наследуя Х-хромосому от отца, больного гемофилией и одну Х-хромосому от здоровой матери, являются кондукторами гемофилии.

К гемофилии условно относят также генетически обусловленный дефицит фактора XI, выделяя ее как гемофилию С или болезнь Розенталя, которой болеют и мужчины, и женщины.

В зависимости от уровня дефицитного фактора выделяют:

- тяжелую форму заболевания - уровень фактора <1,0%;
- форму средней тяжести - уровень фактора 1 - 5,0%;
- легкую форму заболевания - уровень фактора 5-40,0%.

Некоторые авторы дополнительно выделяют еще «скрытую» форму с уровнем фактора 15-50%.

3. ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОФИЛИИ

Патогенез гемофилии А, В, С связан с участием факторов VIII, IX, XI во внутреннем механизме свертывания крови.

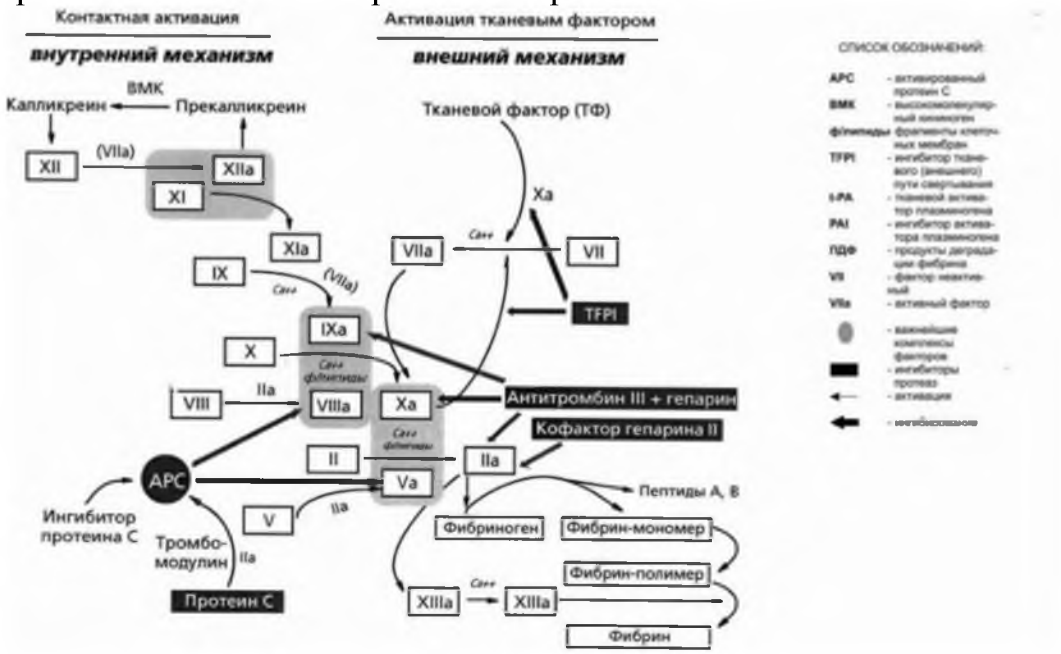


Рисунок 1 - Схема свертывания крови (по З.С.Баркагану, А.П. Момоту, 2001)

Из вышеупомянутой схемы можно сделать вывод о том, что факторы VIII, IX участвуют во внутреннем механизме формирования протромбиназной активности, в связи с чем в базисной коагулограмме, как скрининговом тесте, характерно изолированное удлинение АЧТВ.

Таблица 1 - Физиологическая характеристика факторов VIII, IX у здоровых людей

Цифровое обозначение	Наименование	Содержание в плазме, г/л	% активности в нормальной плазме	Период полужизни в крови, дни	Минимальный уровень, необходимый для гемостаза
VIII	Антигемофильный глобулин	0,01-0,02	70-150	0,5-0,7	20-35%
IX	Фактор Кристмаса	Около 0,005	70-130	1,0-1,3	20-30%

4. КЛИНИКА

Гемофилия, как правило, проявляется в детском возрасте повышенной кровоточивостью при незначительных травмах. Иногда заболевание проявляется в юношеском или взрослом возрасте (при легких формах гемофилии). При сборе анамнеза следует обратить внимание на наличие геморрагий у семьи больного. Для гемофилии характерен так называемый, «гематомный» тип кровоточивости - обильные и продолжительные кровотечения при порезах и травмах, кровоизлияния в суставы, возникновение межмышечных и внутримышечных гематом.

Течение заболевания характеризуется периодами повышенной кровоточивости, которые чередуются с промежутками относительной клинической ремиссии.

Одним из характерных проявлений гемофилии являются кровоизлияния в крупные суставы конечностей (чаще в коленные, реже - тазобедренные, локти, плечи). Часто кровоизлияния связаны с незначительной травмой, неадекватной к величине кровоизлияния.

В результате рецидивирующих острых гемартрозов развивается хронический геморрагически-деструктивный остеоартроз (сустав увеличивается в объеме, деформируется, подвижность его ограничена), что становится причиной инвалидизации.

Присущим гемофилии является также образование крупных подкожных, внутримышечных гематом, которые могут симулировать флегмону. Сжатия гематомой сосудов может обусловить некротизирование тканей, разрушение значительных участков костей и образование так называемых гемофилических псевдоопухолей. Тяжело протекают ретроперитонеальные гематомы, которые могут симулировать острый аппендицит. Субсерозные гематомы кишечника могут быть причиной частичной непроходимости, ингибировать стенку и прорываться в просвет кишечника. У 14-30% больных гемофилией наблюдаются длительные почечные кровотечения. Желудочно-кишечные кровотечения при гемофилии наблюдаются редко, в основном у больных с сопутствующей язвенной болезнью. Тяжелым осложнением гемофилии является кровоизлияние в головной или спинной мозг и их оболочки, которое возникает после травмы. Тяжесть кровоизлияния неадекватная травме, а клиника кровоизлияния проявляется через некоторое время после травмы (до суток).

Одним из характерных проявлений гемофилии являются длительные рецидивирующие кровотечения после травм и операций, порезов, причем значительное кровотечение может начаться через несколько часов после операции или травмы.

Таблица 2. Клинические проявления гемофилии в зависимости от уровня фактора свертывания

Тяжесть	**Уровень фактора свертывания**	**Эпизод кровотечения**
Тяжелая	<1 МЕ/мл (<0,01 МЕ/мл) или <1% нормы	Спонтанные кровоизлияния в суставы и мышцы, главным образом, в отсутствии гемостатической проблемы, которую можно определить
Умеренная	1-5 МЕ/мл (0,01-0,05 МЕ/мл) или 1-5% нормы	Иногда спонтанные кровотечения, длительные кровотечения при незначительной травме или хирургическом вмешательстве
Легкая	5-40 МЕ/мл (0,05-0,4 МЕ/мл) или 5-<40% нормы	Тяжелое кровотечение при серьезной травме или хирургическом вмешательстве. Спонтанные кровотечения встречаются редко.

Таблица 3. **Клиническая оценка состояния больного в зависимости от локализации кровотечения**

Серьезная	Суставы (гемартроз)
	Мышцы, особенно глубокие отделы (подвздошные, икры и предплечья)

Таблица 4. **Приблизительное количество кровотечений в различных локализациях**

Локализация кровотечения	**Приблизительная частота**
Гемартроз ▪ чаще в шарнирные суставы: локти, колени, лодыжки реже в многоосевые суставы: плечи, запястья, бедра	70-80%

	Слизистые оболочки в полости рта, десен, носа и мочеполовой системы	Мышцы	10-20%
Серьезная угрожающая жизни	Внутричерепная	Другие тяжелые кровотечения	5-10%
	Шея/горло		
	ЖКТ	ЦНС	<5%

5. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях крови и кроветворной системы. Выясняют:

-. наследственный анамнез относительно гемофилии;

- проведения терапии антигемофильными препаратами, ее дозировки, эффективность;

- при гемартрозах и кровоизлияниях устанавливается их давность, при каких обстоятельствах они возникли, наличие и интенсивность болевого синдрома в настоящее время.

Визуальное исследование при заболеваниях крови и кроветворной системы:

1. Осматривают кожные покровы и видимые слизистые. Обращают внимание на наличие гематом, гемартрозов, на симметричность суставов, их размеры, возможные деформации, объем движений в суставах.
2. Пальпация выполняется при гемартрозах и гематомах. Оценивают поверхность, плотность, наличие/отсутствие болезненности, наличие уплотнения или мышечного напряжения, местной гипертермии. При гематомах оценивают размер, консистенцию, наличие признаков сдавления окружающих органов и тканей.
3. Измерения объема движений в суставах выполняются при наличии изгибательно-разгибательных контрактур с помощью углометрии.
4. Рентгенография и компьютерная томография суставов выполняются при гемартрозах с целью определения органических изменений костных структур сустава, наличия или отсутствия жидкости в суставе.
5. УЗИ суставов выполняется при гемартрозе с целью определения объема крови, состояния синовиальной оболочки, признаков сдавления окружающих тканей.
6. Магнитно-резонансная томография суставов предназначается для определения степени поражения суставных поверхностей и хрящевой ткани.
7. Рентгенография черепа в одной или двух проекциях выполняется при подозрении на перелом костей черепа после черепно-мозговой травмы.
8. УЗИ мягких тканей выполняется при кровоизлиянии в мягкие ткани с целью определения распространения гематомы, ее плотности, признаков сдавления окружающих тканей.

9. Осмотр (консультация) врача - стоматолога хирурга выполняется при кровотечениях из слизистой полости рта.

10. Осмотр (консультация) врача - уролога выполняется при гематурии при подозрении на патологию мочевыделительной системы. Для подтверждения гематурии выполняется общий анализ мочи.

11. Обзорный снимок брюшной полости и органов малого таза и УЗИ почек и мочевых пузыря выполняется у больных с гематурией с целью исключения патологии мочевыделительной системы.

12. УЗИ забрюшинного пространства, обзорный снимок органов брюшной полости и малого таза выполняются больным с забрюшинной гематомой с целью определения ее размеров и локализации, а также наличия признаков сдавления органов брюшной полости и малого таза.

13. Взятие крови из периферической вены выполняется натощак.

14. Исследование базисной коагулограммы как скрининговый тест у больных с подозрением на наследственную коагулопатию. Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ или АЧТВ) определяется для диагностики гемофилии. Оно показывает дефицит факторов XII, XI, IX (при уровне фактора 20% и ниже) или VIII (30% и ниже), а также наличие в крови их ингибиторов. В этих случаях АЧТВ удлиненное.

15. Определение активности факторов VIII и IX выполняется тем больным, у которых выявлено удлинение АЧТВ. При уровне фактора <1,0% диагностируется тяжелая форма гемофилии, 1-5,0% - умеренная, >5% - легкая форма гемофилии.

16. Определение активности ингибиторов к фактору VIII и IX выполняется в тех случаях, когда уровень дефицитного фактора < 1% и клинические проявления гемофилии возникли в подростковом возрасте;

17. Исследование уровня общего гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, подсчет лейкоцитарной формулы и СОЭ выполняют при длительном кровотечении для исключения анемии, тромбоцитопении у больного, а также при подозрении на наличие гнойных осложнений.

18. Осмотр (консультация) врача-хирурга выполняется для всех больных при наличии клинических проявлений желудочно-кишечного кровотечения и забрюшинной гематомы

19. Осмотр (консультация) врача-ортопеда выполняется при обширных гемартрозах, сопровождающихся признаками нарушения подвижности суставов, при подозрении на внутрисуставные переломы

20. Осмотр (консультация) врача-невролога выполняется при наличии клинических признаков кровоизлияния в головной и спинной мозг.

21. Езофагодуоденоскопия выполняется всем больным с желудочно-кишечным кровотечением.

22. Компьютерная томография головы или магнитно-резонансная томография выполняется при подозрении на кровоизлияние в головной и спинной мозг.

Таблица 5. Требования к диагностике гемофилии на амбулаторно-поликлиническом этапе и в стационаре

Наименование	Кратность выполнения
Сбор анамнеза и жалоб при болезнях органов кроветворения и крови	1
Визуальное исследование при болезнях органов кроветворения и крови	1
Пальпация при болезнях органов кроветворения и крови	1
Взятие крови из пальца	1
Измерение подвижности суставов (углометрия)	1
Рентгенография коленного сустава	По потребности
Рентгенография локтевого сустава	По потребности
Рентгенография плечевого сустава	По потребности
Рентгенография бедренного сустава	По потребности
Рентгенография голеностопного сустава	По потребности
Ультразвуковое исследование суставов	По потребности
Взятие крови из периферической вены	1
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	1
Определение активности фактора VIII	1
Определение активности фактора IX	1
Исследование активности и свойств фактора Виллебранда в крови	1
Определение активности ингибиторов к фактору VIII	По потребности
Определение активности ингибиторов к фактору IX	По потребности
Рентгенография всего черепа в одной и более проекциях	По потребности
Ультразвуковое исследование мягких тканей	По потребности
Обзорный снимок брюшной полости и органов малого таза	По потребности
Ультразвуковое исследование почек	По потребности
Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	По потребности
Анализ мочи общий	По потребности
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	По потребности
Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога хирурга первичный	По потребности
Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	По потребности
Прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда первичный	По потребности

Наименование	Кратность выполнения
Прием (осмотр, консультация) врача-невропатолога первичный	По потребности
Исследование общего анализа крови	По потребности
Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	По потребности
Эзофагогастродуоденоскопия	По потребности
Компьютерная томография головы	По потребности
Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы и головного мозга	По потребности
Исследование периода полувыведения концентрата дефицитного фактора у больного (элиминация)	1)Во время каждого острого эпизода кровотечения, если курсовая доза >5 дней *, 2), 3), 4)

1)Во время каждого острого эпизода кровотечения, если курсовая доза >5 дней
2)При подозрении на наличие ингибитора
3)На терапии профилактики согласно мониторингу эффективности профтерапии
4)На терапии ИИТ у больного с ингибиторной формой гемофилии

6. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика, основанная на интерпретации лабораторных данных.

I. Скрининг-тесты

1. Количество тромбоцитов, ВК, ПВ, АЧТВ и могут быть использованы для скрининга пациентов с подозрением на нарушения свертываемости крови.

2. Тестам времени кровотечения не хватает чувствительности и специфичности, также они склонны к ошибкам, связанным с техникой исполнения. Поэтому другие тесты функции тромбоцитов, такие как агрегометрия тромбоцитов, предпочтительны, если доступны.

Таблица 6. Интерпритация скрининг-тестов

Возможный диагноз	ПВ	АЧТВ *	ВК	Количество тромбоцитов
Нормальный	нормальный	нормальный	нормальный	нормальная
Гемофилия А или В **	нормальный	Пролонгиро-ванный	нормальный	Нормальная
Болезнь Виллебранда	нормальный	нормальный или пролонгиро-ванный	нормальный или пролонгиро-ванный	нормальная или сниженная

Дефект тромбоцитов	нормальный	нормальный или пролинова-нный	нормальный или пролонгиро-ванный	нормальная или сниженная

** Результаты измерения АЧТВ зависят от лабораторных методов, используемых для анализа.*

*** Та же картина может происходить при присутствии FXI, FXII, прекалликреина или при дефиците высокомолекулярного кининогена.*

3. Эти скрининговые тесты могут не выявить патологию у пациентов с легкими нарушениями свертывания крови, включая некоторые дефекты функций тромбоцитов, дефицит FXIII, и те редкие дефекты фибринолиза, которые могут быть связаны с кровотечением.

II. Коррекционные пробы

Коррекционные пробы для диагностики предполагаемой гемофилии могут быть использованы при отсутствии возможности лабораторного определения активности факторов свертывания крови VIII и IX. Дифференциация гемофилий А и В легко осуществляется тестами смешивания плазмы больных с нормальной плазмой, адсорбированной сернокислым барием, в которой сохраняется фактор VIII, но отсутствует фактор IX и со старой (суточной давности) нормальной сывороткой, в которой сохраняется фактор IX, но отсутствует фактор VIII. Таким образом, при коррекции АЧТВ больного нормальной плазмой, адсорбированной сульфатом бария, имеет место гемофилия А, при коррекции АЧТВ в исследуемой плазме старой плазмой здорового человека имеет место гемофилия В.

III.Определение активности факторов свертывания крови

Выполняется тем больным, у которых удлинено АЧТВ.

С целью дифференциальной диагностики с болезнью Виллебранда у тех больных, у которых выявлено снижение фактора VIII. Это связано с тем, что при болезни Виллебранда имеет место снижение фактора VIII, особенно выраженное у пациентов с III типом болезни Виллебранда, фактор VIII при этом снижен менее <5-10%. Также характерно снижение ристомицина агрегации тромбоцитов, в связи с чем для дифференциальной диагностики болезни Виллебранда при выявлении среднетяжелых и легких форм гемофилии обязательно также исследовать ристомицин-агрегацию тромбоцитов!

7. ОРГАНИЗАЦИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Организация оказания медицинской помощи больным гемофилией осуществляется врачами-гематологами.

Амбулаторно-поликлиническая помощь включает выявление, диагностику, лечение и последующее диспансерное наблюдение пациентов, а также медико-генетическое консультирование по предупреждению новых случаев заболевания в семьях больных. Введение факторов свертывания крови

VIII или IX осуществляется в учреждениях здравоохранения медицинскими работниками, специалистами скорой медицинской помощи, а в домашних условиях самим пациентом или иными лицами после обучения больного и его родителей (законных представителей).

Стационарное лечение больных осуществляется в гематологических, хирургических, специализированных ортопедических отделениях учреждений здравоохранения, а также в профильных отделениях учреждений здравоохранения в зависимости от вида клинических проявлений гемофилии.

Неотложная госпитализация больных с кровоизлияниями в жизненно важные органы (травмы головы, кровоизлияния в головной и спинной мозг, травмы в области спины, шеи, желудочно-кишечные кровотечения, забрюшинные гематомы, массивная гематурия, острая хирургическая патология (острый аппендицит, перфоративная язва, перитонит, разрыв селезенки и т.д.)), осуществляется в профильные отделения учреждений здравоохранения.

Инструментальные методы обследования проводятся при обеспечении больного факторами свертывания крови для достижения целевого уровня дефицитного фактора не ниже 50%.

Стационарное плановое лечение включает реконструктивно-восстановительные операции, ортопедическую и хирургическую реабилитацию больных с рецидивирующими гемартрозами и тяжелой артропатией, лечение ингибиторных форм гемофилии.

8. ЛЕЧЕБНАЯ ПРОГРАММА

8.1 Принципы оказания медицинской помощи:

1. Основной целью протокола является профилактика и лечение кровотечений с дефицитом фактора свертывания крови.

2. Когда это возможно, дефицит специфического фактора следует лечить концентратом именно этого специфического фактора.

3. Острые кровотечения следует лечить как можно быстрее, желательно в течение двух часов. Если есть сомнения, необходимо лечить.

4. Пациенты обычно распознают ранние признаки кровотечения, даже до появления физических признаков. Это часто описывается как ощущение покалывания или «аура».

5. Во время эпизода острого кровотечения необходимо провести оценку, чтобы определить место кровотечения (если клинически не очевидное) и ввести соответствующий фактор свертывания крови.

6. При тяжелых кровотечениях, которые являются потенциально опасными для жизни, особенно в области головы, шеи, грудной клетки и желудочно-кишечного тракта, лечение фактором необходимо начинать немедленно, еще до завершения диагностической оценки.

7. Для облегчения надлежащего лечения в чрезвычайных ситуациях у всех пациентов необходимо выполнить легкодоступную идентификацию с указанием диагноза, тяжести кровотечения, статуса ингибитора, типа

использованных средств для лечения, начальной дозы для лечения тяжелого, среднего и легкого кровотечения и контактной информации врача, который ведет пациента/клиники.

8. Введение десмопрессина (DDAVP) может адекватно повысить уровень FVIII (от трех до шести раз от базового уровня) для остановки кровотечения у пациентов с легкой и, возможно, умеренной гемофилией (Анализ ответа на DDAVP у отдельных пациентов является целесообразным).

9. К венам следует относиться с осторожностью. Они являются дорогами жизни у людей с гемофилией:

- рекомендуются иглы-бабочки 23-го или 25-го размера;
- никогда не надрезать вену, за исключением чрезвычайных ситуаций;
- после прокола вены прижмите это место в течение трех-пяти минут;
- необходимо по возможности избегать использования устройств венозного доступа, но они могут понадобиться некоторым детям.

10. Вспомогательная терапия может быть использована для остановки кровотечения, особенно при отсутствии концентратов фактора свертывания, и может уменьшить потребность в них.

11. Если кровотечение не останавливается, несмотря на адекватное лечение, необходимо измерить уровни фактора. Следует проверить уровень фактора, если его уровень неожиданно низкий (см. «Ингибиторная форма гемофилии»).

12. Предупреждения кровотечения можно достичь путем профилактического введения фактора (см. «Профилактическая заместительная терапия фактора»).

13. Лечения легкого/умеренного кровотечения можно проводить дома (см. «Домашнее лечение и профилактика»).

14. Следует поощрять регулярные физические упражнения и другие меры для стимулирования нормального психомоторного развития, чтобы иметь сильные мышцы, развивать равновесие и координацию, а также улучшить физическое состояние.

15. Пациенты должны избегать активности, которая может привести к травме.

16. Регулярный мониторинг состояния здоровья и оценка результатов являются ключевыми компонентами медицинской помощи (см. "Мониторинг состояния здоровья и результат").

17. Следует избегать лекарств, которые влияют на функцию тромбоцитов, в частности, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), за исключением некоторых ингибиторов ЦОГ-2. Парацетамол/ацетаминофен являются безопасной альтернативой для обезболивания (см. «Лечение боли»).

18. Уровни фактора должны быть доведены до соответствующих уровней перед проведением любых инвазивных процедур.

19. Хорошая гигиена полости рта имеет важнейшее значение для предотвращения заболеваний пародонта и кариеса зубов, которые приводят к

кровоточивости десен (см. «Стоматологическая помощь»).

8.2 Комплексная помощь

1. Комплексная помощь способствует физическому и психологическому здоровью и качеству жизни при одновременном снижении заболеваемости и смертности.

2. Гемофилия – это редкое расстройство, которое является сложным для диагностики и лечения. Оптимальная медицинская помощь этим пациентам, особенно с тяжелыми формами заболеваний, требует больше, чем лечение острого кровотечения.

3. Приоритеты в улучшении здоровья и качества жизни людей с гемофилией включают:

- предотвращение кровотечений и поражения суставов
- немедленную остановку кровотечения
- лечение осложнений,
- уделение внимания психосоциальному здоровью

8.3 Лечение специфических кровоизлияний

1. Кровотечения у пациентов с гемофилией могут быть различных локализаций (см. табл.3, табл.4), каждая из которых требует особенного лечения.

2. В качестве общего принципа в случае сильного внутреннего кровотечения необходимо проверить и восстановить уровень гемоглобина в то время, как планируются другие мероприятия. Измерения стабильности гемодинамики, такие как пульс и кровяное давление, необходимо контролировать в соответствии с показаниями.

8.3.1 Кровоизлияния в сустав (гемартроз)

1. Кровоизлияния в сустав определяются как эпизод, характеризующийся быстрой потерей диапазона движения в сравнении с исходной, с любой из следующих комбинаций: боль или необычные ощущения в суставе, ощутимая опухоль, и тепло кожи над суставом.

2. Начало кровотечения в суставах часто описывается больными как ощущение покалывания и напряженность в суставе. Эта «аура» предшествует появлению клинических признаков.

3. Наиболее ранние клинические признаки кровотечения суставов – это повышение температуры над участком и дискомфорт при движении.

4. Более поздние симптомы и признаки включают боль в покое, припухлость, болезненность и потерю движения.

5. Повторное кровотечение определяется как ухудшение состояния при лечении или в течение 72 часов после прекращения лечения.

6. Сустав-мишень – это сустав, в котором было 3 и более спонтанных кровотечений последовательно за 6-месячный период.

7. Для контроля сустава сгибание, как правило, является наиболее удобным положением, и любая попытка изменить это положение вызывает сильные боли.

8. Далее бывает вторичный спазм мышц, когда пациент пытается помешать движению и сустав становится «замороженным».

9. Целью лечения острого гемартроза является как можно скорее остановить кровотечение. Это в идеале должно произойти, как только пациент распознает «ауру», а не после начала отека и боли.

10. Необходимо оценить пациента клинически. Как правило, рентген и ультразвук не показаны.

11. Необходимо ввести необходимую дозу концентрата фактора, чтобы повысить уровень фактора у пациента соответствующим образом (см. табл.8).

12. Определения, приведенные в таблице 6, рекомендуются для оценки ответа на лечение острого гемартроза.

13. Попросите пациента, чтобы он не переносил чего-то тяжелого, не применял компрессы и поднял пораженный сустав выше.

14. Рассмотрите иммобилизацию сустава шиной до исчезновения боли.

15. Лед/холодные компрессы могут быть применены вокруг сустава в течение 15-20 минут каждые четыре-шесть часов для облегчения боли, если это будет полезно. Не прикладывайте лед прямо на кожу.

16. Если кровотечение не останавливается, может потребоваться дополнительная инфузия дефицитного фактора свертывания крови. Если это так, введите половину начальной нагрузочной дозы через 12 часов (гемофилия А) или через 24 часа (гемофилия В).

17. Дальнейшая оценка необходима, если симптомы у пациента продолжаются дольше, чем три дня. Следует рассмотреть наличие ингибиторов, септического артрита или перелома, если симптомы и результаты сохраняются.

18. Реабилитация должна проводиться как активная часть лечения острого эпизода кровотечения.

18.1. Как только боль и отек начинают уменьшаться, пациенту следует порекомендовать изменить положение пораженного сустава с позиции удобства, функции, постепенно разгибать сустав и стремиться полностью его выпрямить.

18.2. Это необходимо делать с активным сокращением мышц. Если есть сопротивление мышц, с осторожностью может быть использована легкая пассивная помощь.

18.3. Ранний активный контроль мышц необходимо поощрять, чтобы свести к минимуму атрофию мышц и предотвратить хроническую потерю подвижности сустава.

18.4. Активные упражнения и проприоцептивные тренировки должны продолжаться до полного достижения подвижности сустава, как до кровотечения и восстановления функции и исчезновения признаков острого синовита.

18.5. Если упражнения увеличивать разумно, заместительная терапия не обязательно нужна до тренировки.

Таблица 7. Определение ответа на лечение острого гемартроза

Отличный	Полное обезболивание в течение 8 часов и/или полное исчезновение признаков кровотечения после первой инъекции и не требуется дальнейшая терапия в течение 72 часов.
Хороший	Значительное облегчение боли и/или исчезновение признаков кровотечения в течение примерно 8 часов после однократного введения, но нужно больше одной дозы заместительной терапии в течение 72 часов для полного прекращения симптомов.
Умеренный	Умеренная боль и/или исчезновение признаков кровотечения в течение примерно 8 часов после первой инъекции и требуется более одной инъекции в течение 72 часов, но без полного прекращения симптомов.
Нет	Отсутствие или минимальное улучшение, либо состояние ухудшается в течение примерно 8 часов после первой инъекции.

Примечание: Приведенные выше определения ответа на лечение острого гемартроза связанные с лицами с отрицательным ингибитором с гемофилией. Эти определения могут потребовать модификации для лиц с положительным ингибитором, получающих шунтирование, такое как гемостатическое покрытие, или лиц, получающих концентраты фактора с расширенным периодом полураспада.

Пункция сустава

1. Пункция сустава (удаление крови из сустава) может рассматриваться в следующих ситуациях:

- кровотечение, напряжение и боль в суставе не облегчается в течение 24 часов после консервативного лечения,
- боль в суставе, которая не облегчается,
- свидетельство компрессии сосудисто-нервных окончаний,
- необычное увеличение местной или системной температуры и других признаков инфекции (септический артрит).

2. Ингибиторы должны рассматриваться как причина стойкого кровотечения, несмотря на адекватный заместительный фактор. Наличие ингибиторов должно быть исключено перед попыткой пункции сустава.

3. Раннее удаление крови теоретически должно уменьшить ее вредное воздействие на хрящ сустава. Если имеется большое накопление крови, это также и уменьшит боль.

4. Пункцию сустава лучше делать вскоре после кровотечения в строгих асептических условиях.

5. При необходимости пункция сустава должна быть выполнена при уровне фактора по крайней мере 30-50 МЕ/мл в течение 48-72 часов. Пункцию сустава не следует делать в случае, когда такой заместительный фактор отсутствует. При наличии ингибиторов другие соответствующие

гемостатические средства должны применяться по поводу этой процедуры, по мере необходимости.

6. Должны быть использованы иглы большого диаметра, по крайней мере, 16-калибра.

7. Сустав должен быть иммобилизованным с легкой компрессией.

8. Перенос тяжестей следует избегать в течение 24 - 48 часов.

9. Физиотерапия должна быть начата, как описано ниже.

8.3.2. Кровоизлияние в мышцы

1. Кровотечения в мышцы могут быть в любых мышцах тела, как правило, от прямого удара или внезапного растяжения.

2. Кровотечение в мышцах определяется как эпизод кровотечения в мышцах, и определяется клинически и/или визуально. Как правило, такое кровотечение ассоциируется с болью и/или отеком и функциональными нарушениями, например хромотой из-за кровотечения в мышцах икр.

3. Раннее выявление и надлежащее лечение кровотечений в мышцах важны для предотвращения постоянной контрактуры, повторного кровотечения и образования псевдоопухоли.

4. Такие участки мышечных кровотечений, которые ассоциируются с нервно-сосудистыми нарушениями, как группы глубоких мышц-сгибателей конечностей, требующие немедленного лечения, чтобы предотвратить повреждение и потерю функции. Эти группы включают в себя:

- грудные мышцы (риск паралича наружного кожного нерва бедра, голени, бедра)
- верхне-задние и глубокие задние отделы голени (риск поражения заднего большеберцового и глубокого малоберцового нерва)
- сгибатели группы мышц предплечья (риск ишемической контрактуры Фолькмана).

5. Кровотечение может происходить и в более поверхностных мышцах, таких как двуглавая мышца плеча, бедра (трицепс голени, икроножные, квадрицепсы и ягодичные мышцы).

6. Симптомами мышечного кровотечения являются:

- боли в мышцах,
- поддержание конечности в комфортном положении,
- сильная боль, если мышцы растягиваются,
- боль, если мышцы активно сокращаются и болезненность при пальпации, возможные отеки.

7. Как можно скорее необходимо поднять у пациента уровень фактора, в идеале, когда пациент распознает первые признаки дискомфорта или после травмы. Если есть сосудисто-нервное поражение, поддерживать уровень в течение пяти-семи дней или дольше, как требуют симптомы (см. табл.8).

8. Расслабить пораженную часть конечности и поднять ее в более высокое положение.

9. Наложить шину на мышцы в комфортном положении и приспособить к функции, как позволяет боль.

10. Лед/холодные компрессы можно использовать вокруг мышц в течение 15 - 20 минут каждые четыре-шесть часов для облегчения боли. Не прикладывать лед непосредственно на кожу.

11. Повторные инфузии дефицитного фактора часто нужны в течение двух-трех дней или дольше в случае, если кровотечение в критических участках вызывает синдром повышенного давления в любой анатомической полости; если же кровотечение обширно, нужна реабилитация.

12. Пациента нужно постоянно контролировать по поводу сосудисто-нервного поражения; в некоторых таких случаях может понадобиться фасциотомия.

13. Уровень гемоглобина необходимо проверять и корректировать, если это необходимо, поскольку мышечные кровотечения могут приводить к значительной потери крови.

14. Физиотерапию следует начинать, как только боль стихает, и продолжать постепенно прогрессировать до полного восстановления мышц, их силы и функции.

15. Применение фактора в ходе этого процесса разумно, если физиотерапевт имеет опыт работы с лечением гемофилии. Может потребоваться шинирование. Поддерживающее крепление будет необходимо, если произошло поражение нерва.

16. Усиление боли во время физиотерапии может свидетельствовать о повторном кровотечении и должно регулярно оцениваться.

8.3.3. Кровоизлияние в подвздошно-поясничные мышцы

1. Этот тип кровоизлияний в мышцы имеет уникальные проявления. Симптомы могут включать боль в нижней части живота, в паху или нижней части спины и боль при растяжении, но не при вращении тазобедренного сустава. В области медиальной поверхности бедра могут быть парестезии или другие признаки сжатия бедренного нерва, такие как потеря коленного рефлекса и слабость четырехглавой мышцы. Эти симптомы могут напоминать симптомы острого аппендицита, в том числе положительный симптом Блюмберга.

2. Немедленно необходимо поднять уровень фактора у пациента введением дефицитного фктора свертывания крови. Поддержание уровня в течение пяти-семи дней или дольше, как требуют симптомы (см. табл.8).

3. Следует госпитализировать пациента для наблюдения и контроля боли и поддерживать строгий постельный режим. Передвижение с костылями не допускается, поскольку это требует сокращения мышц.

4. Для подтверждения диагноза и мониторинга восстановления полезно обследования с помощью УЗИ, КТ или МРТ.

5. Ограничить активность пациента до исчезновения боли и улучшения вытягивание бедра. Тщательный контроль программы физиотерапии является

ключом к восстановлению полноценной активности и функций и предотвращения повторного кровотечения. Рекомендуется восстановление полного вытягивания бедра, прежде чем вернуться к полной активности.

6. Если сохраняется остаточный нервно-мышечный дефицит, дальнейшая ортопедическая поддержка может быть необходима.

8.3.4. Кровоизлияние в центральную нервную систему/травма головы

1. Это кровоизлияние требует неотложной медицинской помощи. Прежде, чем оценивать, необходимо лечить.

2. Все посттравматические повреждения головы, подтвержденные или подозреваемые, и значительные головные боли необходимо лечить как внутричерепные кровотечения. Внезапная сильная боль в спине может быть связана с кровотечением вокруг спинного мозга. Не ждите появления дальнейших симптомов или лабораторных и радиологических оценок.

3. Немедленно поднимите уровень фактора пациента при значительной травме или при появлении симптомов. Последующие дозы будут зависеть от результатов методов визуализации. Поддерживайте уровень фактора до определения этиологии. Если кровотечение подтверждается, поддерживать соответствующий уровень фактора в течение 10-14 дней (см. табл.8).

4. Внутричерепное кровоизлияние может быть показанием для длительной вторичной профилактики (от трех до шести месяцев), особенно там, где наблюдается относительно высокий риск рецидива (например, при наличии ВИЧ-инфекции).

5. Немедленное медицинское обследование и госпитализация не требуются. Должны быть проведены КТ или МРТ головного мозга. Неврологические консультации следует назначать как можно раньше.

6. Сильная головная боль может быть проявлением менингита у пациентов с ослабленным иммунитетом.

8.3.5. Кровоизлияние в горле и шее

1. Это кровоизлияние требует неотложной медицинской помощи, поскольку может привести к обструкции дыхательных путей. Лечить, прежде чем оценивать.

2. Немедленно поднимите уровень фактора пациента, когда есть значительная травма или симптомы. Поддерживайте уровень фактора до исчезновения симптомов (см. табл.8).

3. Госпитализация и оценка специалиста имеют важное значение.

4. Для предотвращения кровоизлияний у больных с тяжелой ангиной, лечение фактором может быть назначено в дополнение к исследованию бактериальной культуры и лечения соответствующими антибиотиками.

8.3.6. Острые кровотечения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

1. Немедленно поднимите уровень фактора пациента. Поддерживайте уровень фактора до остановки кровоизлияния и определения этиологии (см. табл.8).

2. Острые желудочно-кишечные кровотечения могут иметь проявления в виде кровавой рвоты, кровянистого испражнения, или мелены.

3. По поводу симптомов желудочно-кишечных кровотечений и/или острых кровоизлияний в животе необходимо медицинское обследование и, возможно, госпитализация.

4. Уровень гемоглобина должен регулярно контролироваться. Лечение анемии и шока, по мере необходимости.

5. Лечить причину кровоизлияний, как указано.

6. АКК или транексамовая кислота могут применяться в качестве дополнительной терапии пациентов с дефицитом FVIII и пациентов с дефицитом FIX, которые не получают лечения концентратами протромбинового комплекса.

8.3.7. Острое брюшное кровоизлияние

1. Острое абдоминальное (в том числе забрюшинное) кровотечение может проявляться болями в животе и вздутием живота, и может быть ошибочно принято за ряд инфекционных и хирургических состояний. Оно может также проявляться как паралитическая кишечная непроходимость. Соответствующие радиологические исследования могут быть необходимы.

2. Немедленно поднимите уровни фактора у пациента. Поддерживайте уровень фактора (см. табл.8) до установления этиологии и проводите соответствующее лечение в консультации со специалистом.

8.3.8. Офтальмологические кровоизлияния

1. Это редкость, если эти кровоизлияния не связаны с травмой или инфекцией.

2. Немедленно поднимите уровень фактора у пациента. Поддерживайте уровень фактора, как указано (см. табл.8).

3. Как можно быстрее получите консультацию у офтальмолога.

8.3.9. Почечные кровотечения

1. Лечите безболезненную гематурию при полном соблюдении постельного режима и энергичной гидратации (3 л/м^2 поверхности тела) в течение 48 часов. Избегайте DDAVP, при интенсивной гидратации.

2. Поднимите уровни фактора у пациента (см. табл.8), если есть боль или постоянная макрогематурия, следите за сгустками и обструкцией мочевыводящих путей.

3. Не используйте антифибринолитические средства.

4. Оценка врача-уролога имеет важное значение для оценки локальной причины, если гематурия (большая или микроскопическая) сохраняется или если есть повторные эпизоды.

8.3.10. Кровоизлияния в ротовой полости

1. Ранняя консультация у врача-стоматолога или врача-хирурга челюстно-лицевого имеет важное значение для определения источника кровотечения. Наиболее распространенными причинами являются:

- удаление зубов,
- кровоточивость десен часто через плохую гигиену полости рта,
- травма.

2. Местное лечение должно рассматриваться для лечения кровотечений. Оно может включать:

- прямое прижимание области с помощью влажного марлевого тампона, поддерживаться в течение не менее 15 минут,
- швы, чтобы закрыть рану,
- применение местных гемостатических средств, антибиотиков, особенно при кровотечениях десен из-за плохой гигиены полости рта,
- применение АКК или транексамовой кислоты в качестве жидкости для полоскания рта.

3. Соответствующая доза парацетамола/ацетаминофена поможет контролировать боль.

4. Антифибринолитические средства не должны применяться системно у пациентов с дефицитом FIX, которые проходят лечение с большими дозами концентратов протромбинового комплекса или у пациентов с ингибиторами, которых лечат активированными концентратами протромбинового комплекса (АКПК).

5. Может понадобиться заместительный фактор по назначению центра гемофилии.

6. Пероральные АКК или транексамовая кислота должны применяться в случае необходимости.

7. Посоветуйте пациенту не глотать кровь.

8. Посоветуйте пациенту избегать использование жидкости для полоскания рта до следующего дня после остановки кровотечения.

9. Посоветуйте пациенту есть мягкую пищу в течение нескольких дней.

10. Оценка и лечение анемии как указано.

8.3.11. Носовое кровотечение

1. Наклоните голову пациента вперед, чтобы избежать проглатывания крови и попросите его аккуратно выдуть слабые сгустки. Плотно прижмите марлю, смоченную в ледяной воде, к передней мягкой части носа в течение 10-20 минут.

2. Фактор заместительной терапии не всегда необходим, если кровотечение не тяжелое или повторное.

3. Антигистаминные препараты и противоотечные средства полезны по поводу кровотечений, связанных с аллергией, инфекциями верхних дыхательных путей или изменениями сезонов.

4. Если кровотечение длительное или частое, необходимо оценить лечение анемии, как указано.

5. АКК или транексамовая кислота применяются локально.

6. Проконсультируйтесь с отоларингологом, если кровотечение является стойким или рецидивирующим. Передний или задний тампон может быть необходим для остановки кровотечения.

7. Носовых кровотечений часто можно избежать путем увеличения влажности окружающей среды, применяя гели (например, вазелин или физиологический раствор) на слизистую оболочку носа, чтобы сохранить влагу, или солевой спрей.

8.3.12. Кровоизлияния в мягкие ткани

1. Симптомы зависят от места кровотечения.

2. Терапия заместительным фактором не является необходимой при кровотечении поверхностных мягких тканей. Может быть полезным прижимание и лед.

3. Оцените пациента на степень тяжести кровоизлияния и возможно вовлечение мышц или нервно-сосудистого участия. Исключите возможные травмы в областях, содержащих жизненно важные органы, такие как голова или живот.

4. Открытое кровотечение, например, в забрюшинном пространстве, мошонке, ягодицах или бедрах, может привести к большой потери крови. Немедленно применяйте фактор, если подозревается такая ситуация.

5. Уровень гемоглобина и жизненно важные функции следует регулярно контролировать.

8.3.13. Раны и ссадины

1. Лечить поверхностные раны следует очисткой раны, нажатием на рану и приложением пластыря для сведения краев ран.

2. При глубоких рваных ранах поднимите уровень фактора (см. табл. 8), а затем зашейте.

3. Швы можно удалить при применении концентрата фактора.

Таблица 8. Целевые уровни факторов свертывания крови в плазме больного и продолжительность лечения

Тип кровоизлияния	**Гемофилия А**		**Гемофилия В**	
	Желаемый уровень (МЕ/мл)	Продолжительность (дни)	Желаемый уровень (МЕ/мл)	Продолжительность (дни)

Сустав	10-20	1-2 можно дольше при неадекватном ответе	10-20	1-2, можно дольше при неадекватном ответе
Поверхностные мышцы / NV не поражены (кроме подвздошно-поясничных)	10-20	2-3, иногда можно дольше при неадекватном ответе	10-20	2-3, иногда можно дольше при неадекватном ответе
Подвздошно-поясничные и глубокие мышцы с поражением NV или значительной потерей крови				
Начальная	20–40		15–30	

Тип кровоизлияния	**Гемофилия А**		**Гемофилия В**	
	Желаемый уровень (МЕ/мл)	Продолжительность (дни)	Желаемый уровень (МЕ/мл)	Продолжительность (дни)
Поддержка	10–20	3-5, иногда дольше как вторичная профилактика при физиотерапии	10–20	3-5, иногда дольше как вторичная профилактика при физиотерапии
ЦНС/голова				
Начальная	50–80	1–3	50–80	1–3
Поддержка	30–50 20–40	4–7 8–14	30–50 20–40	4–7 8–14
Горло и шея				
Начальная	30–50	1–3	30–50	1–3
Поддержка	10–20	4–7	10–20	4–7
ЖКТ				
Начальная	30–50	1–3	30–50	1–3
Поддержка	10–20	4–7	10–20	4–7
Почки	20–40	3–5	15–30	3–5
Глубокий розрыв	20–40	5–7	15–30	5–7
Операция (обширная)				
Предоперационная	60–80		50–70	

Послеоперационная	30–40 20–30 10–20	1–3 4–6 7–14	30–40 20–30 10–20	1–3 4–6 7–14
Операция (небольшая)				
Предоперационная	40–80		40–80	
Послеоперационная	20–50	1–5, в зависимости от типа процедуры	20–50	1–5, в зависимости от типа процедуры

Примечание: Для лечения дефицита FIX препарат, который содержит только FIX, является более подходящим, чем концентраты протромбинового комплекса, которые также содержат другие факторы свертывания крови, такие как FII, FVII и FX, некоторые из которых могут активироваться в процессе производства. Продукты, содержащие активированные факторы свертывания крови, могут вызывать склонность к тромбоэмболии.

8.4. Оперативные вмешательства

У больных гемофилией все оперативные вмешательства делятся на плановые и ургентные. Все хирургические операции, в зависимости от объема кровопотери и степени риска, можно разделить на малые, средние и объемные.

По своему характеру они могут быть разделены на 3 типа:

- реконструктивно-восстановительные (синовектомия (открытая или артроскопическая), артропластика, остеосинтез, корректирующая остеотомия, эндопротезирование суставов и т.д.);
- общехирургические (хирургия брюшной полости, гнойная хирургия, экстирпация псевдоопухоли, лапароскопическая хирургия, ампутации и т.д.);
- стоматологические.

Объемные оперативные вмешательства у больных гемофилией следует проводить под общим обезболиванием (эндотрахеальный наркоз с искусственной вентиляцией легких) на фоне соответствующей заместительной терапии концентрированными факторами свертывания крови VIII (IX) и полноценной предоперационной подготовкой.

Целевые уровни факторов свертывания крови у больного с целью обеспечения адекватного гемостаза вов время проведения оперативного вмешательства даны в табл.8.

Для оценки адекватности гемостаза во время проведения оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде даны в табл.9.

Таблица 9. Определение адекватности гемостаза для хирургических процедур

Отличная	Интраоперационная и послеоперационная кровопотеря аналогичные (в пределах 10%) потере крови у пациентов без гемофилии ▪ Никакие (незапланированные) дозы FVIII/FIX /переливания не нужны

	▪ Требуется переливание компонентов крови аналогичное переливанию у пациентов без гемофилии
Хорошая	Интраоперационная и/или послеоперационная кровопотеря несколько больше, чем ожидалось у пациентов без гемофилии (10-25% от ожидаемого), но о разнице, которая считается клинически незначущою, может судить хирург/анестезиолог. ▪ Дополнительные (незапланированные) дозы FVIII/FIX /переливания нужны ▪ Требуется переливание компонентов крови аналогичное переливанию у пациентов без гемофилии
Умеренная	Интраоперационная и/или послеоперационная кровопотеря большая, чем ожидалось (25-50%) в сравнении с пациентами без гемофилии, необходимо дополнительное лечение ▪ Дополнительные (незапланированные) дозы FVIII/FIX /переливания нужны ИЛИ ▪ Большие дозы компонента крови (в 2 раза), чем предусмотрено
Плохая/никакая	Значимая интраоперационная и/или послеоперационная кровопотеря значительно больше, чем ожидалось (> 50%) в сравнении с пациент0ами без гемофилии, требует вмешательства и не вызвана другими проблемами, кроме гемофилии

Примечания:

Кроме оценок потери крови во время операции, могут быть использованы данные о пред- и послеоперационном уровне гемоглобина и количества перелитых эритроцитов для оценки потери крови во время операции.

Оценка гемостаза проводится в течение 72 часов с момента операции, во время и после операции.

Хирургические процедуры могут быть классифицированы как большие или небольшие. Более серьезная хирургическая процедура – это процедура, которая требует гемостатической поддержки в течение более 5 дней подряд.

8.5. Оперативное лечение суставов

Клиническая картина при гемофилии характеризуется гематомным типом кровоточивости - возникновением гематом и кровотечений. Наиболее тяжелым и специфическим симптомом геморрагических проявлений гемофилии являются кровоизлияния в крупные суставы - гемартрозы. Они проявляются у больных с наследственной коагулопатией тем скорее, чем тяжелее форма гемофилии. Острый гемартроз сопровождается болевым синдромом, обусловленным увеличением внутрисуставного давления.

Пораженный сустав увеличен в размерах, кожа над ним гиперемирована, с положительным симптомом флюктуации и ограничением движений в нем. Ранняя заместительная терапия и систематическое профилактическое

введение концентратов препаратов факторов свертывания VIII (IX) позволяет предотвратить прогрессирование гемофилических артропатий и сохранить функцию опорно-двигательного аппарата у больных гемофилией. Однако, несвоевременность и неадекватность проведения заместительной терапии неизбежно приводит к прогрессированию гемофилических артропатий.

Раннее возникновение гемартрозов и формирование у больных гемофилией синовиитов - острых, рецидивирующих и хронически-прогрессирующих, приводит к устойчивому поражению суставных поверхностей и периартикулярных тканей, деструкции хрящей, деформирующего остеоартроза и остеопороза.

В течение патологического процесса при гемофилической артропатии выделяют следующие формы:

Острый гемартроз (первичный, рецидивирующий).

Постгеморрагической синовиит:

- острый;
- подострый;
- хронический (экссудативная и адгезивная форма);
- ревматоидный синдром.

Деформирующий остеоартроз.

Анкилоз (фиброзный, костный).

Показаниями для проведения синовектомии (открытой или артроскопической) у больных гемофилией является наличие хронического синовиита с частотой гемартрозов от 4-5 в год до 2-3 в месяц. В случае возникновения хронического синовиита боли в суставе могут отсутствовать в связи с разрушением суставной капсулы, однако сустав постоянно увеличен в размерах и постепенно теряет свою функцию. При прогрессировании патологического процесса происходит фиброзное перерождение синовиальной оболочки и постепенно формируется деформирующий остеоартроз. Частота гемартрозов уменьшается, наступает разрушение хрящевой ткани, деструкция суставных поверхностей и осевая деформация конечности. На этом этапе больным показано проведение плановых реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств (артропластика, корректирующая остеотомия и другие). В обездвиженных суставах экссудат отсутствует, кровоизлияния в виде отдельных фиброзных кист, происходит сужение суставной щели и нарушение конгруэнтности суставных поверхностей. Это приводит к уменьшению объема движений в суставе и развития устойчивых изгибательно-разгибательных контрактур и осевой деформации. На современном уровне при данной стадии гемофилической артропатии больным показано эндопротезирование суставов. При поздних стадиях геморрагически-деструктивного остеоартроза суставная щель резко сужена, сустав деформирован, опорная функция чаще потеряна, постепенно формируется костный анкилоз. Ортопедическая помощь сводится к артродезированию пораженного сустава.

9. КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

9.1. Концентраты фактора VIII

1. Концентраты фактора VIII являются методом выбора при лечении гемофилии А.

2. Все полученные из плазмы продукты, имеющиеся в настоящее время на рынке, есть в Реестре ВФГ концентратов факторов свертывания крови. Относительно подробностей, они есть в инструкции, приложенной к продукту.

Дозы введения

1. Флаконы концентрата фактора доступны в дозах от примерно 250 до 3000 единиц каждый.

2. При отсутствии ингибитора, каждая единица фактора VIII на килограмм массы тела, введенная внутривенно, повышает уровень плазменного фактора VIII около 2 МЕ/мл.

3. Полувыведение FVIII составляет около 8-12 часов.

4. Уровень фактора пациента должен измеряться через 15 минут после инфузии для проверки расчетной дозы.

5. Доза рассчитывается путем умножения веса пациента в килограммах на желаемое повышение уровня фактора в МЕ/мл, умноженный на 0,5.

Пример: 50 кг х 40 (МЕ/мл желаемого роста уровня) × 0,5 = 1000 единиц FVIII. См табл.8 с предлагаемого уровня фактора и продолжительности замены, необходимой в зависимости от типа кровотечения.

6. FVIII следует вводить медленно, не быстрее, чем 3 мл в минуту у подростков и 100 единиц в минуту у маленьких детей, или как указано в инструкции на продукт.

7. Последующие дозы в идеале должны основываться на полувыведении FVIII и на восстановлении у отдельных пациентов того или иного продукта.

8. Лучше всего использовать весь флакон FVIII после разведения, хотя многие продукты остаются стабильными после восстановления.

9. Непрерывная инфузия позволяет избежать пиков и падений и, по мнению некоторых исследователей, лучше и удобнее. Однако, пациенты часто должны проверяться относительно отказа насоса.

10. Непрерывная инфузия может привести к снижению общего количества используемого концентрата фактора свертывания крови и может быть более экономически эффективной у пациентов с тяжелой формой гемофилии. Однако, это сравнение эффективности затрат может зависеть от дозы, используемой для непрерывных и периодических болюсних введений.

11. Доза для непрерывной инфузии подбирается на основании частых анализов фактора и расчета клиренса. Поскольку концентраты FVIII очень высокой чистоты стабильны во внутривенных растворах, по крайней мере 24-48 часов при комнатной температуре с потерей активности менее чем на 10%, непрерывная инфузия в течение такого же количества часов возможна.

9.2. Концентраты FIX

1. Концентраты FIX являются методом выбора при лечении гемофилии В.

2. Все полученные из плазмы продукты, имеющиеся в настоящее время на рынке, есть в Реестре ВФГ концентратов факторов свертывания крови. Относительно подробностей, они есть в инструкции, приложенной к продукту.

3. Концентраты FIX делятся на два класса:

- чистые концентраты FIX, которые могут быть из плазмы или рекомбинантными.

- концентраты FIX, которые также содержат факторы II, VII, IX и X, также известные как концентраты протромбинового комплекса (КПК), которые редко используются.

4. Когда это возможно, использование чистых концентратов FIX лучше для лечения гемофилии В, в отличие от КПК, в частности, в следующих случаях:

- хирургия,
- заболевания печени,
- длительная терапия в высоких дозах,
- предварительный тромбоз или известная тенденция к тромбозу,
- одновременное применение препаратов, которые имеют известный тромбогенный потенциал, в том числе антифибринолитические препараты не желательно.

5. Чистые продукты FIX не имеют риска тромбоза или диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, который может возникнуть при больших дозах КПК.

Дозы введения

1. Флаконы концентрата фактора доступны в дозах от примерно 250 до 2000 единиц каждый.

2. При отсутствии ингибитора, каждая единица FIX на килограмм массы тела, введенная внутривенно, повышает уровень плазменного FIX около 1 МЕ/мл.

3. Полувыведения FVIII составляет около 18-24 часов.

4. Уровень фактора пациента должен измеряться через 15 минут после инфузии для проверки расчетной дозы.

5. Рекомбинантный FIX (rFIX) имеет меньшую восстанавливаемость, чем продукты на основе плазмы, так что каждая единица FIX на кг массы тела поднимает активность FIX примерно на 0,8 МЕ/мл у подростков и 0,7 МЕ/мл у детей в возрасте до 15 лет. Причина низкой возобновляемости rFIX не совсем поняла.

6. Чтобы рассчитать дозу, умножьте вес пациента в килограммах на желаемое повышение уровня фактора.

Пример: 50 кг х 40 (МЕ/мл желаемого роста уровня) = 2000 единиц FIX на основе плазмы крови. Для rFIX доза будет 2000 ÷ 0.8 (или 2000 × 1,25) = 2500 единиц для подростков и 2000 ÷ 0,7 (или 2000 × 1,43) = 2860 единиц для

детей. См. табл.8 с уровнями фактора и длительностью заместительной терапии в зависимости от типа кровотечения.

7. Концентрат FIX следует вводить медленно, не быстрее, чем 3 мл в минуту у подростков и 100 единиц в минуту у маленьких детей, или как указано в инструкции на продукт.

8. Если используется КПК, то его следует вводить на половину меньшей скоростью. За деталями обратитесь к инструкции на продукт.

9. Очищенные концентраты FIX могут также вводиться путем непрерывной инфузии (как концентраты FVIII).

10. При введении концентрата FIX у пациентов с анти-FIX ингибиторами может возникнуть аллергическая реакция. У таких пациентов введения должны быть с применением гидрокортизона. Смена бренда концентрата фактора свертывания крови иногда уменьшает симптомы.

9.3. Другие фармакологические препараты, используемые в лечении гемофилии

Кроме обычных факторов свертывания, во многих случаях могут иметь большое значение другие препараты. К ним относятся:

- десмопрессин;
- транексамовая кислота;
- эпсилон-аминокапроновая кислота.

Десмопрессин (DDAVP)

1. Десмопрессин (1-деамино-8-D-аргинин-вазопрессин, также известный как DDAVP) – это синтетический аналог вазопрессина, который повышает плазменные уровни FVIII и фактора Виллебранда.

2. DDAVP может быть методом выбора при лечении пациентов с легкой или умеренной гемофилией, когда FVIII может быть повышен до соответствующего терапевтического уровня, поскольку позволяет избежать затрат и потенциальных опасностей использования концентрата фактора свертывания крови.

3. Десмопрессин не влияет на уровень FIX и не имеет никакой ценности при гемофилии В.

4. Ответ каждого пациента необходимо проверять перед терапевтическим применением, поскольку среди людей есть существенные различия. Ответ на интраназальный десмопрессин более разнообразен и, следовательно, менее предсказуем.

5. DDAVP особенно полезен при лечении или профилактике кровотечений у носителей гемофилии.

6. Очевидные преимущества DDAVP над продуктами плазмы – это гораздо более низкая стоимость и отсутствие риска передачи вирусных инфекций.

7. DDAVP также может быть полезным для остановки кровотечения и уменьшения времени кровотечения, связанного с нарушениями гемостаза, в том числе с некоторыми врожденными нарушениями тромбоцитов.

8. Решение об использовании DDAVP должно основываться на базовом уровне FVIII, достигнутом увеличении и необходимой продолжительности лечения.

Дозы введения

1. Хотя десмопрессин вводится подкожно у большинства пациентов, он также может вводиться внутривенно или в виде назального спрея. Важно выбрать правильный препарат, так как некоторые препараты низкой дозы применяются для других медицинских целей.

2. Подходящие препараты включают в себя:

- 4 мкг/мл для внутривенного введения
- 15 мкг/мл для внутривенного и подкожного применения
- 150 мкг дозированных как назальный спрей

3. Одна доза 0,3 мкг/кг веса тела внутривенно или подкожно может повысить уровень FVIII в три-шесть раз.

4. При внутривенном применении DDAVP обычно разбавляют по крайней мере в 50-100 мл физиологического раствора и вводят с помощью медленной внутривенной инфузии в течение 20-30 минут.

5. Пик ответа наблюдается приблизительно через 60 минут после внутривенного или подкожного введения.

6. Быстрое повторное использование DDAVP в течение нескольких дней может привести к снижению ответа (тахифилаксия). Концентраты факторов могут понадобиться, когда будут необходимы более высокие уровни фактора в течение длительного периода.

7. Быстрая инфузия может привести к тахикардии, приливу, тремору и дискомфорту в животе.

8. Одна доза для интраназального спрея 1,5 мг/мл в каждую ноздрю подходит для подростка. Для человека с массой тела меньше 40 кг, разовой дозы в одну ноздрю достаточно.

9. Несмотря на то, что интраназальный препарат доступен, некоторым пациентам трудно его использовать, и он может быть менее эффективным, чем при подкожном введении.

10. В результате антидиуретического действия, задержка воды и гипонатриемия могут быть проблемой. При повторном введении в дозе осмолярность плазмы и концентрация натрия должны контролироваться.

11. У большинства подростков гипонатриемия бывает редко.

12. Из-за задержки жидкости DDVAP следует использовать с осторожностью у маленьких детей и противопоказан для детей до двух лет, которые имеют особый риск судорог, вторичных вследствие отека мозга из-за задержки жидкости.

13. Есть сообщения о случаях тромбоза (включая инфаркт миокарда) после введения DDAVP. Его следует применять с осторожностью у пациентов с ССЗ в анамнезе, или которые имеют риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Транексамовая кислота

1. Транексамовая кислота – это антифибринолитическое средство, которое конкурентно ингибирует активацию плазминогена в плазмин.

2. Она способствует стабильности сгустка и является полезной в качестве вспомогательной терапии при гемофилии и других нарушениях свертывания крови.

3. Регулярное лечение транексамовой кислотой в качестве монотерапии не представляет ценности в профилактике гемартрозов при гемофилии.

4. Однако, она важна в борьбе с кровотечением из поверхностей кожи и слизистых оболочек (например, кровотечения в ротовой полости, носовые кровотечения, меноррагии).

5. Транексамовая кислота особенно ценна в условиях стоматологической хирургии и может применяться для контроля кровотечений в ротовой полости, связанных с сыпью или выпадением зубов.

Дозы введения

1. Транексамовая кислота обычно назначается в виде таблеток три-четыре раза на день. Она также может вводиться путем внутривенной инфузии два-три раза на день, а также в виде жидкости для полоскания рта.

2. Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота или понос) редко могут возникать как побочный эффект, но эти симптомы обычно исчезают, если уменьшить дозу. При внутривенном введении ее вводят медленно, так как быстрое введение может привести к головокружению и гипотензии.

3. Для применения в педиатрии также доступна в сиропе. Если не доступна, можно измельчить таблетку и растворить в чистой воде для местного применения при кровотечении из слизистой оболочки.

4. Транексамовую кислоту часто назначают в течение семи дней после удаления зубов, чтобы предотвратить послеоперационные кровотечения.

5. Транексамовая кислота выводится через почки и доза должна быть уменьшена, если есть почечная недостаточность, чтобы избежать накопления токсичности.

6. Использование транексамовой кислоты противопоказано для лечения гематурии, поскольку ее применение может предотвратить растворение сгустков в мочеточниках, что приводит к серьезной обструктивной уропатии и потенциальной потере функции почек.

7. Кроме того, препарат противопоказан в торакальной хирургии, так как могут развиться нерастворимые гематомы.

8. Транексамовую кислоту можно назначать отдельно или вместе со стандартными дозами концентрата фактора свертывания крови.

9. Транексамовую кислоту не следует назначать пациентам с дефицитом FIX, которые получают концентраты протромбинового комплекса, поскольку это усилит риск тромбоэмболии.

10. Если лечения обоими средствами считается необходимым, рекомендуется, чтобы прошло, по крайней мере, 12 часов после последней дозы АКПК и транексамовой кислоты.

11. Тромбоэмболия менее вероятна, когда транексамовая кислота используется с rFVIIa для улучшения гемостаза.

Аминокапроновая кислота

1. Аминокапроновая кислота (АКК) аналогична транексамовой кислоте, но менее широко применяется, поскольку имеет короткий период полураспада в плазме, является менее мощной и более токсичной.

Дозы введения

1. ЕАКК, как правило, вводят подросткам перорально или внутривенно каждые четыре-шесть часов до максимум 24 г/день.

2. Также доступна в форме сиропа 250 мг/мл.

3. Желудочно-кишечные расстройства являются частым осложнением; снижение дозы часто помогает.

4. Миопатия – это редкие побочные эффекты, связанные с терапией аминокапроновой кислотой (но не транексамовой кислоты), как правило, происходит после введения высоких доз в течение нескольких недель.

5. Миопатия часто болезненна и ассоциируется с повышенным уровнем креатинкиназы и даже миоглобинурии.

6. Ее прекращения можно ожидать, как только медикаментозное лечение прекращено.

10. ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

10.1. Осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата

1. Наиболее распространенные места кровотечения – это суставы и мышцы конечностей.

2. В зависимости от тяжести заболевания, кровотечения могут быть частыми и без видимой причины (табл. 2).

3. У детей с тяжелой формой гемофилии первый гемартроз обычно возникает, когда ребенок начинает ползать и ходить: как правило, до двух лет, но иногда позже.

4. Если неадекватно лечить, повторные кровотечения приводят к прогрессивному ухудшению суставов и мышц, сильной потери функции в связи с потерей движения, атрофии мышц, боли, деформации суставов и контрактур в течение первых одного-двух десятилетий жизни.

Синовит

1.После острого гемартроза синовиальная оболочка воспаляется, гиперемизируется и очень отекает.

2. Неудача в лечении острого синовита может привести к повторным гемартрозам.

3. На этом этапе сустав нуждается в защите с помощью съемной шины или тугой перевязки.

4. Активность должна быть ограничена, пока отек и температура сустава не вернутся до базовых уровней.

5. В некоторых случаях ингибиторы ЦОГ-2 могут быть полезны.

6. Диапазон движения сохраняется на ранних стадиях. Дифференциация между гемартрозом и синовитом производится путем детального осмотра сустава.

7. Наличие синовиальной гипертрофии может быть подтверждена УЗИ или МРТ. Рентгенограммы и особенно МРТ помогут определить степень костно-хрящевых изменений.

8. При повторном кровотечении синовиальная оболочка становится хронически воспаленной и гипертрофированной, а суставы опухшие (эти отеки, как правило, не напряжены, и не особо болезненные): это хронический синовит.

9. С увеличением опухоли, поражение сустава, атрофия мышц и потеря движения прогрессируют в хроническую гемофильну артропатию.

10. Целью лечения является дезактивировать синовиальные оболочки как можно быстрее и сохранить функцию сустава. Опции включают:

- в идеале назначают с частотой и в дозах, достаточных для предотвращения рецидива кровотечения;
- если концентраты есть в достаточных дозах, короткие курсы лечения (6-8 недель) вторичной профилактики с интенсивной физиотерапией являются полезными;
- физиотерапия, в том числе:

упражнения для улучшения мышечной силы и поддержания подвижности сустава;

методы лечения для уменьшения вторичного воспаления, при наличии;

функциональная тренировка;

- курс нестероидных противовоспалительных средств (ингибиторы ЦОГ-2), которые могут уменьшить воспаление;
- функциональные крепления, которые позволяют суставу двигаться, но ограничивают движения в конце диапазона, в них синовиальная оболочка зажимается, и которые могут предотвратить новые кровотечения;
- синовэктомия.

Синовэктомия

1. Синовектомию следует рассматривать, если хронический синовит сохраняется при частых кровотечениях и не контролируется с помощью

других средств. Варианты синовэктомии включают химический или радиоизотопный синовиортез и артроскопическую или открытую хирургическую синовэктомию.

2. Нехирургическая синовектомия является процедурой выбора.

3. Радиоизотопная синовектомия, которая использует чистый бета-излучатель (фосфор-32 или иттрий-90), является очень эффективной, имеет мало побочных эффектов и может проводиться в амбулаторных условиях.

- Разовой дозы фактора свертывания крови часто бывает достаточно для однократного введения изотопа.

- Реабилитация является менее интенсивной, чем после хирургической синовектомии, но нужна, чтобы помочь пациенту восстановить силы, проприоцепция и нормальное функциональное использование сустава.

4. Если радиоизотопное лечение не доступно, химический синовиортез с рифампицином или окситетрациклина гидрохлоридом является подходящей альтернативой.

Химический синовиортез включает еженедельные инъекции до полного контроля синовита.

- Эти болезненные инъекции требуют внутрисуставного введения ксилокаина за несколько минут до инъекции склерозирующего средства, пероральных анальгетиков (комбинация ацетаминофена/парацетамола и опиоидов) и дозы концентрата фактора свертывания крови перед каждой инъекцией.

- Низкая стоимость химического средства компенсируется необходимостью многократных инъекций концентрата фактора.

- Рекомендуется реабилитация, как описано для радиоактивной синовектомии.

5. Хирургическая синовектомия, будь то открытая или артроскопическая, требует большого запаса фактора свертывания крови для операции и длительного периода реабилитации. Процедура должна выполняться опытной командой в специализированном центре лечения гемофилии. Она рассматривается только тогда, когда другие, менее инвазивные и не менее эффективные процедуры оказались неудачными.

Хроническая гемофильная артропатия

1. Хроническая гемофильная артропатия может развиться в любое время со второй декады жизни (а иногда и раньше), в зависимости от тяжести кровотечения и его лечения.

2. Этот процесс приводится в движение непосредственным влиянием крови на суставной хрящ во время гемартроза и усиливается стойким хроническим синовитом и рецидивирующим гемартрозом, что приводит к необратимым повреждениям.

3. По мере прогрессирования потери хряща развивается прогрессивное состояние артрита, которое включает:

- вторичные контрактуры мягких тканей

- атрофия мышц
- угловые деформации

4. Деформация также может усиливаться за счет контрактуры после мышечных кровотечений или нейропатии.

5. Потеря движения является общей с контрактурой сгибания, что вызывает наиболее значимую функциональную потерю.

6. Подвижность суставов и перенос веса могут быть очень болезненными.

7. С ухудшением суставов отек возникает в связи с прогрессирующим фиброзом синовиальной оболочки и капсулы.

8. Если сустав становится анкилизованым, боль может уменьшиться или прекратиться.

9. Рентгенографические признаки хронической гемофильной артропатии зависят от стадии поражения.

- Рентгенограмма покажет только поздние костно-хрящевые изменения.
- УЗИ или МРТ покажут ранние изменения мягких тканей и костно-хрящевые изменения.
- Сужение хрящевого пространства будет варьироваться от минимального до полной потери.
- Эрозия костей и субхондральные кисты костей будут развиваться, вызывая разрыв поверхности сустава, что может привести к угловым деформациям.
- Может быть фиброзный/костный анкилоз.

10. Целью лечения является улучшение функции суставов, облегчение боли и помощь пациенту продолжить/возобновить нормальную активность в повседневной жизни.

11. Варианты лечения хронического гемофильной артропатии зависят от:

- стадии состояния,
- симптомов пациента,
- влияния на образ жизни пациента и функциональную способность,
- имеющихся ресурсов.

12. Боль нужно контролировать соответствующими анальгетиками. Некоторые ингибиторы ЦОГ-2 могут быть использованы для облегчения боли в суставах (см. «Боль»).

13. Контролируемая физиотерапия с целью сохранения мышечной силы и функциональной способности является очень важной частью лечения на данном этапе. Вторичная профилактика может понадобиться, если в результате физиотерапии бывает рецидив кровотечения.

14. Другие консервативные методы лечения включают:

- последовательное формирование для оказания помощи в исправлении деформаций,
- крепление и протезирование для поддержки болезненных и нестабильных суставов,

- костыли или средства, облегчающие мобильность, чтобы уменьшить нагрузку на несущие суставы,

- адаптацию к окружающей среде в школе, дома или на работе для обеспечения возможности участия в общественной деятельности и занятости и облегчение повседневной активности.

15. Если эти консервативные меры не обеспечивают удовлетворительного облегчения боли и улучшения функционирования, может быть рассмотрено хирургическое вмешательство. Хирургические процедуры, в зависимости от конкретного состояния, требующего коррекции, могут включать:

- разрез внесуставных мягких тканей для лечения контрактуры,
- артроскопию, чтобы освободить внутрисуставные спайки,
- остеотомию для исправления ангулярной деформации,
- протезирование суставов при тяжелом заболевании с участием большого сустава (коленный, тазобедренный, плечевой, локтевой),
- синовэктомия локтя с радиальным удалением головки,
- артродез голеностопного сустава, который обеспечивает облегчение боли и коррекцию деформации с заметным улучшением функции. Недавнее усовершенствование в замене косточки может представлять альтернативу для больных гемофилией в будущем.

16. Адекватные ресурсы, в том числе достаточный запас концентратов и послеоперационная реабилитация должны быть доступны, чтобы продолжить любые хирургические процедуры.

10.2. Псевдоопухоли

1. Псевдоопухоль является потенциально опасным для жизни состоянием, уникальным для гемофилии, что происходит в результате недостаточно очищенных мягких тканей после кровотечения, как правило, в мышцах, прилегающих к кости. Чаще всего они встречаются в длинных костях или костях таза.

2. Если не лечить, псевдоопухоль может достигать огромных размеров, в результате чего давить на соседние сосудисто-нервные структуры и приводить патологические переломы. Может развиться свищ из-за вышележащей кожи.

3. Диагноз ставится по данным физического обследования локализованной массы.

4. Рентгенографические данные включают массу ткани с деструкцией прилежащей кости.

5. Более детальную и точную оценку псевдоопухоли можно получить с помощью КТ и МРТ.

6. Лечение зависит от места, размеров, темпов роста и воздействия на прилежащие структуры. Варианты включают введение фактора и мониторинг, аспирацию и хирургическое удаление.

- Рекомендуется шестинедельный курс лечения фактором с повторной МРТ. Если опухоль уменьшается, продолжайте фактор и повторите МРТ в течение трех циклов.

- Приступить к операции, если необходимо, будет намного легче, если опухоль уменьшилась.

- Аспирация псевдоопухоли со следующей инъекцией фибринового клея, эмболизация артерии или лучевая терапия могут помочь в заживлении некоторых поражений. Операция может быть необходима в других случаях

- Хирургическое удаление, в том числе ампутация конечностей, может быть необходимой по поводу больших псевдоопухолей, особенно, если они поражают длинные кости. Большие брюшные псевдоопухоли представляют особую проблему в хирургическом лечении осложнений гемофилии; операция должна выполняться только командой с опытом лечения гемофилии.

10.3. Переломы

1. Переломы не часто бывают у людей с гемофилией, возможно из-за более низкой способности передвигаться и интенсивности активности. Тем не менее, человек с гемофильной артропатией может быть подвержен риску переломов вокруг суставов, которые значительно потеряли подвижность и в костях с остеопорозом.

2. Лечение перелома требует немедленного введения концентрата заместительного фактора.

3. Уровень фактора свертывания крови поднимается, по крайней мере, до 50% и поддерживается в течение трех-пяти дней.

4. Нижние уровни могут поддерживаться в течение 10-14 дней до стабилизации перелома и предотвращения кровотечения мягких тканей.

5. План лечения должен быть соответствующим при определенных переломах, в том числе оперативное лечение при соответствующей поддержке концентратом фактора.

6. Гипса следует избегать; шины предпочтительнее.

7. Сложные/инфицированные переломы могут потребовать внешней фиксации.

8. Следует избегать длительной иммобилизации, которая может привести к значительному ограничению амплитуды движений в смежных суставах.

9. Физиотерапию необходимо начинать, как только стабилизируется перелом, чтобы восстановить диапазон движений, мышечную силу и функции.

10.4. Аллергические реакции у пациентов с гемофилией В

1. До 50% пациентов с гемофилией В с ингибиторами могут иметь тяжелые аллергические реакции, включая анафилактический шок на введение FIX. Такие реакции могут быть первым симптомом развития ингибитора.

2. Пациенты с недавно диагностированной гемофилией В, особенно те, у кого в семье есть это заболевание и/или с генетической

предрасположенностью к развитию ингибитора, должны обращаться в клинику или больницу, где лечат тяжелые аллергические реакции во время начальных 10-20 процедур с концентратами FIX. Реакция может произойти и позже, но может быть менее серьезной.

10.5. Стоматологическая помощь и лечение

1. У людей с гемофилией хорошая гигиена полости рта имеет важнейшее значение для предотвращения заболеваний пародонта и кариеса зубов, которые приводят к кровоточивости десен.

2. Стоматологическое обследование должно проводиться регулярно, начиная с момента прорезывания молочных зубов.

3. Зубы нужно чистить дважды в день щеткой средней жесткости для удаления налета.

4. Стоматологическая нить или щетки должны использоваться везде, где это возможно.

5. Зубная паста с фтором должны использоваться в районах, где природного фтора в водоснабжении нет. В случае необходимости также могут быть назначены добавки фтора.

6. Ортодонтическая оценка должна рассматриваться у всех пациентов в возрасте от 10-14 лет для того, чтобы определить, есть ли проблемы, связанные со смещением, которые могут привести к периодонтальной болезни, если не лечить.

7. Важна тесная связь между хирургом-стоматологом и медицинской командой по гемофилии для обеспечения надлежащей комплексной стоматологической помощи.

8. Лечение может безопасно проводиться под местной анестезией с использованием полного спектра методик для хирургов-стоматологов. Инфильтрационные, интрапапиллярные, внутриннелигаментарные инъекции часто делают с применением фактора (20-40%), хотя это возможно и без него, когда специалист имеет адекватный опыт во введении этих инъекций.

9. Лечение в отделении гемофилии может понадобиться в случаях, когда необходимо блокирование нижнего альвеолярного нерва или инфильтрация языка.

10. Стоматологическое удаление или хирургические процедуры, выполняемые в полости рта, должны проводиться по плану ведения гемостаза в консультации с гематологом.

11. Транексамовая кислота или эпсилон-аминокапроновая кислота (ЭАКК) часто применяются после стоматологических процедур, чтобы уменьшить потребность в заместительной терапии.

12. Пероральные антибиотики должны назначаться только при необходимости.

13. Местные гемостатические мероприятия также могут выполняться после удаления зубов. Типовые средства включают окисленную целлюлозу и фибриновый клей.

14. После удаления зуба, пациенту следует рекомендовать избегать горячих блюд и напитков до выздоровления. Регулярно полоскать рот теплой соленой водой (чайная ложка соли на стакан теплой воды), начиная со следующего дня после лечения и продолжать в течение 5-7 дней или до заживления.

15. О продолжительном кровотечении и/или трудностях при разговоре, глотании или дыхании после стоматологической манипуляции необходимо немедленно довести до сведения гематолога/хирурга-стоматолога.

16. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и АСК следует избегать.

17. Соответствующая доза парацетамола/ацетаминофен каждые шесть часов в течение 2-3 дней поможет предотвратить боли после удаления.

18. Наличие инфекций, переносимых с кровью, не должно влиять на возможность стоматологического лечения.

19. Профилактика кровотечений во время стоматологических процедур у пациентов с ингибиторами к FVIII или FIX требует тщательного планирования.

10.6. Лечение боли

1. Пациенты с гемофилией часто испытывают острую или хроническую боль. Адекватная оценка причины боли необходима для адекватного управления болью.

Таблица 10. Стратегии ведения боли у пациентов с гемофилией

1	Парацетамол/ацетаминофен Если не эффективны
2	Ингибитор ЦОГ-2 (например, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и др.) или Парацетамол / ацетаминофен плюс кодеин (3-4 раза / сут) или Парацетамол/ацетаминофен плюс трамадол (3-4 раза/сутки)
3	Наркотические анальгетики: применение продукта медленного высвобождения предподчтительно.

11. ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

11.1. Профилактическая заместительная терапия фактором свертывания

1. Профилактика – это лечение путем внутривенной инъекции концентрата фактора в целях предотвращения ожидаемого кровотечения (см. табл. 11).

2. Профилактика начинается тогда, когда замечается, что пациенты с умеренной гемофилией с уровнем фактора свертывания крови > 1 МЕ/мл редко имеют спонтанные кровотечения и еще имеют гораздо лучше сохранившуюся функцию сустава.

3. Профилактика предупреждает кровотечения и разрушения суставов и

должна быть целью терапии для сохранения нормальной костно-мышечной функции.

4. Было показано, что профилактическое заместительное введение фактора свертывания крови полезно, даже если уровни фактора не поддерживаются выше 1 МЕ/мл постоянно.

Таблица 11. Определение протоколов заместительной терапии фактором свертывания крови

Протокол	Определение
Эпизодическое («по требованию») лечение	Лечение, проводимое при наличии клинических признаков кровотечения
Непрерывная профилактика	
Первичная профилактика	Регулярное непрерывное лечение* начато при отсутствии зарегистрированного поражения костно-хря-щевой ткани суставов, определенного по данным фи-зикального обследования, методов визуализации, и начато до появления второго клинически очевидного большого кровотечения в суставах и возраст 3 года**
Вторичная профилактика	Регулярное непрерывное лечение* начато после 2 или более кровотечений в крупные суставы** и до начала зарегистрированного врачом и подтвержденного методами визуализации поражения суставов
Третичная профилактика	Регулярное непрерывное лечение,* начато после начала зарегистрированного врачом и обычной рентгенограммой поражения сустава
Прерывистая («периодическая») профилактика	Лечение для профилактики кровотечений в течение периодов не более 45 недель в год

* Определяется как непрерывное лечение в течение 52 недель/год и получение минимальной априорно определенной частоты инфузий в течение не менее 45 недель (85%) на год.

** Большие суставы: лодыжки, колени, бедра, локти и плечи

5. Неясно, все ли пациенты должны оставаться на профилактическом лечении постоянно, пока они не перейдут во взрослую жизнь. Хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что некоторые молодые люди могут быть здоровыми без профилактики, необходимы дополнительные исследования, прежде чем могут быть даны четкие рекомендации.

6. У пациентов с повторным кровотечением, особенно в суставах-мишенях, краткосрочная профилактика от четырех до восьми недель может

быть проведена, чтобы прервать цикл кровотечений. Это может быть в сочетании с интенсивной физиотерапией или синовиортезом.

7. Профилактика не восстанавливает поврежденные суставы, однако она снижает частоту кровотечений и может замедлить прогрессирование заболевания суставов и улучшить качество жизни.

8. Профилактика, которая практикуется в настоящее время в странах, где нет ограничений ресурсов на дорогостоящее лечение и возможна только при значительных ресурсах, которые выделяются на лечение гемофилии. Однако, она экономически эффективна в долгосрочной перспективе, поскольку устраняет высокие затраты, связанные с последующим лечением пораженных суставов и улучшает качество жизни.

9. В странах со значительной нехваткой ресурсов низкие профилактические дозы, которые даются чаще, могут быть эффективным вариантом.

10. Исследования экономической эффективности, направленные на выявление минимальной дозы, необходимой для обеспечения доступа к профилактике во многих странах мира.

Схемы, дозы

1. В настоящее время используются два протокола профилактики, из которых есть долгосрочные данные:

- протокол Malmõ: 25-40 МЕ/кг на дозу вводят три раза в неделю людям с гемофилией А и два раза в неделю людям с гемофилией В.
- протокол Utrecht: 15-30 МЕ/кг на дозу вводят три раза в неделю людям с гемофилией А и два раза в неделю людям с гемофилией В.

2. Однако, есть множество различных протоколов по профилактике, даже в пределах одной страны, и оптимальный режим еще предстоит определить.

3. Протокол должен быть как можно более индивидуализированным, в зависимости от возраста, венозного доступа, фенотипа кровотечений, активности и наличия концентрата фактора свертывания.

4. Один из вариантов лечения маленьких детей заключается в том, чтобы начинать профилактику раз в неделю и увеличивать количество в зависимости от кровотечения и венозного доступа.

5. Профилактическое лечение лучше проводить утром в периоды активности.

6. Профилактическое введение концентрата фактора свертывания рекомендуется перед участием в деятельности с повышенным риском получения травмы.

11.2. Мониторинг профилактики

Использования одного режима мониторинга профилактики недостаточно; комбинация клинических, лабораторных и радиологических методов обеспечивает более эффективный подход.

11.3. Рекомендации

1. Сочетание клинического и лабораторного мониторинга необходимо у детей на профилактике.

2. Стандартизированные оценки клинического обследования должны быть включены в перспективные оценки состояния пациента на профилактике, например, Haemophilia Joint Health Score score (Оценка состояния суставов при гемофилии).

3. Соблюдение профилактики и эпизоды кровотечений необходимо регистрировать.

4. Самые низкие уровни фактора должны быть измерены во время рутинных визитов в клинику. При отсутствии кровотечений поддержание самого низкого уровня >1 МЕ/мл не всегда необходимо. Исследования периода полураспада могут быть полезны, если самый низкий уровень FVIII остается <1 МЕ/мл при отсутствии ингибитора для того, чтобы помочь определить наиболее подходящий профилактический режим, если кровотечение не контролируется.

5. Специальных требований радиологического контроля суставов нет, если нет конкретных клинических показаний.

11.4. Ведение кровотечений в период между инфузиями фактора свертывания при гемофилии у пациентов, получающих регулярную профилактику

1. Кровотечения в период между инфузиями фактора свертывания должны лечиться согласно локализации и тяжести до полного прекращения.

2. Профилактические схемы должны пересматриваться соответствующим образом.

11.5. Домашнее лечение

1. Там, где это целесообразно и возможно, пациентов с гемофилией нужно лечить в домашних условиях.

2. Домашнее лечение предоставляет немедленный доступ к фактору свертывания крови и, следовательно, оптимальное лечение на ранней стадии, что приводит к снижению боли, дисфункции и длительной инвалидизации и значительному снижению дней госпитализации по поводу осложнений.

3. Дальнейшее улучшение качества жизни включает большую свободу передвижения и участие в физической активности, меньше пропусков учебы/работы, и большую стабильность занятости.

4. Домашнее лечение идеально достигается концентратами фактора свертывания или другими лиофилизированными средствами, которые являются безопасными и могут храниться в домашнем холодильнике.

5. Домашнее лечение должно находиться под контролем и наблюдением гематолога и должно начинаться только после образовательной и профессиональной подготовки пациента либо его родителей.

6. Обучение должно сосредоточиться на общих знаниях о гемофилии, распознании кровотечения и общих осложнений, мероприятиях первой помощи; расчета дозы, приготовлении, хранении и введении концентрата фактора свертывания, асептике; выполнении венепункции (или доступа к центральному венозному катетеру); учете, надлежащем хранении и утилизации игл/острых предметов и обработке разлива крови.

7. Пациенты или родители должны хранить записи относительно кровотечений (бумажные или электронные), которые включают дату и локализацию кровотечения, дозу и номер партии продукта, который применялся и побочные эффекты.

8. Техника инфузии и записи относительно кровотечений должны пересматриваться и контролироваться во время следующих визитов.

9. Домашнее лечение может начинаться у маленьких детей с адекватным венозным доступом и с помощью мотивированных членов семьи, которые прошли соответствующую подготовку. Дети старшего возраста и подростки могут научиться самостоятельно проводить инфузию при поддержке семьи.

10. Имплантированный прибор для венозного доступа Port-A-Cath может облегчить инъекции и может быть необходимым для профилактики у детей младшего возраста.

11. Однако, риски операции, местная инфекция и тромбоз, связанные с такими устройствами необходимо сопоставлять с преимуществами, начиная интенсивную профилактику на ранней стадии.

12. Устройство венозного доступа должно тщательно очищаться и адекватно промываться после каждого ввода, чтобы предотвратить образование сгустков**.**

11.6. Домашнее лечение и профилактика

Возможно проведение профилактического лечения в домашних условиях обученными лицами (родители либо самим ребенком-подростком). Успешная профилактика в домашних условиях включает несколько ключевых компонентов:

- методы венозного доступа;
- обеспечение доступной поставки концентрата фактора свертывания крови и одноразовых инструментов;
- осведомленность о надлежащем хранении и безопасной утилизации использованных предметов;
- сбор детальных данных;
- чуткость к ребенку с психологическим и эмоциональным дистрессам;
- осведомленность о симптомах специфических спонтанных и травматических кровотечений и необходимость их лечения;
- знание того, как и когда обратиться за консультацией к специалисту по гемофилии.

Рекомендации

1. Раннее образование и обучение по профилактике является важным компонентом ведения гемофилии у маленького ребенка и его семьи, и лучше всего обеспечивается в рамках мультидисциплинарной команды по гемофилии.

2. Участие обоих родителей в этом процессе должно поощряться, где это возможно.

3. Длительные и регулярные контакты с семьей с регулярным пересмотром профилактики имеют важное значение для раннего распознавания проблем с программами домашней профилактики.

4. Необходимо согласование с физическими лицами и с их семьями по физической культуре и спорту. Соревнования по контактным видам спорта, особенно у пациентов старше 10 лет, увеличит риск гемартроза и артропатии; спорт с высоким риском травмы головы следует избегать в любом возрасте. Альтернативную активность, такую как виды спорта с ракеткой, легкую атлетику или плавание следует поощрять, это облегчает полное участие в школьных мероприятиях с ровесниками и способствует развитию опорно-двигательного аппарата и хорошему общему здоровью.

ИНГИБИТОРНАЯ ФОРМА ГЕМОФИЛИИ

Ингибиторы

1. «Ингибитор» при гемофилии касается антител IgG, которые нейтрализуют факторы свертывания крови.

2. В настоящее время, когда концентраты фактора были подвергнуты соответствующей инактивации вирусов, ингибиторы FVIII или FIX считаются наиболее сильными осложнениями, связанными с лечением гемофилии.

3. Наличие нового ингибитора следует заподозрить у любого пациента, который клинически не отвечает на фактор свертывания крови, особенно, если раньше он отвечал. В этой ситуации целесообразно исследовать элиминацию дефицитного фактора свертывания крови у пациента и сравнить ожидаемое выздоровление и период полураспада введенного фактора свертывания крови. Как правило, выявляется значительное уменьшение периода полураспада введенного фактора.

4. Ингибиторы чаще встречаются у пациентов с тяжелой формой гемофилии по сравнению с пациентами с умеренной или легкой формой гемофилии.

5. Совокупный уровень (то есть риск в течение жизни) развития ингибитора при тяжелой форме гемофилии А находится в пределах 20-30% и примерно 5-10% при умеренной или легкой форме заболевания.

6. При тяжелой форме гемофилии А средний период развития ингибитора составляет три года или меньше в развитых странах. При средней/легкой форме гемофилии, это ближе к 30 годам, и часто рассматривается в связи с интенсивным введением FVIII при операции.

7. При тяжелой форме гемофилии ингибиторы не меняют локализацию, частоту и тяжесть кровотечения. При умеренной или легкой форме гемофилии

ингибитор может нейтрализовать эндогенно синтезированный FVIII, тем самым эффективно превращая фенотип пациента в тяжелый.

8. Проявления кровотечения при умеренной/легкой форме гемофилии, осложненной ингибитором, все чаще напоминают проявления у пациентов с приобретенной гемофилией (в связи с ауто-антителами к FVIII), с большим преобладанием кровотечений кожи и слизистых оболочек, урогенитального и желудочно-кишечного тракта. Следовательно, риск тяжелых осложнений и даже смерти от кровотечений могут быть значительными у этих пациентов.

9. Ингибиторы гораздо реже встречаются при гемофилии В, то есть менее чем у 5% людей с гемофилией.

10. Во всех случаях ингибиторы затрудняют лечение с замещением концентрата фактора. Пациенты на лечении фактором свертывания должны пройти обследование на развитие ингибитора.

11. Подтверждение наличия ингибиторов и количественное определение титра проводят в лаборатории, желательно с использованием Nijmegen модифицированных тестов Бетезди.

12. У детей ингибиторы должны исследоваться один раз в пять дней в течение 20 дней введения, каждый 10 день от 21 до 50 дня введения и, по крайней мере, два раза в год до 150 введений во время терапии профилактики.

13. У подростков, у которых более чем 150 введений, кроме 6 - 12 месячных осмотров, любая неудача относительно ответа на адекватную заместительную терапию концентратом фактора у пациента, который предварительно отвечал на лечение, является показателем для оценки ингибитора.

14. Измерение ингибитора необходимо проводить у всех пациентов, получающих интенсивное лечение в течение свыше пяти дней, в течение четырех недель после последней инфузии.

15. Ингибиторы также должны быть оценены до операции или, если анализы восстановления не были такими, как ожидалось.

16. Низкий ингибитор определяется как уровень ингибитора, который стал определяться на уровне <5 БЕ/мл, в то время как высокие уровни ингибитора определяются как ≥ 5 БЕ/мл.

17. Высокие уровни ингибиторов, как правило, устойчивы. Если не лечить в течение длительного периода, уровни титра могут упасть или даже стать такими, что невозможно их выявить, но будет периодический вторичный иммунный ответ в течение трех-пяти дней после введения дефицитного фактора свертывания крови.

18. Некоторые ингибиторы с низким титром могут быть временными, исчезать в течение шести месяцев с момента первоначального задокументирования, несмотря на недавние проблемы с антигенами концентрата фактора.

19. Ингибиторы с очень низким титром не могут быть обнаружены с помощью анализа ингибитора Бетезди, а только по плохим восстановлениям

и/или сокращенным периодам полувыведения (Т 1/2) после введения фактора свертывания.

Лечение кровотечения

1. Лечение кровотечений у пациентов с ингибиторами должно проводиться в консультации с центром, где есть опыт лечения ингибиторов.

2. Выбор продукта лечения должен основываться на титре ингибитора, записях клинического ответа на продукт, а также на локализации и характере кровотечения.

3. Пациентов с ингибитором с низким ответом можно лечить с помощью специфической замены фактора при гораздо более высоких дозах, если это возможно, чтобы нейтрализовать ингибитор фактором чрезмерной активности и остановить кровотечение.

4. Пациентов с ингибитором высокого ответа в анамнезе, но с низким титром можно лечить аналогично в чрезвычайных ситуациях, пока не возникнет вторичный иммунный ответ, как правило, в течение трех-пяти дней, что исключает дальнейшее лечение концентратами, которые содержат только отсутствующий фактор.

5. Свиной FVIII, полученный из плазмы свиней, эффективен в остановке кровотечения у некоторых пациентов. Препарат на основе плазмы в настоящее время заменен рекомбинантным концентратом свиного FVIII в клинических испытаниях.

6. У пациентов с уровнем ингибитора >5 БЕ эффективна терапия сверхвысокими дозами концентратов свертывания крови.

7. Альтернативные средства включают такие средства как рекомбинантный фактор VIIa (rFVIIa) и концентраты протромбинового комплекса (КПК), в том числе активированные формы (АКПК) являются эффективными у пациентов с высокими титрами ингибитора, особенно в терапии по требованию (по факту кровотечения), т.к. являются шунтирующими.

8. Эффективность двух доз rFVIIa и одной дозы АКПК для лечения кровотечений суставов эквивалентны.

9. Однако, некоторые пациенты лучше отвечают на одно средство, чем другие, что свидетельствует о необходимости индивидуализировать терапию.

10. Анамнестический иммунный ответ на шунтирующую терапию следует ожидать у пациентов с гемофилией В и ингибитором FIX, которые получают концентраты протромбинового комплекса, будь то активированного или нет, поскольку все эти концентраты содержат FIX.

11. Эффективность иммуносупрессивной терапии у пациентов с ингибиторами на сегодняшний день не доказана в связи с разноречивыми данными о ее эффективности.

Индукция иммунной толерантности

1. У больных с тяжелой формой гемофилии А устранение ингибиторов часто возможно путем индукции иммунной толерантности (ИИТ).

2. Перед терапией ИИТ пациенты не должны получать концентраты FVIII, в том числе препараты АКПК, которые могут содержать неактивные молекулы FVIII, чтобы титры ингибитора упали и чтобы избежать стойкого анамнестического подъема.

3. Ответ на ИИТ может быть менее благоприятным у пациентов с умеренной/легкой формой гемофилии.

4. Опыт работы с пациентами с ИИТ по поводу ингибитора гемофилии В ограничен.

5. У пациентов с гемофилией В с ингибиторами в анамнезе, с тяжелыми аллергическими реакциями на FIX может развиться нефротический синдром во время ИИТ, который не всегда является обратным после прекращения терапии ИИТ. Альтернативные схемы лечения, в том числе иммуносупрессивная терапия, как сообщается, являются успешными.

Рекомендации:

- индукция иммунной толерантности рекомендуется у пациентов с тяжелой формой гемофилии А и устойчивым ингибитором, который препятствует профилактике или лечению кровотечений стандартными дозами FVIII;

- вероятность хорошего результата ИИТ может быть оценена с использованием пикового титра ингибитора в анамнезе и начального титра (низкий риск: <200 и <10/мл, соответственно);

- ИИТ должна быть начата как можно быстрее после подтверждения ингибитора и когда титр <10 БЕ / мл;

- если титр ингибитора > 10/мл на момент установления диагноза, начало должно быть отложено, пока он не упал ниже 10 БЕ/мл. Если этого не произошло через 1 час, внимание должно быть уделено началу ИИТ;

- если титр ингибитора в анамнезе <5 БЕ/мл, ИИТ необходимо начать в дозе 50 МЕ/кг через день;

- если исходный титр ингибитора <10/мл и пик в анамнезе <200 БЕ/мл ИИТ нужно начинать с 100 МЕ/кг/сутки, если пик не <5 БЕ/мл (см. выше);

- если начальный титр ингибитора > 10 БЕ / мл или исторический пик >200 БЕ / мл, ИИТ должна начинаться с 200 МЕ/кг / сутки;

- если режим ИИТ 50 МЕ/кг через день или 100 МЕ/кг/сутки осложняется кровотечением, дозу нужно увеличивать поэтапно до 200 МЕ/кг/сутки до достижения контролирования кровотечения;

- индукция иммунной толерантности должна продолжаться до тех пор, пока не будет убедительной тенденции к снижению титра ингибитора (20% за 6-месячный период после достижения пика титра ингибитора) и необходимо избегать перерыва в ИИТ;

- снижение дозы может рассматриваться у пациентов с низким риском, как только титр Бетезди с вымыванием отрицательный два раза подряд и самый низкий суточный уровень FVIII ≥ 1 МЕ/дл. Доза FVIII должна быть уменьшена с сохранением наименьшего суточного уровня ≥1 МЕ/дл и минимизацией кровотечений в период между инфузиями фактора свертывания;

- как только доза FVIII снижается до ≤50 МЕ/кг через день при сохранении наинизшего уровня FVIII >1 МЕ/дл или полураспад FVIII после вымывания составляет >7 ч, пациент может считаться толерантным;

- если недостаточное снижение титра ингибитора (снижение на 20% в течение 6-месячного периода), может быть рассмотрена альтернативная стратегия. Варианты включают увеличение дозы FVIII, введение pdFVIII, иммуносупрессию ритуксимабом или прекращения ИИТ. Если нет адекватного ответа в течение 6 месяцев после ввода второй линии терапии, ИИТ необходимо прекратить;

- особое внимание должно быть уделено попытке индуцировать иммунную толерантность у пациентов с гемофилией В, учитывая относительно низкие показатели ответа и риск анафилаксии и нефротического синдрома;

- у больных с легкой/умеренной гемофилией А и ингибитором попытка обходного препарата должно предшествовать рассмотрению ИИТ, показатели успеха которой являются низкими в этой группе;

- у больных с легкой/умеренной гемофилией А и ингибитором, которые ассоциируются с фенотипом кровотечения, аналогичным приобретенной гемофилии А, необходимо рассмотреть попытку иммуносупрессии;

- индукция иммунной толерантности должна проводиться под наблюдением Центра гемофилии с опытом в лечении ингибитора.

Перевод пациентов на новые концентраты

1. У подавляющего большинства пациентов перевод на другие средства не приводит к развитию ингибитора.

2. Однако, в отдельных случаях, при введении новых концентратов FVIII у ранее леченых пациентов развились ингибиторы.

3. У этих пациентов ингибитор, как правило, исчезает после отмены нового препарата.

4. Пациенты, которые переходят на новый концентрат фактора, должны контролироваться на развитие ингибитора.

12. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ГЕМОФИЛИЕЙ

Все больные гемофилией должны быть на диспансерном учете у врача-гематолога, постоянно иметь при себе документы, где указан точный диагноз, наличие ингибитора, группа крови, резус-принадлежность, конкретные рекомендации на случай кровотечения.

Реабилитация и санаторно-курортное лечение осложнений гемофилии позволяют значительно приостановить, а, иногда, и предупредить процесс инвалидизации пациентов. Конкретные его виды должны назначаться гематологом вместе с физиотерапевтом. В отдельных случаях физиотерапевтические процедуры проводятся под прикрытием гемостатических препаратов. Для укрепления мышечной системы, опорно-двигательного аппарата показаны лечебная физкультура, массаж, плавание.

Предлагаем примерный протокол физиотерапевтического лечения острого и хронического рецидивирующего гемартроза у больного с гемофилией.

	Дни лечения (от начала эпизода гемартроза)								
Терапия	1	2	3	4	5	6	7	8-10	11-21
УВЧ		□	□	□					
Электрофорез					□	□	□	□	□
ЛФК (массаж)							▭ →		
Бассейн							▭		

Рис.2. Протокол лечения первичного, острого гемартроза у больного гемофилией

	Дни лечения (от начала эпизода гемартроза)										
Терапия	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11-21
УВЧ		□	□	□							
Аппликации димексида ч/д, эл- или фонофорез					□	□	□	▭			Всего №8-10
ЛФК (массаж)					▭						
Нестероидные противовосп.ср-ва*					▭						

* - ортофен, вольтарен, ибупрофен и др. – 1,5 мг/кг

Рис.3. Протокол лечения больного гемофилией с рецидивирующими гемартрозами, гипертрофическим синовитом

13. ПРОФИЛАКТИКА

Атравматичный образ жизни с раннего детства: обеспечение больному условий, которые бы сводили к минимуму возможность травмы. Правильная профориентация: выбор профессии, не связанной с физической нагрузкой и высокой угрозой травматизации. Не назначать препараты, обладающие дезагрегационными свойствами (ацетилсалициловая кислота и др.), а также внутримышечные инъекции.

14. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.

1. Где возможно, предлагается проведение генетических тестов на статус носителя риска у членов семьи людей с гемофилией женского пола для облегчения генетического консультирования, а также, по желанию семьи, проведение пренатальной диагностики.

2. ДНК-анализ мутаций для определения конкретной мутации, ответственной за гемофилию в конкретной семье, становится технически проще и значительно более распространенным. Это облегчает выявление носителей и пренатальную диагностику плода мужского пола.

3. Генетическое консультирование является ключевым, чтобы помочь людям с гемофилией, носителям и их семьям сделать более осознанный выбор.

4. Пренатальная диагностика обычно предлагается при рассмотрении вопроса о прерывании беременности, если выявлены поражения плода. Однако, ее можно провести с тем, чтобы помочь семье готовить и планировать роды. Помощь при родах способствует избежанию поражения плода.

5. Пол плода может быть определен с использованием ПЦР Y-хромосомы в материнской плазме/сыворотке после 7-9 недель беременности или с помощью УЗИ с 11 недели беременности.

6. Биопсия хориона (CVS) является основным методом пренатальной диагностики и лучше всего ее делать на 9-14 неделе беременности. Проведение биопсии может ассоциироваться с увеличением осложнений, включая аномалии развития конечностей плода.

7. Амниоцентез можно сделать на 15-17 неделе беременности.

8. Важно знать и придерживаться соответствующих законов, регулирующих такие процедуры в стране, где предоставляется эта услуга.

9. У носителей с низкими уровнями факторов (<50 МЕ/мл) гемостатическая поддержка может понадобиться для предотвращения кровотечения у матери во время процедуры пренатальной диагностики.

10. Все инвазивные методы, используемые для пренатальной диагностики, могут приводить к кровоизлияниям у матери и плода. Анти-D иммуноглобулин следует назначать, если мать резус отрицательная.

11. Предимплантационная генетическая диагностика позволяет выбрать эмбрион для имплантации в матку без специфической мутации.

15. ПРИВИВКИ

1. Лица с нарушением свертывания крови должны быть вакцинированы, но желательно вводить вакцину подкожно, а не внутримышечно или внутрикожно, если процедура не поддерживается инфузией концентратов фактора свертываемости крови.

2. Если необходимо сделать внутримышечную инъекцию:

- это лучше делать вскоре после дозы заместительной терапии фактора свертывания;
- перед инъекцией на месте инъекции в течение пяти минут может быть применен пакет со льдом;
- должны использоваться наименьшего размера иглы (как правило, 25-27;
- на месте инъекции необходимо обеспечить умеренное давление в течение не менее пяти минут.

3. Людям с гемофилией, которые имеют ВИЧ, следует ввести пневмококковую вакцину и ежегодную вакцины против гриппа.

4. Иммунизация против гепатита А и В имеет важное значение у всех людей с гемофилией. Эти прививки могут не быть столь же эффективными у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

16. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОФИЛИИ

Концентраты фактора VIII, полученные путем осаждения (PPT), фильтрации геля или ионного обмена хрома

Название	Компания	Место производства
Factor 8 Y	BioProducts Lab.	Elstree, England
Haemosolvate Factor VIII	National Bioproducts	Durban, South Africa
HEMORAAS SD plus H	Shanghai RAAS	Shanghai, China
Haemate P	CSL Behring	Marburg, Germany
Humate P	CSL Behring	Marburg, Germany
Conco-eight-HT	Benesis	Osaka, Japan
Koate DVI	Talecris	Clayton, NC, USA
BIOSTATE	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia
TBSF FVIII	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia
Aleviate	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia
Human Coagulation Factor VIII	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia
HEMORAAS- IP, SD plus H	Shanghai RAAS	Shanghai, China
HEMORAAS-HP, SD plus H	Shanghai RAAS	Shanghai, China
GreenEight	GreenCross	Seoul, Korea
Confact F	Kaketsuken	Kumamoto, Japan
Immunate	Baxter BioScience	Vienna, Austria

Название	Компания	Место производства
Emoclot D.I.	Kedrion	Barga, Italy
Haemoctin SDH	Biotest	Dreieich, Germany
Faktor VIII SDH Intersero	Intersero	Biotest, Dreieich, Germany
Octanate	Octapharma	Vienna, Austria, Stockhom, Sweden & Lingolsheim, France
Wilate	Octapharma	Vienna, Austria
FACTANE	LFB	France
Beriate P	CSL Behring	Marburg, Germany
Optivate	Bio Products Laboratory	Elstree, England

Концентраты фактора VIII для лечения болезни Виллебранда

Название	**Производитель**
Alphanate	Grifols (US)
Biostate	CSL Biotherapies
Factor 8Y	Bio Products Laboratory
Fanhdi	Grifols (Sp)
Haemate-P/Humate-P	CSL Behring
Immunate	Baxter BioScience
Wilate	Octapharma
Wilfactin	LFB (Lille)

Концентраты фактора VIII

Название	**Компания**	**Место производства**
Alphanate	Grifols	Los Angeles, CA, USA
Fanhdi	Grifols	Barcelona, Spain
Monoclate P	CSL Behring	Kankakee, IL, USA
Hemofil M AHF	Baxter BioScience	Los Angeles, CA, USA
Replenate	Bio Products Laboratory	Elstree, England, UK
Amofil	Sanquin OY	Sanquin, Amsterdam
Octanativ-M	Octapharma	Stockholm, Sweden
Aafact	Sanquin	Amsterdam, Netherlands
GreenMono	Greencross Corp	Seoul, Korea
Cross Eight M	Japanese Red Cross	Chitose City, Japan

Рекомбинантные концентраты фактора VIII

Название	**Компания**	**Место производства**
Kogenate FS = KOGENATE Bayer (in EU)	Bayer	Berkeley, CA, USA
Helixate NexGen =	CSL Behring	Made by Bayer,

Название	Компания	Место производства
Helixate FS		Berkeley, CA
Recombinate rAHF	Baxter BioScience	Thousand Oaks, CA, USA
Advate rAHF PFM	Baxter BioScience	Neuchatel, Switzerland and Thousand Oaks, CA, USA
Xyntha/ReFacto AF	Pfizer (previously Wyeth)	Stockholm, Sweden

Концентрат протромбинового комплекса

Название	Компания	Место производства
Prothroraas	Shanghai RAAS	Shanghai, China
Beriplex P/N	CSL Behring	Marburg, Germany
Haemosolvex Factor IX	National Bioproducts	Pinetown, South Africa
Profilnine SD	Grifols	Los Angeles, CA, USA
Prothrombinex-VF	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia
Prothrombinex-HT	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia
Prothromplex-T	Baxter BioScience	Vienna, Austria
Bebulin VH	Baxter BioScience	Vienna, Austria
HT DEFIX	SNBTS	Edinburgh, Scotland
Octaplex	Octapharma	Vienna, Austria & Lingolsheim, France
Facnyne	Greencross Corp	Seoul, Korea
Cofact	Sanquin (in Germany and Austria: Biotest)	Amsterdam, Netherlands
PPSB-human SD/Nano 300/600	German Red Cross NSTOB	Springe, Germany
UMAN Complex D.I.	Kedrion	Barga,Italy
KASKADIL	LFB	France

Концентраты, предназначенные для использования у пациентов с ингибиторами

Название	Компания	Место производства
FEIBA NF	Baxter BioScience	Vienna, Austria
NovoSeven = Niastase (in Canada)	Novo Nordisk	Copenhagen, Denmark

Высокоочищенные концентраты фактора IX

Название	Компания	Место производства
Berinin-P	CSL Behring	Marburg, Germany
Immunine	Baxter BioScience	Vienna, Austria
Hemo-B- RAAS	Shanghai RAAS	Shanghai, China

Название	Компания	Место производства
Octanine F	Octapharma	Vienna, Austria & Lingolsheim, France
Nanotiv	Octapharma	Stockholm, Sweden
MonoFIX-VF	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia
TBSF FIX	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia
Christmassin-M	Benesis	Osaka, Japan
Aimafix	Kedrion	Italy
BETAFACT	LFB	France
Haemonine	Biotest	Dreieich, Germany
Factor IX Grifols	Grifols	Barcelona, Spain
Berinin-P	CSL Behring	Marburg, Germany
Haemonine	Biotest	Dreieich, Germany
AlphaNine SD	Grifols	Los Angeles, CA, USA
Mononine	CSL Behring	Kankakee, IL, USA
Nonafact	Sanquin	AmsterdamThe Netherlands
Novact M	Kaketsuken	Kumamoto, Japan
Replenine – VF	BioProducts Lab.	Elstree, England, UK

Рекомбинантные концентраты фактора IX

Название	Компания	Место производства
BeneFIX	Pfizer (previously Wyeth)	Andover, MA; USA

Другие факторы свертывания крови

Название	Компания	Место производства
Clottagen (fibrinogen)	LFB	France
Fibrinogen HT	Benesis	Osaka, Japan
FIBRORAAS(fibrinogen)	Shanghai RAAS	Shanghai, China
Haemocomplettan P = Haemocomplettan HS(fibrinogen)	CSL Behring	Marburg, Germany
Factor VII	Baxter BioScience	Vienna, Austria
Factor VII	Bio Products	Elstree, England
FACTEUR VII	LFB	France
NovoSeven (=Niastase) (activated factor VII)	NovoNordisk	Copenhagen, Denmark
Factor X P Behring	CSL Berhing	Marburg, Germany
Factor XI	Bio Products	Elstree, England, UK
HEMOLEVEN (Factor XI)	LFB	France
Fibrogammin P (=Fibrogammin HS)	CSL Behring	Marburg, Germany

Название	Компания	Место производства
(Factor XIII)		
ACLOTINE	LFB	France
Anbinex	Grifols	Barcelona, Spain
Anti-thrombin	GreenCross	Seoul, Korea
ATIII	BPL	Elstree, England
Kybernin P	CSL Behring	Marburg, Germany
Neuart	Benesis	Osaka, Japan
Thrombate-III	Talecris	Clayton, NC, USA
Thrombotrol-VF	CSL Biotherapies	Melbourne, Australia
Anact C (activated protein C)	Kaketsuken	Kumamoto, Japan
Ceprotin	Baxter	Vienna, Austria
PROTEXEL	LFB	France

17. Индикаторы качества оказания медицинской помощи детям с гемофилией

№ п\п	Индикатор	Целевой уровень	Методика измерения вычисления	Фактор влияния
1	Рентгенография пораженных суставов	100% выполнения	Соответствие унифицированному клиническому протоколу	Компетентность врача-исследователя, возможность консультации врача-ортопеда
2	Ультразвуковое исследование суставов	100% выполнения	Соответствие унифицированному клиническому протоколу	Компетентность врача-исследователя, возможность консультации врача-ортопеда
3	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) Определение активности факторов VIII, IX, активности и свойств фактора Виллебранда, ингибиторов к факторам VIII и IX	100% выполнения	Соответствие унифицированному клиническому протоколу	Наличие реактивов и освоение методики для исследования вышеуказанных показателей

4	Рентгенография всего черепа в одной и более проекциях Обзорный снимок брюшной полости и органов малого таза Ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, забрюшинного пространства, мягких тканей Эзофагогастродуодено-скопия Компьютерная томография головы Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы и головного мозга	100% выполнения по клиническим показаниям	Соответствие унифицированному клиническому протоколу	Наличие в лечебных учреждениях соответствующего оборудования и специалистов
5	Общий анализ крови Общий анализ мочи	100% выполнения	Соответствие унифицированному клиническому протоколу	Анализы можно выполнить амбулаторно либо в стационаре
6	Исследование периода полувыведения концентрата дефицитного фактора у больного (элиминация)	100% выполнения	Соответствие унифицированному клиническому протоколу	Наличие аппаратуры, реактивов и освоение методики данного исследования

Список использованных источников:

1. Приказ МЗ ДНР от 04.06.2015 № 012.1/57 «Об утверждении должностей и специальностей медицинских и фармацевтических работников Донецкой Народной Республики»

2. Приказ МЗ ДНР от 08.12.2015 № 012.1/628 «О разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики»;

3. Приказ МЗ ДНР от 25.01.2016 № 81 «Об утверждении состава экспертного совета и рабочих групп по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики»;

4. Международная статистическая классификация болезней и проблем,

связанных со здоровьем, в 3-х томах - М., 2003.-2440 с.

5. Руководство по гематологии в 3 томах / Под ред. А. И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2005

6. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2006; 18—74

7. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. Доступно в интернете по адресе www.WFH.org.

8. Момот А. П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. — СПб: Форма Т, 2006

9. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia (WFH). Haemophilia 2013; 19:e1—e47

10. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders. First Edition, June2007. Доступно по адресу: http://www.lhsc.on.ca/ Health_Professionals/ Bleeding_Disorders/comprehensive_care_ca nada_2008.pdf

Министр О.Н. Долгошапко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
13.12.2019 протокол № 15

УТВЕРЖДЕН
приказом Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
23.01.2020 № 121

УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ «ГИПОТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ»

Сокращения, используемые в протоколе:
ВГ – врожденный гипотиреоз
ЩЖ – щитовидная железа
ССС – сердечно-сосудистая система
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
Т4св. – тироксин свободный
Т3св. – трийодтиронин свободный
ТТГ- тиреотропный гормон
ТРГ – тирорелизинг гормон
ГП – гипоксия плода

Дата разработки протокола: 2019 год

Рабочая группа по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе МЗ ДНР по профилю «Педиатрия»

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Место работы
1.	Лянник Виктория Александровна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, председатель Рабочей группы
2.	Мишук Светлана Олеговна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, заместитель председателя Рабочей группы
3.	Лиховид Елена Александровна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам детской инвалидности и амбулаторно-поликлинической помощи детям
4.	Кучеренко Нина Петровна	Заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
5.	Бобровицкая Антонина Ивановна	Профессор кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, доктор медицинских наук
6.	Медведева Виктория Валерьевна	Доцент кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по инфекционным болезням

		педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
7.	Линчевский Георгий Леонидович	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
8.	Головко Ольга Кузьминична	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
9.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии № 1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гастроэнтерологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
10.	Челпан Людмила Леонидовна	Доцент кафедры педиатрии №1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиоревматологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
11.	Бессонов Дмитрий Анатольевич	Заместитель генерального директора по неонатологии ДРЦОМиД МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неонатологии
12.	Москаленко Марина Анатольевна	Врач-невролог неврологического отделения Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
13.	Москаленко Сергей Валентинович	Доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
14.	Пшеничная Елена Владимировна	Заведующий кафедрой педиатрии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
15.	Конов Владислав Геннадьевич	Заведующий отделением детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиохирургии педиатрического профиля
16.	Прохорова Людмила Михайловна	Заведующий отделением неврологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неврологии педиатрического профиля
17.	Садеков Игорь Андреевич	Заведующий неврологическим отделением Детского клинического центра г. Макеевки
18.	Андреев Павел Владимирович	Доцент кафедры отоларингологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
19.	Федоренко Андрей Евгеньевич	Заведующий отделением отоларингологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по отоларингологии педиатрического профиля
20.	Легкая Наталья Михайловна	Врач-нефролог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
21.	Панова Надежда Ивановна	Заведующий нефрологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по нефрологии педиатрического профиля
22.	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующий отделением пульмонологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по пульмонологии педиатрического профиля

23.	Марков Сергей Евгеньевич	Главный врач Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
24.	Бухтияров Эдуард Вальтерович	Заведующий детским отделением КУ «ЦГКБ № 3 г. Донецка»
25.	Зиборова Юлия Владимировна	Врач-аллерголог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по аллергологии педиатрического профиля
26.	Хилинская Инна Викторовна	Врач-инфекционист Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
27.	Котлубей Галина Владимировна	Заведующий отделением детской офтальмологии КУ «ЦГКБ № 20 г. Донецка», внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по офтальмологии педиатрического профиля
28.	Власова Наталья Анатольевна	Заведующий детским отделением Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по психиатрии педиатрического профиля
29.	Чурилина Алла Константиновна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам первичной и реабилитационной помощи детям
30.	Мухлынина Наталья Евгеньевна	Врач-статистик Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по координации работы с детьми-сиротами и детьми, оставленными без родительского попечения
31.	Юлдашева Светлана Александровна	И.о. заведующего отделением детской онкогематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гематологии педиатрического профиля
32.	Мустафин Тимур Ахатиевич	Заведующий отделением новорожденных ДоКТМО МЗ ДНР
33.	Стрюковская Елена Анатольевна	Заведующий отделением неонатального наблюдения и лечения новорожденных ДРЦОМиД МЗ ДНР
34.	Дутова Елена Валериевна	Заведующий отделением новорожденных КУ «ЦКГБ № 6 г. Донецка»
35.	Навроцкая Ольга Евгеньевна	Врач неонатологического отделения КУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка», главный внештатный неонатолог управления здравоохранения администрации г. Донецка
36.	Волчкова Людмила Николаевна	Заместитель главного врача по лечебной работе Детского клинического центра г. Макеевки
37.	Егорова Татьяна Алексеевна	Внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по эндокринологии педиатрического профиля
38.	Кривущев Борис Исаевич	Заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького МЗ ДНР
39.	Данилюк Тамара Александровна	Заведующий детского центра реабилитации детей с нарушением слуха и речи, внештатный республиканский специалист по сурдологии педиатрического профиля МЗ ДНР
40.	Налетов Андрей Васильевич	Заведующий кафедрой педиатрии № 2,доцент, доктор медицинских наук

Гипотиреоз – синдром, обусловленный частичным или полным дефицитом тироксина и трийодтиронина или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

1. КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОТИРЕОЗА

1.1. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ - дефект биосинтеза тиреоидных гормонов, вследствие нарушений в щитовидной железе.

1.1.1. По тяжести заболевания различают:

а) субклинический (латентный, клинические проявления отсутствуют, уровни Т4 и Т3 нормальные, ТТГ повышен);

б) манифестный (имеются клинические признаки гипотиреоза, обусловленные низким содержанием Т4 и Т3 в крови и тканях);

в) осложнённый – помимо характерных для манифестной формы клинико-лабораторных изменений, имеются осложнения (выпот в полость перикарда, микседема, кретинизм).

1.1.2. По срокам возникновения различают:

1.1.2.1. Врождённый гипотиреоз.

Врожденный гипотиреоз часто сочетается с врожденными пороками сердца, врожденным вывихом бедра, расщелиной нёба, синдромом Дауна, трисомией по 18 хромосоме и др. дисморфными синдромами.

1.1.2.1.1. Дисгенезия щитовидной железы (аплазия, гипоплазия, эктопия) 70% всех случаев врождённого гипотиреоза.

1.1.2.1.2 Дисгормоногенез (нарушение синтеза тиреоидных гормонов).

- дефект натрий-йодного симпортера;
- дефекты пероксидазы;
- дефект синтеза перекиси водорода;
- дефект синтеза тиреоглобулина.

1.1.2.1.3. Резистентность к ТТГ:

- дефект гена рецептора ТТГ;
- мутация G-протеина: псевдогипопаратиреоз типа 1а.

1.1.2.1.4. Транзиторный гипотиреоз новорождённых (приблизительно 4 % всех случаев):

- у недоношенных и маловесных новорождённых с внутриутробной вирусно-бактериальной инфекцией в результате незрелости системы органификации йода;
- при приёме матерью во время беременности больших доз антитиреоидных средств у детей, как правило, при рождении имеется зоб, который уменьшается по мере выведения из крови ребенка тионамидов;
- при приёме матерью амиодарона, противоастматических средств;
- при аутоиммунном заболевании ЩЖ у матери возможна трансплацентарная передача антител, блокирующих рецептор к ТТГ;
- при дефиците йода у матери (если в постнатальном периоде ребёнок продолжает недополучать йод с пищей, гипотиреоз сохраняется и может привести к необратимым нарушениям физического и психического развития);
- при избытке йода (передозировка йода при лечении беременной, амниография с применением йодсодержащих контрастных веществ, использование йодсодержащих антисептиков);
- врождённая гемангиома или гемангиоэпителиома печени.

1.1.2.2 Приобретенный гипотиреоз.

Следует иметь ввиду возможность манифестации врождённого гипотиреоза в поздние сроки.

1.1.2.2.1 Аутоиммунный тиреоидит в стадии гипотиреоза.

Тиреоблокирующие антитела приводят к нарушению синтеза гормонов щитовидной железы и её фиброзу. При первом обследовании у 3-13 % выявляют манифестный гипотиреоз и у

30-35% - латентный; гипотиреоз без зоба у 5-10% больных с АИТ; у 10-25% детей в течение 5 лет развивается стойкий гипотиреоз.

1.1.2.2.2 Тиреоидэктомия, субтотальная резекция, гемитиреоидэктомия.

1.1.2.2.3 Удаление аномально расположенной железы в составе щитовидно-язычной кисты (через 6 месяцев после операции определяем ТТГ и Т4).

1.1.2.2.4 Поражение ЩЖ при генерализованных инфильтративных и гранулематозных процессах (цистиноз, гистиоцитоз Х и др.).

1.1.2.2.5 Дефицит йода.

1.1.2.2.6 Избыток йода (амиадарон).

1.1.2.2.7 Избыток лития, бромидов, производных сульфанилмочевины, противосудорожных средств.

1.1.2.2.8 Радиационное поражение ЩЖ, в том числе изотопами йода.

1.2. ВТОРИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ - обусловлен снижением биосинтеза Т4 и Т3 в результате дефицита ТТГ (гипофизарный).

1.2.1 Врождённый:

- следствие гипоксии плода (сочетается с врождёнными пороками развития головного мозга, гипогликемией, крипторхизмом и другими признаками ГП);
- изолированный дефицит ТТГ (мутация гена, кодирующего бета-субъединицу ТТГ);
- дефицит ТТГ, сочетанный с дефицитом гормона роста и других гормонов аденогипофиза (генетический);
- резистентность к ТРГ (мутация гена рецептора ТРГ).

1.2.2 Приобретённый:

- опухоли (краниофарингиома и др.);
- гранулематозные процессы;
- черепномозговые травмы;
- лучевая, химиотерапия;
- менингит и другие инфекции.

1.3. ТРЕТИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ – дефицит Т4 и Т3, вследствие недостаточности ТТГ, вызванной нарушением выработки тиролиберина (гипоталамический).

1.3.1 Врождённый:

Дисгенезия гипоталамических структур вследствие ГП.

1.3.2 Приобретённый:

- повреждения гипоталамуса (травмы, опухоли, например гамартома, инфекции);
- синдром повреждения гипофизарной ножки.

1.4. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ.

1.4.1 Резистентность тканей-мишеней к тиреоидным гормонам (мутации тиреоидного бета-рецептора).

1.4.2 Нарушение транспорта тиреоидных гормонов (генетический синдром Allan-Herdon-Dudley).

1.5. СИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ВРОЖДЁННОГО ГИПОТИРЕОЗА.

1.5.1 Синдром Пендреда (гипотиреоз, глухота, зоб) - дефект пендрина.

1.5.2 Синдром Бамфорда-Лазаруса (гипотиреоз, расщелина мягкого неба, волосы с острыми прядями) - мутация гена TTF2.

1.5.3 Синдром Кохера-Дебера-Семиланжа (ВГ, мышечная псевдогипертрофия).

1.5.4 ВГ, эктодермальная дисплазия, гипогидроз, цилиарная дискинезия.

1.5.5 Гипотиреоз и хорея доброкачественная.

1.5.6 Хореоатетозис (ВГ- респираторный дистресс-синдром) - мутации генов NKX 2.1/TTF1.

1.5.7 ВГ, ожирение, задержка психического развития, гипертрофия миокарда, колит.

2. ПАТОГЕНЕЗ ГИПОТИРЕОЗА

2.1. Недостаточность тиреоидных гормонов (гипотироксинемия) приводит к развитию метаболических нарушений, снижению термогенеза, снижению скорости окислительных процессов и активности ферментных систем, повышению трансмембранной клеточной проницаемости, накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена. Муциновый отек – компенсаторный механизм для уменьшения теплоотдачи организмом.

2.2. Дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает процессы роста, дифференцировки всех тканей и систем организма.

2.3. Больше других от недостатка тиреоидных гормонов у ребенка страдает центральная нервная система. Низкий уровень тиреоидных гормонов, особенно в первые месяцы жизни, приводит к задержке процессов миелинизации нервных волокон, снижает накопление липидов и гликопротеидов в нервной ткани, что в конечном итоге вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах нейронов в проводящих путях мозга.

2.4. Необратимость повреждения центральной нервной системы при ВГ без лечения в первые месяцы жизни связана с особенностями развития головного мозга новорожденного. Наиболее быстро мозг растет в первые 6 мес жизни. Именно в период быстрого роста и активного нейрогенеза мозг оказывается особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям, в том числе и к недостатку тироксина. Поэтому тиреоидная недостаточность в критический период наиболее быстрого роста мозга задерживает его созревание, приводя к необратимой психической отсталости.

3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА

Клинические проявления гипотиреоза у детей зависят от возраста манифестации заболевания и начала терапии.

3.1. **Клинические проявления гипотиреоза у новорожденных.**

3.1.1 Признаки незрелости при рождении в срок, часто переношенная беременность.

3.1.2 Вес средний или выше среднего. Умеренное увеличение массы тела вследствие уменьшения липолиза и задержки воды.

3.1.3 При ВГ развивается обменно-гипотермический синдром, характерно снижение температуры тела.

3.1.4 Отмечаются симптомы угнетения ЦНС и безусловных рефлексов: ребёнок сонливый, не проявляет беспокойства при мокрых пелёнках и голоде, сосёт вяло, испытывает затруднения при глотании, плач редкий низким голосом, мышечный тонус снижен.

3.1.5 Покровы бледные с мраморностью, суховаты, легко возникает цианоз, длительная желтуха новорождённого, отёчное лицо, губы, веки, надключичные ямки, тыльные поверхности кистей и стоп, полуоткрытый рот с широким «распластанным» языком. Окружность головы увеличена, сагиттальный шов открыт. Позднее отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки, расхождение прямых мышц живота.

3.1.6 Сердечная деятельность характеризуется тенденциией к брадикардии. Нормоцитарная, нормохромная анемия. В крови повышенный уровень холестерина и триглицеридов.

3.1.7 Живот вздут, позднее отхождение мекония, задержка стула.

3.1.8 Отсутствие клинических признаков врождённого гипотиреоза может быть обусловлено действием материнских гормонов, нормальным уровнем Т3, при сниженном Т4. Если явные симптомы гипотиреоза появляются на первой неделе жизни, можно заподозрить аплазию, резкую гипоплазию ЩЖ. Гипотиреоз вследствие умеренной гипоплазии, эктопии ЩЖ или нарушение гормоногенеза может не иметь клинических симптомов в периоде новорождённости и проявиться позже, даже в возрасте 2-6 лет. Врождённый зоб чаще указывает на дисгормоногенез и транзиторный характер гипотиреоза.

3.2. Клинические проявления гипотиреоза у детей грудного возраста и первых лет жизни.

3.2.1 Поражение нервной системы и органов чувств.

Характерны заторможенность, сонливость, гипомимия. К симптомам поражения периферической нервной системы относятся парестезии, замедление сухожильных рефлексов, атаксия, нарушение координации движений, пирамидные симптомы (спастическая диплегия). Выявляется также дисфункция органов чувств: нарушение слуха (отек слуховых труб и среднего уха), обоняния (из-за набухания слизистой оболочки носа). Отмечается затруднение носового дыхания. Голос больных становится низким и грубым (вследствие отека и утолщения голосовых связок).

3.2.2 Трофические нарушения кожи и ее придатков.

В условиях дефицита тиреоидных гормонов нарушается обмен гликозаминогликанов, следствием чего является повышение гидрофильности тканей. Характерны микседематозный отек лица и конечностей большие губы и язык. Кожа толстая, сухая, холодная, бледная с желтоватым оттенком, плохо собирается в складки, на локтях шелушится. Волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях, медленно растут. Может наблюдаться тотальная алопеция. Ногти тонкие, с продольной или поперечной исчерченностью. Себорея волосистой части головы, бровей, лба.

3.2.3 Изменения костной системы.

Голова гидроцефальной формы, большой родничок открыт, переносица широкая, плоская или впалая, гипертелоризм. Задержка появления ядер окостенения, остеохондропатия головки бедренной кости, дисгенезия (зернистость) эпифизов из-за неравномерной их оссификации. Позднее прорезывание зубов.

3.2.4 Поражение сердечно-сосудистой системы.

Изменения сердечно-сосудистой системы при ВГ связаны с уменьшением влияния на сердце тиреоидных гормонов и катехоламинов, а также с развитием дистрофических изменений в миокарде. Характерны брадикардия, снижение сердечного выброса, глухость тонов сердца. Для гипотиреоза типично пониженное артериальное давление со снижением пульсового.

Характерными изменениями на ЭКГ являются синусовая брадикардия, а также снижение вольтажа зубцов. Возможны изменения конечной части желудочкового комплекса: депрессия сегмента ST, снижение, двухфазность или инверсия зубца Т. Аритмии при ВГ встречаются очень редко, однако могут появляться на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Одним из характерных симптомов длительного декомпенсированного ВГ является наличие жидкости в перикарде (выявляется у 30-80% больных). Объем перикардиального выпота может быть различным: от минимального, выявляемого лишь при УЗИ, до выраженного, приводящего к кардиомегалии и сердечной недостаточности.

3.2.5 Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Снижение аппетита без снижения массы тела. Дискинезия желчевыводящих путей и кишечника по гипомоторному гипотоническому типу, запоры.

3.2.6 Нарушения кроветворения (анемический синдром).

Характерным проявлением ВГ являются нарушения кроветворения. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к качественным и количественным нарушениям эритропоэза, которые вызваны как собственно дефицитом тиреоидных гормонов, так и снижением образования эритропоэтинов. Кроме того, при ВГ нередко наблюдаются В12-дефицитная и железодефицитная анемия. Помимо нарушений эритропоэза, для ВГ характерны нарушения функции тромбоцитов: их адгезивно-агрегационная функция снижается, хотя количество остается в нормальных пределах.

3.3. Клиника гипотиреоза у детей и подростков.

В отсутствие лечения развивается задержка психомоторного, физического и полового развития.

3.3.1 Поражение нервной системы и органов чувств.

Снижение интеллекта (снижение успеваемости в школе, ухудшение памяти). Утомляемость, зябкость, сонливость, неловкость движений, речь замедленная, скандированная, взгляд безразличный.

3.3.2 Трофические нарушения кожи и её придатков, внешний вид больного.

Кожа сухая, холодная, бледная или субиктеричная. Сглаженность носогубных складок, бедная мимика, волосы тусклые, сухие, ломкие, выпадают, себорея волосистой части головы, лба, век, язык с отпечатками зубов по латеральному краю. Поздняя смена зубов.

3.3.3 Костно-суставная система.

Артралгии, выпот в полости суставов. На рентгенограмме задержка ядер окостенения, осанка с поясничным лордозом, выступающими ягодицами и полусогнутыми коленями, хондродистрофические пропорции тела.

3.3.4 Сердечно-сосудистая система и кровь.

Границы сердца расширены, тоны приглушены, функциональный шум, брадикардия, может быть перикардиальный выпот, гипотония, пульсовое давление уменьшено. На ЭКГ снижение вольтажа зубцов. Анемия нормохромная, нормоцитарная, гиперхолестеринемия. Свойственная гипотиреозу гиперлипидемия может способствовать ускорению атерогенеза и развитию ишемической болезни сердца.

3.3.5 Система пищеварения.

Часто развивается аутоиммунный гастрит. Моторика ЖКТ замедленная, запоры.

3.3.6 Нарушение функции почек.

При ВГ часто наблюдается снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, возможно появление небольшой протеинурии.

3.3.7 Дыхательная система.

Затруднённое носовое дыхание, стридор, цианоз носогубного треугольника и частые респираторные заболевания.

3.3.8 Половое развитие.

У девочек возможны нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи или аменореи, ановуляторные циклы. В большинстве случаев эти нарушения сочетаются с галактореей и обусловлены повышенным уровнем пролактина (синдром гиперпролактинемического гипогонадизма, или синдром персистирующей галактореи-аменореи). Наличие этого синдрома у больных с первичным ВГ известно как синдром Ван-Вика-Хеннеса-Росса.

Гиперпролактинемия при первичном ВГ связана с действием гипоталамического ТРГ, синтез которого в условиях дефицита гормонов ЩЖ многократно возрастает по механизму отрицательной обратной связи. ТРГ способен стимулировать секрецию не только ТТГ, но и пролактина. Кроме того, развитию гиперпролактинемии при ВГ способствует дефицит дофамина - основного гипоталамического ингибитора секреции пролактина. Гиперпролактинемия приводит к нарушениям цикличности выброса ЛГ и рецепции гонадотропинов в гонадах. Длительно существующая гиперпролактинемия способствует развитию вторичного поликистоза яичников.

Синдром Ван-Вика-Громбаха - вариант преждевременного полового созревания (ППР) у детей с первичным декомпенсированным ВГ. У девочек первыми признаками ППР являются увеличение молочных желез, иногда с лактореей, появление менархе. Лобковое и аксиллярное оволосение нехарактерны. У всех больных выявляются высокие уровни ТТГ и пролактина, уровни ЛГ и ФСГ увеличены умеренно. При УЗИ малого таза очень часто визуализируются кистозно-измененные яичники.

Мужской вариант этого симптомокомплекса характеризуется макроорхизмом при отсутствии или слабой выраженности симптомов андрогенизации. У больных с макроорхизмом на фоне ВГ значительно повышены уровни ТТГ, пролактина и гонадотропных гормонов. Однако уровень тестостерона, как правило, не превышает допубертатных значений.

4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Клинические симптомы в большинстве случаев не помогают в ранней диагностике ВГ. Только в 15% случаев ВГ может быть сразу заподозрен у новорождённого на основании данных клинической картины.

4.1. Шкала клинического скрининга ВГ у новорожденных (в баллах):

пупочная грыжа	2
отечное лицо	2
запоры	2
женский пол	2
бледность и гипотермия кожи	1
макроглоссия	1
мышечная гипотония	1
желтуха более 3 недель	1
шелушение и сухость кожи	1
беременность более 40 недель	1
масса тела при рождении более 3,5 кг	1

Признаки суммируются и при сумме более 5 баллов случай подозрителен на врожденный гипотироз.

4.2. Основные принципы лабораторного неонатального скрининга на ВГ.

4.2.1 Первый этап - родильный стационар.

У всех доношенных новорожденных на 4-5-й день жизни (у недоношенных детей на 7-14-й день жизни) берется кровь (чаще из пятки) и в виде капель (6-8) наносится на специальную пористую фильтровальную бумагу. Все образцы крови отсылаются в специализированную медико-генетическую лабораторию. При скрининге на гипотиреоз заболеваемость составляет один случай на 3500-4000 родов.

На этапе первичного скрининга практически невозможно различить ВГ и транзиторный ВГ, хотя необходимо иметь в виду, что транзиторный ВГ сопровождается относительно менее высокими уровнями ТТГ (9,0-40,0 мкЕд/мл), чем ВГ (уровень ТТГ в большинстве случаев больше 40,0 мкЕд/мл).

Разграничение этих состояний необходимо проводить на втором этапе скрининга, т.е. в поликлинических условиях, при повторном определении уровней ТТГ и свободного Т4 в сыворотке.

4.2.2 Второй этап - медико-генетическая лаборатория.

Все образцы с уровнем ТТГ более 9 мкЕд/мл должны быть проверены повторно, уровень ТТГ более 40 мкЕд/мл позволяет заподозрить ВГ, а уровень выше 100 мкЕд/мл с высокой степенью вероятности указывает на наличие заболевания.

Повторное определение уровня ТТГ.

Если уровень ТТГ составляет от 9 до 40 мкЕд/мл, в лаборатории проводится повторное определение из того же образца крови в дубликате с 6 стандартами.

1) при повторном выявлении аналогично высокого уровня ТТГ поликлинику по месту жительства ребенка срочно уведомляют о необходимости взять кровь из вены для определения уровней ТТГ и свободного Т4 в сыворотке.

2) если уровень ТТГ в сыворотке выше 20,0 мкЕд/мл, а уровень свободного Т4 ниже порогового значения для данной лаборатории, показано немедленное назначение заместительной терапии тиреоидными препаратами.

3) если уровень ТТГ в сыворотке от 20,0 мкЕд/мл до 40,0 мкЕд/мл, но уровень свободного Т4 в норме, лечение не назначается, за ребенком ведется наблюдение (при отсутствие клинических проявлений).

Повторные осмотры с определением уровней ТТГ, Т4 проводятся через 1 нед, далее через 3-4 нед; если уровень ТТГ нарастает, следует назначить заместительную терапию тиреоидными препаратами с дальнейшим пристальным наблюдением за ребенком.

4) если уровень ТТГ составляет более 40 мкЕд/мл, то с большой долей вероятности можно заподозрить ВГ. В этих случаях проводится повторное определение уровней ТТГ и свободного Т4 в первоначальных образцах крови и в сыворотке (взятой у ребенка в поликлинике по месту жительства). Сразу же после взятия крови из вены, не дожидаясь результата, ребенку назначают заместительную терапию левотироксином с повторным осмотром врача после получения результатов гормональных исследований. Если при повторном анализе уровни ТТГ и свободного Т4 окажутся в пределах нормы, лечение следует прекратить; если уровень ТТГ будет превышать норму - лечение следует продолжать под регулярным наблюдением педиатра-эндокринолога.

4.2.3 Третий этап - детская поликлиника.

На этом этапе за детьми с ВГ, выявленным по результатам неонатального скрининга, ведется динамическое наблюдение.

Контрольные исследования уровня Т4св. в сыворотке проводятся каждые 2 недели после начала заместительной терапии до нормализации уровня свободного Т4.

4.3. Обязательные исследования при установлении диагноза.

4.3.1 Оценка уровня ТТГ в цельной крови (неонатальный скрининг в медико-генетическом центре).

4.3.2 Оценка уровней ТТГ, свободного Т4 в сыворотке.

Низкий уровень свободного Т4 и повышенный уровень ТТГ являются важнейшими биохимическими признаками первичного ВГ. У новорожденных с компенсированным первичным ВГ уровень общего и свободного Т4 может быть нормальным, но уровень ТТГ повышен, так как в первые месяцы жизни возможно нарушение регуляции секреции ТТГ по типу обратной связи.

Низкий уровень ТТГ при гипотиреозе свидетельствует о нарушении в гипофизе или гипоталамусе и исключает первичное нарушение функции щитовидной железы.

У некоторых больных с вторичным гипотиреозом уровень ТТГ в крови находится в пределах нормы, либо парадоксально повышен, что связывают с секрецией иммунореактивного, но биологически неактивного ТТГ.

В практике врача иногда встречается повышение уровня ТТГ у новорождённых, обычно не превышающее 40 мкМЕ/мл, которое нормализуется через несколько недель. В таких случаях состояние тиреоидного статуса обозначают как транзиторный гипотиреоз.

Снижение уровней тиреоидных гормонов у недоношенных новорожденных отражает их адаптацию к стрессу и не является показанием для заместительной терапии ТТГ. К 1-2-му месяцу жизни уровни Т4 и Т3 в сыворотке постепенно увеличиваются и достигают нормальных значений, характерных для доношенных детей того же возраста. Истинные нарушения функции ЩЖ у таких детей можно выявить после нормализации их массы тела и развития.

4.4 Дополнительные исследования.

4.4.1 Определяют уровни свободного Т3, тиреоглобулина, тиреоблокирующих антител.

Уровень ТГ значительно снижен при аплазии ЩЖ, умеренно снижен или в пределах нормы при ее эктопическом расположении и повышен при нарушениях синтеза Т4 и Т3 (за исключением нарушения синтеза ТГ). Определение ТГ в большинстве случаев не позволяет точно установить причину ВГ, так как уровень ТГ лишь приблизительно соответствует массе функционирующей ткани ЩЖ.

Уровень тиреоблокирующих антител рекомендуется определять у новорожденных с гипотиреозом, когда у матери ребенка имеется аутоиммунное заболевание ЩЖ, а также при наличии в анамнезе транзиторного ВГ у братьев и сестер новорожденного.

4.4.2 Общий и биохимический анализ крови.

Позволяет выявить железодефицитную анемию, гиперхолестеринемию.

4.4.3 Электрокардиография.

На ЭКГ выявляются синусовая брадикардия, удлинение систолы, уменьшение амплитуды комплексов QRS; отмечается замедление внутрипредсердной, предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости.

4.4.4 Определение «костного возраста».

Используется не только для диагностики, но и для оценки адекватности проводимой терапии ВГ.

Рентгенография коленных суставов и стоп помогает установить продолжительность внутриутробного гипотиреоза. Отсутствие центров оссификации (эпифизарный дисгенез) дистальных отделов бедренных костей, проксимальных концов большеберцовых костей и кубовидных костей стоп является косвенным доказательством ВГ (оссификация костей имеется у большинства здоровых доношенных новорожденных).

Рентгенография кистей рук выявляет задержку появления ядер окостенения, их асимметрию, нарушение последовательности появления. Типично резкое отставание костного возраста от паспортного, при этом «костный возраст» задерживается даже в большей степени, чем рост.

4.4.5 УЗИ щитовидной железы.

УЗИ применяют для подтверждения аплазии ЩЖ. Для диагностики эктопии ЩЖ результаты УЗИ малоинформативны. Если по данным исследования ЩЖ в норме, то ВГ может быть обусловлен либо дефектами синтеза Т4 и Т3, либо трансплацентарным переносом материнских тиреоблокирующих антител.

Установлено, что рудиментарная ткань ЩЖ при ее дистопии способна достаточно длительно продуцировать тиреоидные гормоны; ее функциональная активность значительно снижается после 10-летнего возраста, в этих случаях может быть диагностирован ВГ с поздними проявлениями (поздняя форма ВГ).

В литературе описаны различные варианты дистопии ЩЖ в корне языка или по ходу тиреоглоссального протока, при этом может наблюдаться самая различная степень тяжести ВГ.

4.4.6 Дифференциальную диагностику первичного ВГ проводят с нанизмом, энцефалопатиями, синдромом Дауна, хондродистрофией, рахитом, болезнью Гиршпрунга.

5. ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТИРЕОЗА

Цели лечения: компенсация недостаточности щитовидной железы, достижение эутироидного состояния, устранение расстройств обмена веществ, достижение нормального физического и нервно-психического развитие ребенка.

5.1. При ВГ необходимо грудное вскармливание, как немедикаментозная терапия.

5.2. Медикаментозная терапия.

5.2.1 Заместительная терапия должна быть начата, как только установлен диагноз. На первом этапе лечения — с целью достижения эутиреоидного состояния, а на втором — для сохранения компенсации заболевания.

5.2.2 При выборе препарата для заместительной терапии предпочтение следует отдавать левотироксину (L-T4). Левотироксин натрия совершенно идентичен природному гормону человека тироксину. После приема левотироксина в крови создается «депо» этого препарата, которое расходуется по мере необходимости путем дейодирования тироксина и превращения его в Т3.

Всю суточную дозу левотироксина необходимо давать утром за 30-40 мин до завтрака, с небольшим количеством жидкости. Маленьким детям препарат допустимо давать во время утреннего кормления в растёртом виде.

Ориентировочные дозы левотироксина у детей с ВГ

Возраст	мкг/кг/сут	мкг/сут

Недоношенные новорожденные	8,0—10,0	
0-3 мес.	10,0—15,0	15,0—50,0
3-6 мес.	8,0—10,0	15,0—50,0
6-12 мес.	6,0—8,0	50,0—75,0
1-3 года	4,0—6,0	75,0—100,0
3-10 лет	3,0—4,0	100,0—150,0
10-15 лет	2,0—4,0	100,0—150,0
Старше 15 лет	2,0—3,0	100,0—200,0

5.2.3 При тяжелых формах ВГ лечение следует начинать с минимальных доз левотироксина, не более 25 мкг/сут, увеличивая дозу каждые 7—10 дней, пока она не дойдет до оптимальной. У доношенных новорожденных 150—200 мкг/м2 левотироксина; старше 1 года 100—150 мкг/м2.

5.3. Лечение транзиторного гипотиреоза.

5.3.1 С учетом тяжелых осложнений ВГ при отсутствии раннего лечения рекомендуется начинать терапию как можно раньше, в соответствующих возрасту дозах с постоянным контролем гормонального профиля. Транзиторная гипотироксинемия может проходить самостоятельно при исчезновении вызвавшей ее причины.

5.3.2 В сомнительных случаях в возрасте после 1 года проводится уточнение диагноза. Ребенку на 4 недели отменяют левотироксин и на «чистом фоне» определяют уровень ТТГ и свободного Т4. При получении нормальных показателей лечение не возобновляется, а контрольные осмотры с определением уровня гормонов в сыворотке проводятся через 2 нед, 1 и 6 мес после прекращения лечения.

5.3.3 Если диагноз ВГ подтверждается, лечение левотироксином продолжают с постоянным контролем за адекватностью получаемой ребенком дозы препарата.

5.3.4 Внимание: если уровень ТТГ на фоне терапии когда-либо повышался вследствие недостаточной дозы левотироксина или нарушения схемы его приема, прерывать лечение для уточнения диагноза не рекомендуется. В этом случае диагноз ВГ не вызывает сомнения.

5.4. Критерии адекватности лечения ВГ.

5.4.1 нормальный уровень свободного Т4 (нормализуется через 2 недели после начала лечения);

5.4.2 нормальный уровень ТТГ (нормализуется через 4 недели после начала лечения);

5.4.3 показатели физического развития в пределах нормальных значений (SDS роста, скорости роста, массы тела);

5.4.4 психомоторное развитие ребенка соответствует возрасту (оценка неврологом, психоневрологом);

5.4.5 нормальные показатели дифференцировки скелета (соответствие костного возраста паспортному).

6. Диспансерное наблюдение детей с гипотиреозом.

Обследование	Срок проведения	Возможные выявляемые дефекты
Осмотр врача-эндокринолога (врача-педиатра)	После установления диагноза — каждые 2 недели до нормализации Т4, далее 1 раз в мес. до 3-х мес., 1 раз в 3 мес. до 3-х лет. С 3-х лет – 1 раз в 6 мес. при компенсации.	Задержка, хондродистрофические пропорции; отставание психомоторного развития, частые респираторные заболевания, анемия.
Гормональные исследования (ТТГ, свободный Т4)	После установления диагноза — каждые 2 нед. до нормализации Т4, далее 1 раз в мес. до 3-х мес., 1 раз в 3	При первичном ВГ уровень ТТГ значительно повышен, уровень свободного Т4 снижен. При вторичном ВГ уровень ТТГ в норме

	мес. до 3-х лет. С 3-х лет – 1 раз в 6 мес. при компенсации.	(м. б. снижен или умеренно повышен), уровень свободного Т4 снижен.
Общий анализ крови	В течение 1-го года жизни, частота определяется индивидуально, далее 2 раза в год.	Анемия — нормохромная нормоцитарная, гипохромная железодефицитная, макроцитарная, В12- дефицитная.
Биохимический анализ крови	В течение 1-го года жизни, частота определяется индивидуально, далее 2 раза в год.	Гиперхолестеринемия, дислипидемия.
Исследование уровня тиреоглобулина	По показаниям.	Значительно снижен при аплазии ЩЖ. Умеренно снижен при эктопии ЩЖ.
ЭКГ	1 раз в год	Уменьшение амплитуды комплекса QRS, брадикардия.
УЗИ ЩЖ	После установления диагноза, затем контроль в возрасте 1 года. При наличии зоба - 1 раз в 6 мес. Без зоба - 1 раз в год.	Аплазия, гипоплазия, эктопия ЩЖ, многоузловой зоб.
ЭхоКГ	После установления диагноза на первом году жизни, далее – по показаниям.	Врожденные пороки развития; выпотный перикардит, снижение сократительной способности миокарда.
УЗИ почек	На первом году жизни, далее – по показаниям.	Врожденные пороки развития.
Рентгенография кистей рук	1 раз в год.	Отставание костного возраста.
Рентгенография коленных суставов, стоп	В период новорожденности.	Нарушение оссификации эпифизов бедренных костей, кубовидных костей стоп.
ЭЭГ	В 5 лет.	Диффузное замедление ритма, снижение его амплитуды, удлинение латентного периода вызванных зрительных и слуховых потенциалов.
Осмотр врача-невролога	На 1-м году жизни — 1 раз в 3 мес, далее 1 раз в год.	Задержка психомоторного развития; атаксия, нарушение координации движений, спастическая диплегия, гипотония.
Осмотр врача-офтальмолога	На 1-м году жизни - 2 раза в год, далее 1 раз в год.	Косоглазие.
Осмотр врача-отоларинголога	1 раз в год, если нет хронического тонзиллита.	Наличие эктопированной ЩЖ в корне языка, нарушение слуха, хронический тонзилит.
Осмотр врача-сурдолога	По показаниям.	Нейросенсорная тугоухость.

Осмотр логопеда	В 4—5 лет.	Нарушения речи (от легких до тяжелых).
Осмотр врача-психиатра	Первичный в 1—1,5 года; повторно в 5 лет (при необходимости раньше).	Задержка интеллектуального развития.
МРТ головного мозга	По показаниям.	Гиперплазия гипофиза при декомпенсированном ВГ; уменьшение размеров гиппокампа, нарушение структуры головного мозга.
Пункционная биопсия ЩЖ	По показаниям (при многоузловом зобе).	Наличие аденоматоза ЩЖ; исключение малигнизации.

7. Показания для госпитализации.

7.1 Плановая:

- при подозрении на гипотиреоз для установления диагноза и начальной заместительной терапии;
- 1 раз в три года для комплексного обследования, выявления осложнений, сопутствующей патологии, коррекции терапии

7.2 Экстренная госпитализация при наличии осложнений:

- миокардит;
- перикардит;
- тяжёлая анемия;
- маточное кровотечение;
- каловый завал.

8. Профилактика.

Дефицит йода у матери - самая частая причина ВГ у новорожденных в районах, где встречается эндемический зоб, обусловленный недостатком йода в воде и пище. В областях с выраженным йодным дефицитом, ВГ может проявляться как неврологический или микседематозный эндемический кретинизм.

Имеются данные, что формирование неврологического кретинизма начинается во II триместре беременности, вероятно, под влиянием гипотиреоза у матери и задержки начала функционирования ЩЖ у плода. Развитие данной формы заболевания можно предотвратить, если профилактика йодом начата до наступления беременности, и невозможно - при начале профилактики после 2-3 мес. гестации. Терапия тиреоидными гормонами после рождения также не приводит к ликвидации проявлений неврологического кретинизма.

Профилактика ВГ заключается в ликвидации йодного дефицита до наступления беременности и в предупреждении внутриутробной гипоксии плода.

9. Индикаторы качества оказания медицинской помощи детям с гипотиреозом

№ п\п	Индикатор	Целевой уровень	Методика измерения вычисления
1	Проведение неонатального скрининга новорожденным	99%	По формуле расчета процентов
2	Начало заместительной терапии при установлении диагноза	99 %	По формуле расчета процентов

3	Плановая госпитализация детей с гипотиреозом 1 раз в 3 года для дообследования	95%	По формуле расчета процентов

Список использованных источников:

1. Эндокринология: Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. -М. ГЭОТАР- Медиа, 2008-1072с.

2. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков /Под ред. Н.П. Шаболова. -М.МЕДпресс-ИНФОРМ, 2017-415е.

3. Фундоментальная и клиническая тироидология / Под ред. М.И.Балаболкина. –М.ОАО «Издательство «Медицина», 2017-816с.

4. Уроки тиреодологии / Велданова М.В. -Уроки тироидологии / Велданова М.В.

Министр О.Н. Долгошапко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
13.12.2019 протокол № 15

УТВЕРЖДЕН
приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
23.01.2020 № 121

УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ «РАХИТ И ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ»

Перечень сокращений

МКБ-10	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем Всемирной организации здравоохранения десятого пересмотра
УФИ	Ультрафиолетовое излучение

1. ПАСПОРТНАЯ ЧАСТЬ

Цель протокола: установление единых требований к порядку профилактики и диагностики рахита, лечения пациентов детского возраста с рахитом и дефицитом витамина D.

Протокол предназначен для применения в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. Разработан для врачей общей практики – семейных врачей, врачей-педиатров, врачей-неонатологов.

Дата разработки протокола: март 2019 года.

Дата следующего пересмотра: март 2024 года.

Список разработчиков протокола:

№ п/п	ФИО	Должность	Место работы	Примечание
1.	Налетов Андрей Васильевич	Заведующий кафедрой педиатрии №2	ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кафедра педиатрии №2	Доктор медицинских наук, доцент
2.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии №1	ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кафедра педиатрии №1	Кандидат медицинских наук, доцент

3.	Кривущев Борис Исаевич	Заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии	ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кафедра пропедевтики педиатрии	Кандидат медицинских наук, доцент
4.	Масюта Дмитрий Иванович	Доцент кафедры педиатрии №2	ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кафедра педиатрии №2	Кандидат медицинских наук, доцент
5..	Прохоров Евгений Викторович	Заведующий кафедрой педиатрии №1	ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кафедра педиатрии №1	Доктор медицинских наук, профессор
6.	Чалая Любовь Феликсовна	Доцент кафедры педиатрии №2	ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кафедра педиатрии №2	Кандидат медицинских наук, доцент
7	Курышева Ольга Александровна	Ассистент кафедры педиатрии №2	ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кафедра педиатрии №2	Кандидат медицинских наук

Согласовано рабочей группой по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю «Педиатрия»:

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Место работы
1.	Лянник Виктория Александровна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, председатель Рабочей группы
2.	Мишук Светлана Олеговна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, заместитель председателя Рабочей группы
3.	Лиховид Елена Александровна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам детской инвалидности и амбулаторно-поликлинической помощи детям
4.	Кучеренко Нина Петровна	Заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького

5.	Бобровицкая Антонина Ивановна	Профессор кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, доктор медицинских наук
6.	Медведева Виктория Валерьевна	Доцент кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по инфекционным болезням педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
7.	Линчевский Георгий Леонидович	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
8.	Головко Ольга Кузьминична	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
9.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии № 1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гастроэнтерологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
10.	Челпан Людмила Леонидовна	Доцент кафедры педиатрии №1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиоревматологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
11.	Бессонов Дмитрий Анатольевич	Заместитель генерального директора по неонатологии ДРЦОМиД МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неонатологии
12.	Москаленко Марина Анатольевна	Врач-невролог неврологического отделения Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
13.	Москаленко Сергей Валентинович	Доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
14.	Пшеничная Елена Владимировна	Заведующий кафедрой педиатрии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
15.	Конов Владислав Геннадьевич	Заведующий отделением детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиохирургии педиатрического профиля
16.	Прохорова Людмила Михайловна	Заведующий отделением неврологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неврологии педиатрического профиля
17.	Садеков Игорь Андреевич	Заведующий неврологическим отделением Детского клинического центра г. Макеевки
18.	Андреев Павел Владимирович	Доцент кафедры отоларингологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
19.	Федоренко Андрей Евгеньевич	Заведующий отделением отоларингологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по отоларингологии педиатрического профиля
20.	Легкая Наталья Михайловна	Врач-нефролог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР

21.	Панова Надежда Ивановна	Заведующий нефрологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по нефрологии педиатрического профиля
22.	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующий отделением пульмонологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по пульмонологии педиатрического профиля
23.	Марков Сергей Евгеньевич	Главный врач Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
24.	Бухтияров Эдуард Вальтерович	Заведующий детским отделением КУ «ЦГКБ № 3 г. Донецка»
25.	Зиборова Юлия Владимировна	Врач-аллерголог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по аллергологии педиатрического профиля
26.	Хилинская Инна Викторовна	Врач-инфекционист Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
27.	Котлубей Галина Владимировна	Заведующий отделением детской офтальмологии КУ «ЦГКБ № 20 г. Донецка», внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по офтальмологии педиатрического профиля
28.	Власова Наталья Анатольевна	Заведующий детским отделением Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по психиатрии педиатрического профиля
29.	Чурилина Алла Константиновна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам первичной и реабилитационной помощи детям
30.	Мухлынина Наталья Евгеньевна	Врач-статистик Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по координации работы с детьми-сиротами и детьми, оставленными без родительского попечения
31.	Юлдашева Светлана Александровна	И.о. заведующего отделением детской онкогематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гематологии педиатрического профиля
32.	Мустафин Тимур Ахатиевич	Заведующий отделением новорожденных ДоКТМО МЗ ДНР
33.	Стрюковская Елена Анатольевна	Заведующий отделением неонатального наблюдения и лечения новорожденных ДРЦОМиД МЗ ДНР
34.	Дутова Елена Валериевна	Заведующий отделением новорожденных КУ «ЦКГБ № 6 г. Донецка»
35.	Навроцкая Ольга Евгеньевна	Врач неонатологического отделения КУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка», главный внештатный неонатолог управления здравоохранения администрации г. Донецка

36.	Волчкова Людмила Николаевна	Заместитель главного врача по лечебной работе Детского клинического центра г. Макеевки
37.	Егорова Татьяна Алексеевна	Внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по эндокринологии педиатрического профиля
38.	Кривущев Борис Исаевич	Заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького МЗ ДНР
39.	Данилюк Тамара Александровна	Заведующий детского центра реабилитации детей с нарушением слуха и речи, внештатный республиканский специалист по сурдологии педиатрического профиля МЗ ДНР
40.	Налетов Андрей Васильевич	Заведующий кафедрой педиатрии № 2,доцент, доктор медицинских наук

2. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

2.1. Рахит – нарушение минерализации растущей кости, обусловленное временным несоответствием между потребностями растущего организма в фосфоре и кальции, а также функционированием систем, обеспечивающих их усвоение.

Этиология и патогенез. Витамин D существует в двух формах – холекальциферол (витамин D3) и эргокальциферол (витамин D2), которые отличаются только строением боковой цепи; различия не влияют на их функцию, как гормонов. Однако трансформация эргокальциферола в активные формы витамина D происходит более медленно, поэтому витамин D2 достаточно редко используется для компенсации дефицита витамина.

Холекальциферол синтезируется под действием ультрафиолетового излучения (УФИ) в коже и поступает в организм человека с пищей. Во время пребывания на солнце 7-дигидрохолестерин в коже превращается в провитамин D, а затем преобразуется в витамин D3.

Эргокальциферол вырабатывается растениями и грибами, содержится в дрожжах и хлебе, поступает в организм только с пищей, в том числе в виде обогащенных витамином D2 продуктов питания, биологически активных добавок к пище.

При оценке УФИ как источника обеспечения организма витамином D необходимо учитывать следующие особенности:

- интенсивность УФИ спектра В, достаточная для синтеза витамина D, наблюдается только в определенное время суток (в основном с 11:00 до 14:00);

- синтез витамина D в коже сильно снижается (практически до нуля) при повышенной облачности, тумане, загрязненности воздуха и пр.;

- солнечный свет УФИ спектра В не проникает через стекло, одежду, при использовании кремов от загара с высокой степенью защиты;

- активность синтеза витамина D3 в коже находится в обратной зависимости от степени пигментации кожи; у ребенка с исходно светлой кожей синтез витамина D прогредиентно падает по мере усиления загара; дети с темным цветом кожи составляют группу риска по гиповитаминозу (синтез витамина D3 в коже у них минимален);

- активный переход синтезированного витамина D из эпидермиса в

кровоток происходит только при интенсивной физической нагрузке; гиподинамия существенно снижает поступление синтезированного в коже витамина в кровеносное русло.

Таким образом, при сочетании неблагоприятных факторов (недостаточная интенсивность УФИ спектра В, темный цвет кожи, плохие экологические условия, использование кремов с защитными факторами, гиподинамия и т. д.) синтез витамина D резко снижается.

Витамин D становится биологически активным после того, как пройдет два этапа ферментативных преобразований в виде гидроксилирования. На первом этапе метаболизма витамин D связывается с витамин D-связывающим белком плазмы крови, который взаимодействует с альбумином и транспортируется в печень. В купферовских клетках печени холекальциферол превращается в первый активный метаболит – 25-гидроксихолекальциферол [25(OH)D], или кальцидиол. 25(OH)D является основной формой витамина D, циркулирующей в крови. Образование 25(OH)D в печени регулируется по механизму обратной связи и поддерживается на относительно постоянном уровне. Уровень этого метаболита в крови может служить критерием обеспеченности организма витамином D.

Второй этап метаболизма происходит в почках с преобразованием 25(OH)D в биологически активный гормон кальцитриол – 1,25-дигидроксихолекальциферол (1,25(OH)2D). Именно 1,25(OH)2D вместе с паратгормоном и тиреокальцитонином регулируют фосфатно-кальциевый гомеостаз, обеспечивая всасывание кальция в кишечнике. 25(OH)D также метаболизируется в 1,25(OH)2D в различных тканях и клетках организма, участвуя в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, способствуя синтезу интерлейкинов и цитокинов, в том числе кателицидина D – противомикробного полипептида в макрофагах, а также обеспечивая другие внескелетные эффекты витамина D (таблица 1).

Концентрация кальция в сыворотке крови является постоянной величиной и составляет 2,25-2,7 ммоль/л. В норме концентрация кальция и фосфора поддерживается в соотношении 2:1, что необходимо для правильного формирования скелета. Кальций в крови находится в двух формах – ионизированной и связанной с белком.

Рахит развивается при недостатке витамина D, вследствие чего снижается концентрация его метаболита кальцитриола в сыворотке крови. Это снижает всасывание ионов кальция в кишечнике, их реабсорбцию почечными канальцами и приводит к возникновению гипокальциемии.

Снижение уровня ионизированного кальция в плазме крови, зафиксированное рецепторами паращитовидных желез, стимулирует продукцию паратгормона. Основной эффект паратгормона – активация рассасывающих костную ткань остеокластов и торможение синтеза коллагена в остеобластах. В результате происходит мобилизация кальция из костной ткани в кровь, уровень кальция определенное время сохраняется в пределах необходимых значений, но в костной ткани развивается остеопороз, а в дальнейшем и остеомаляция.

Одновременно паратгормон снижает реабсорбцию фосфатов в канальцах почек, фосфор выводится с мочой, развиваются гиперфосфатурия и гипофосфатемия (более ранний признак, чем гипокальциемия). Гипофосфатемия приводит к усиленному отделению фосфора от органических соединений. Эта компенсаторная реакция прежде всего касается фосфатидов миелиновых оболочек нервных стволов и клеток, а также АДФ-кислот мышечной ткани. Демиелинизация обусловливает преобладание процессов возбуждения и обеспечивает возникновение первых симптомов рахита. Параллельно нарастает ацидоз, за счет угнетения фермента цитратсинтетазы и уменьшения образования цитратов.

Основные изменения при рахите отмечаются в метаэпифизарных зонах костей. Они размягчаются, истончаются и искривляются. В зонах роста беспорядочно размножаются хрящевые и остеоидные клетки, эпифизы трубчатых костей утолщаются (гиперплазия остеоидной ткани). Продолжающий дефицит витамина D приводит к декомпенсации и уровень кальция крови снижается. Гипокальциемия может достигать высоких цифр, приводя к судорожным реакциям.

Таблица 1 - Физиологические процессы, регулируемые активной формой витамина D

Бета-клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Нарушение секреции инсулина, толерантности к глюкозе; сахарный диабет
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла	Повышение риска рака простаты, молочной железы, колоректального рака, лейкемии и других видов рака
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костей скелета	Рахит, остеомаляция, остеопороз
Иммунная система	Стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Повышенная частота инфекционных заболеваний, в т. ч. туберкулеза, а также аутоиммунных заболеваний, в частности сахарного диабета 1-го типа, рассеянного склероза, псориаза, язвенного колита, болезни Крона
Мозг	Наличие рецептора витамина D и 1α-гидроксилазы витамина D в тканях мозга человека	Недостаток витамина D в период внутриутробного развития приводит к нарушениям поведенческих реакций во взрослом состоянии (исследования на мышах); у взрослых и пожилых людей

		повышает риск болезни Паркинсона и умственной деградации
Мышечная система	Развитие скелетной мускулатуры	Повышенная частота миопатий
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензиновой системы, свертывание крови, фибринолиз, функционирование сердечной мышцы	Высокорениновая (почечная) гипертония, повышенный тромбогенез; повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда
Физиологическая система	Физиологические процессы и влияние на них активного метаболита витамина D	Нарушения и болезни, связанные с дефицитом витамина D

Антагонистом паратгормона, кроме производных холекальциферола, является гормон щитовидной железы кальцитонин. Он снижает количество и активность остеокластов, тормозит резорбцию кости, обеспечивает возврат кальция в костную ткань и подавляет секрецию паратгормона. Секреция кальцитонина усиливается при повышении концентрации кальция в крови и уменьшается при его снижении. Повышение концентрации витамина D и, соответственно, его метаболитов в крови, тормозит синтез паратгормона, восстанавливая всасывание кальция в кишечнике и фосфора в почках. Всасывающийся кальций сразу же усваивается костной тканью, создавая относительную гипокальциемию, тогда как уровень фосфатов нормализуется быстрее. Такое соотношение фосфора и кальция в крови снижает порог судорожной готовности, приводя к развитию спазмофилии.

2.2. Факторы, способствующие развитию рахита у детей:

2.2.1. Высокие темпы роста и развития в раннем возрасте и повышенная потребность в минеральных компонентах, особенно у недоношенных детей. Увеличение темпов роста у детей происходит весной (по сравнению с осенними месяцами), что в условиях высоких темпов прибавки массы на первом году жизни, повышает их потребность в минеральных компонентах.

2.2.2. Дефицит кальция и фосфора в пище, связанный с дефектами питания. Обмен кальция и фосфатов имеет особое значение в антенатальном периоде жизни. Повышенный риск недостаточности кальция у беременной и, как следствие, у ребенка в период его внутриутробного развития возникает, если женщина не употребляет по разным причинам молочные продукты (вегетарианство, аллергия к белкам молока, лактазная недостаточность и др.), при ограничении в питании мяса, рыбы, яиц (дефицит белка), при избытке в пище клетчатки, фосфатов, жира, приеме энтеросорбентов. Достаточных запасов кальция и фосфора во время беременности, как правило, не бывает, так как энергетическая ценность среднесуточных рационов питания современных женщин составляет 1500-1800 ккал при рекомендуемом потреблении 2500-3000

ккал/сутки. В результате остеопения (по данным ультразвуковой остеометрии) выявляется у 10 % новорожденных, родившихся от здоровых матерей, и у 42 % детей, родившихся у женщин с гестозом. В грудном молоке содержание кальция колеблется от 15 до 40 мг/дл, и дети первых месяцев жизни за сутки получают от 180 до 350 мг кальция. В то же время необходимое количество кальция для детей первых 6 месяцев жизни составляет не менее 400 мг/сутки. Содержание фосфора в грудном молоке колеблется от 5 до 15 мг/дл, и дети первых месяцев жизни за сутки получают от 50 до 180 мг фосфора. Для детей первого полугодия необходимое количество фосфора составляет не менее 300 мг. Дефицит кальция и фосфора в рационе и нарушение их соотношения возможны при несоблюдении принципов рационального питания у детей, находящихся на искусственном вскармливании, или при пролонгировании естественного вскармливания. Длительное вскармливание грудным молоком (более 18 месяцев) на фоне позднего введения прикорма (в 7-8 месяцев и позже) не позволяет избежать развития у ребенка гиповитаминоза даже при соблюдении кормящими матерями полноценной сбалансированной диеты. Кроме того, рахит легче возникает и тяжелее протекает при избыточном употреблении однообразной пищи, в том числе мучных изделий (макароны, каши и т. д.), из-за наличия в зерновых продуктах фитиновой кислоты, образующей в кишечнике нерастворимые соли с кальцием, уменьшая тем самым его всасывание.

2.2.3. Нарушение всасывания кальция и фосфатов в кишечнике, повышенное выведение их с мочой или нарушение утилизации в кости, обусловленные незрелостью транспортных систем в раннем возрасте или заболеваниями кишечника, печени и почек.

2.2.4. Гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреоидизм, низкая тубулярная реабсорбция фосфатов и последующая гипофосфатемия развиваются при синдроме мальабсорбции.

2.2.5. Снижение уровня кальция и фосфатов в крови и нарушение минерализации кости при длительном алкалозе, дисбалансе цинка, магния, стронция, алюминия, меди, железа, марганца обусловленных разными причинами. Также доказано отрицательное влияние дефицита витаминов А, С, группы В (особенно В1, В2, В6), фолиевой кислоты в пищевом рационе.

2.2.6. Нарушение физиологического соотношения остеотропных гормонов (паратгормона и тиреокальцитонина), связанного со снижением продукции паратгормона (чаще наследственно обусловленный гипопаратиреоз).

2.2.7. Сниженная двигательной активности и ограниченная естественная инсоляция.

Эти факторы обусловливают абсолютный или относительный, экзо- или эндогенный дефицит витамина D, а также более низкий уровень метаболита витамина D как модулятора обмена фосфатов и кальция, особенно в зимне-весенние месяцы года.

Развитие костных признаков рахита у детей раннего возраста обусловлено быстрыми темпами роста, высокой скоростью моделирования скелета и дефицитом в растущем организме фосфатов и кальция при несовершенстве

путей их транспорта, метаболизма и утилизации (гетерохрония созревания). Поэтому в настоящее время рахит нередко относят к пограничным, преходящим состояниям у детей раннего возраста.

2.3. Эпидемиология. Случаи рахита описаны во всех странах мира, включая страны Африки и Азии. Его частота среди детей раннего возраста колеблется, по данным разных авторов, от 1,6 до 35 %. В последние годы нарушения минерализации нередко выявляются у детей подросткового возраста, особенно при дефектах питания, а также у темнокожих жителей южных регионов, переехавших в европейские страны. Так, в Российской Федерации до 66 % детей в возрасте до 3 лет жизни имеют недостаточный уровень витамина D. В среднем, дефицит и недостаточность витамина D встречались у 60 % детей до 6 месяцев жизни, у 40 % детей второго полугодия жизни, у 70 % детей второго года и 86 % детей третьего года жизни.

Существуют группы риска по развитию рахита (таблица 2). В силу быстрого роста и активности процессов перестройки костной ткани у детей первых лет жизни, особенно у недоношенных, имеется высокая потребность в фосфатно-кальциевых солях и витамине D при относительной незрелости механизмов, осуществляющих доставку и отложение этих минеральных веществ в кость.

Таблица 2 - Группы риска по развитию рахита

Фоновые состояния	Патологические состояния
Отягощенная наследственность по нарушениям фосфорно-кальциевого обмена. Недоношенность. Морфофункциональная незрелость. Внутриутробная гипотрофия. Многоплодная беременность. Повторные роды с малыми промежутками между ними. Вскармливание неадаптированными смесями. Снижение двигательной активности (тугое пеленание, длительная иммобилизация). Недостаточная инсоляция. Смуглая кожа. Заболевания эпидермиса	Синдром мальабсорбции (целиакия, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, экссудативная энтеропатия и др.). Применение антиконвульсантов у детей с судорожным синдромом. Хроническая патология почек, печени, желчевыводящих путей. Частые респираторные заболевания

2.4. Классификация. Классификация рахита по О.С. Дулицкому (1947) представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Классификация рахита

Степень тяжести	Период	Течение
Рахит I степени – легкий	Начальных проявлений	Острое
Рахит II степени – средней тяжести	Разгара	Подострое
Рахит III степени – тяжелый	Реконвалесценции	
	Остаточных явлений	

2.5. Клиническая картина рахита.

Клинические симптомы недостаточности витамина D в виде костных симптомов и внескелетных проявлений возникают в течение относительного длительного периода времени.

Раньше других появляются изменения со стороны нервной системы: беспокойство, пугливость, вздрагивания при громком звуке, вспышке света, гиперестезия, нарушение сна, повышенная потливость, прежде всего волосистой части головы, облысение затылка.

Характерно поражение всего скелета, но клинические проявления более выражены в тех костях, которые в данном возрасте растут наиболее интенсивно и подвергаются большей физической нагрузке. Так, при возникновении рахита в первые 3 месяца жизни изменения проявляются со стороны костей черепа. При развитии болезни в срок с 3 до 6 месяцев изменения обнаруживаются в костях грудной клетки. При заболевании рахитом детей старше 6 месяцев поражаются кости конечностей и таза.

Отмечают 2 ведущих варианта изменения костей: остеомаляция (из-за остеопороза) и остеоидная гиперплазия.

Проявления остеомаляции:

1. Кости черепа. Размягчение краев большого родничка и швов, (краниотабес). Мягкость костей черепа приводит к его деформации в виде уплощения затылка или боковой поверхности, в зависимости от того, как ребенок чаще лежит.

2. Кости грудной клетки. В результате размягчения ребер формируется гаррисонова борозда (втяжение ребер по месту прикрепления диафрагмы, нижняя апертура грудной клетки развернута), искривление ключиц. Грудная клетка сдавлена в боковой или, чаще, фронтальной плоскости, грудина выступает вперед («куриная» грудь) или западает («грудь сапожника).

3. Кости конечностей. Отмечают их искривление. Ноги ребенка приобретают О- или Х-образную форму. В далеко зашедших случаях возможны патологические переломы.

4. Позвоночник. Отмечается его искривление («рахитический горб»).

5. Кости таза. Возможна их деформация, в том числе сужение выхода из малого таза (риск в будущем патологического течения родов).

Проявления остеоидной гиперплазии:

1. Кости черепа. Увеличение лобных, теменных, затылочных бугров (caput quadratum»).

2. Кости грудной клетки. Утолщения на V-VIII ребрах в месте перехода костной ткани в хрящевую (рахитические «четки»).

3. Кости конечностей. Утолщение в области запястья («браслетки») и на пальцах («нити жемчуга»).

Описанные изменения фиксируются на рентгенограммах в виде расширения, уплощения или вогнутости, блюдцеобразной деформации, шероховатости поверхности и трабекулярности метафизов; расширения зон

роста; остеопении.

Важные проявления рахита – слабость связочного аппарата и гипотония мышц. Слабость связочного аппарата приводит к «разболтанности» суставов, (например, лежа на спине, ребенок легко притягивает стопу к своему лицу и даже закидывает её за голову). Характерна поза сидящего больного – он сидит со скрещенными ногами и подпирает туловище руками. Гипотония мышц передней брюшной стенки проявляется распластыванием живота с расхождением прямых мышц («лягушачий живот»).

Вследствие изменения со стороны костей и мышц дети позже начинают держать голову, сидеть, стоять, ходить; наблюдается отсроченное закрытие большого родничка (после 2-х лет); нарушение сроков и порядка прорезывания зубов (отсутствие резцов к 10 месяцам, отсутствие моляров к 18 месяцам).

Нередко отмечают увеличение печени и селезенки (гепатолиенальный синдром).

Изменения грудной клетки и гипотония мускулатуры приводят к расстройствам дыхания при рахите II-III степени. У детей появляются одышка, цианоз, нарушается легочная вентиляция. Могут возникать участки ателектаза в легких, предрасполагающие к развитию пневмонии.

Нарушения экскурсии грудной клетки, недостаточное сокращение диафрагмы приводят к нарушению гемодинамики, которые проявляются тахикардией, приглушением тонов сердца, функциональным систолическим шумом.

В ряде случаев отмечают патологию со стороны пищеварительной и мочевой системы.

У части детей в разгар рахита обнаруживают гипохромную анемию.

В зависимости от степени тяжести и периода заболевания наблюдается следующая клиническая симптоматика.

2.6. Периоды рахита. Периоды определяют по клинической картине, степени выраженности остеомаляции и биохимическим изменениям.

2.6.1. ***Начальный период.*** Возраст возникновения зависит от месяца рождения ребенка и длится от 2-3-х недель до 2-3-х месяцев. Характерны нарушения вегетативной нервной системы, и только в конце этого периода появляются изменения костной системы в виде податливых краев большого родничка. Отмечается мышечная гипотония, запоры. При биохимическом исследовании определяется сниженный уровень фосфора в крови, уровень кальция остается в норме, снижается уровень 25(OH)D, повышен уровень паратиреоидного гормона сыворотки, характерно повышение щелочной фосфатазы.

2.6.2. *Период разгара.* Прогрессирует поражение нервной и костной систем. Костные изменения выступают на первый план, их выраженность зависит от тяжести течения заболевания. Для периода разгара характерны: выраженная мышечная гипотония, слабость связочного аппарата, увеличение печени и селезенки, гипохромная анемия, функциональные нарушения со

стороны других органов и систем. При биохимическом исследовании крови регистрируют значительное снижение уровней и кальция, и фосфора, повышение активности щелочной фосфатазы. Уровень кальцидиола и парагормона остаются прежними. Возможно увеличение активности ЛДГ, АСТ, АЛТ.

2.6.3. ***Период реконвалесценции.*** Характеризуется обратным развитием симптомов. Первыми исчезают симптомы поражения нервной системы, затем уплотняются кости, исчезают изменения мышечной системы, уменьшаются размеры печени и селезенки, восстанавливаются нарушения функций внутренних органов. Увеличивается до нормальных значений уровень фосфора, концентрация кальция может оставаться сниженной, активность щелочной фосфатазы повышена.

В этом периоде возможно развитие ***спазмофилии***.

2.6.4. ***Период остаточных явлений.*** Наблюдается у детей старше 2-3-х лет. Отмечаются последствия рахита в виде деформации костей. Лабораторные показатели минерального обмена в пределах нормы. Деформация трубчатых костей со временем исчезает. Деформации плоских костей уменьшаются, но остаются.

Для **рахита легкой степени (I)** обязательным является наличие костных изменений, преимущественно в виде остеомаляции: податливость при пальпации костей черепа – краниотабеса, также умеренная гипотония мышц. Выявление исключительно симптомов нарушения деятельности вегетативной нервной системы (без признаков поражения костей), являются основанием для постановки диагноза только при наличии и лабораторного подтверждения дефицита витамина D.

Рахит средней степени тяжести (II) характеризуется выраженными проявлениями остеомаляции и остеоидной гиперплазии: лобные и теменные бугры, «четки», деформации грудной клетки с расширением нижней апертуры груд и втяжением ребер – гаррисонова борозда; умеренная, чаще варусная деформация нижних конечностей, а также выраженная гипотония мышц – «лягушачий» живот.

Рахит тяжелый (III степень) характеризуется грубыми деформациями черепа (западение переносицы, «олимпийский» лоб), грудной клетки («куриная» грудь, «грудь сапожника»), позвоночника (рахитический кифоз), утолщение эпифизов костей предплечья (рахитические «браслеты») и фаланг пальцев («нити жемчуга»), нижних конечностей (Х или О-образные); нарушаются время и порядок прорезывания зубов, возможны переломы костей, выраженная мышечная гипотония, увеличение в объеме живота («лягушачий» живот), задержка в развитии статических функций.

Течение рахита у детей может быть **острым** или **подострым**.

При **остром течении отмечается** быстрое прогрессирование болезни, преобладание размягчения костей (остеомаляция), выраженные изменения вегетативной нервной системы.

При **подостром течении** преобладают признаки остеоидной гиперплазии

в сочетании с умеренными признаками поражения других органов и систем.

2.7. Диагностика. Диагноз рахита не должен основываться на таких патологических симптомах, как позднее прорезывание зубов, позднее закрытие большого родничка, задержка статикомоторного развития. Все дети с клиническими проявлениями тяжелого рахитического процесса должны обследоваться для исключения генетически детерминированных форм рахита.

Диагноз рахита устанавливается на основании анамнеза, данных объективного осмотра, результатов биохимических исследований и подтверждается рентгенологическими данными.

Диагностика основана на выявлении характерных проявлений со стороны костной системы.

Ранняя диагностика недостаточности витамина D возможна только при измерении определенных биохимических параметров, прежде всего уровней его метаболитов в крови.

Результатов только биохимического исследования недостаточно для установления диагноза рахита, к тому же они не всегда позволяют определить, что является первичной причиной рахита – дефицит витамина D или кальция, так как очень часто имеет место сочетанный дефицит этих веществ. Характерными для рахита биохимическими изменениями являются снижение уровня 25(OH)D, фосфора и кальция в сыворотке крови и снижение уровня кальция в моче. В противоположность этому практически у всех пациентов наблюдается повышение уровней паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы сыворотки и фосфора в моче.

Наиболее информативным показателем обеспеченности организма витамином D является содержание кальцидиола (25(OH)D) как в сыворотке, так и плазме крови. 25(OH)D имеет период полураспада около 2-3 недель. Кальцидиол включает в себя витамин D, полученный из пищевых продуктов, и витамин D, который синтезируется в коже после пребывания на солнце. Время полураспада в кровотоке другой активной формы витамина D – кальцитриола (1,25(OH)2D) – составляет всего 4 часа. Кальцитриол циркулирует в 1000 раз более низкой концентрации, чем 25(OH)D, а уровень его в крови жестко регулируется сывороточными уровнями паратиреоидного гормона, кальция и фосфатов.

Таким образом, 25(OH)D (кальцидиол) является метаболитом витамина D, который можно использовать для определения его статуса в организме человека.

Рентгенологическая картина в период разгара характеризуется специфическим поражением эпиметафизарных зон трубчатых костей, так называемым рахитическим метафизом – размытыми зонами минерализации, расширением метафизарных зон, бокаловидной деформацией эпиметафизарных отделов костей («браслетки»), нечеткостью ядер окостенения; определяются остеопения и грубый трабекулярный рисунок диафизарных отделов. Наблюдаются также расширение зон роста, блюдцеобразная деформация метафизов, неровность и вогнутость их краев, наличие которых подтверждает диагноз рахита. Наиболее выраженные клинические и рентгенологические

признаки рахита развиваются в основном при гипофосфатемии, реже – при гипокальциемии.

Вопрос о том, какой уровень 25(OH)D в сыворотке является нормальным, а какие показатели следует расценивать как гиповитаминоз, продолжает активно обсуждаться. К настоящему времени пересмотрена точка зрения об оптимальном содержании витамина D в сыворотке крови. Адекватный уровень витамина D определяется как концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл (75 нмоль/л), недостаточность – как 21-30 нг/мл (51-75 нмоль/л), дефицит – менее 20 нг/мл (50 нмоль/л).

2.8. Дифференциальная диагностика

Витамин- D-зависимый рахит – это форма рахита, которая обусловлена генетическими мутациями: гена CYP27B1 с нарушением преобразования витамина D в кальцитриол в почках; гена CYP2R1, с нарушения преобразования витамина D в кальцидиол в печени; в гене рецепторов витамина D (VDR) из-за нарушения чувствительности тканей к витамину D. Характерна выраженная клинико-лабораторная симптоматика рахита, потеря приобретенных статомоторных навыков, устойчивость к лечению обычными дозами витамина D.

Фосфат-диабет (витамин D-резистентный рахит) – тубулопатия с нарушением реабсорбции фосфатов. Выраженная клиника рахита, значительная гипофосфатемия и гиперфосфатурия при норме кальция в крови. Резистентность к лечению витамином D.

2.9. Пример формулировки диагноза

Рахит I, начальный период, острое течение.
Рахит II, период разгара, острое течение.
Рахит III, период разгара, острое течение.

2.10.Профилактика и лечение

Минимальная суточная потребность в витамине D – 400 МЕ (10 мкг). В таблице 4 представлены основные продукты, являющиеся источником витамина D.

Таблица 4 - **Содержание витамина D3 в отечественных продуктах питания**

Продукт	Содержание витамина D3
Молоко	1,4 мкг/100 мл
Детская молочная смесь	1,4 мкг/100 мл
Йогурт	1,4 мкг/100 мл
Сливочное масло	1,4 мкг/100 г
Окунь морской	2,3 мкг/100г
Горбуша (консервы)	12 мкг/100г
Сельдь атлантическая жирная	30 мкг/100г
Кета	16,3 мкг/100г
Печень трески (консервы)	100 мкг/100г
Рыбий жир	10-25 мкг/1 ч.л.
Желток куриного яйца	0,5 мкг/1 желток

Всем детям рекомендовано адекватное по возрасту потребление кальция с пищей, без добавления извне.

Рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения является холекальциферол (водный раствор).

Постнатальную специфическую профилактику рахита проводят всем доношенным детям с 4-недельного возраста круглогодично на протяжении первых 3-х лет жизни. Профилактическая доза у здоровых доношенных детей раннего возраста составляет 500 МЕ/сутки в летнее время и по 1000 МЕ/сутки в остальные месяцы (не требует пересчета у детей на смешанном и искусственном вскармливании). Детям из группы риска (родились у женщин с акушерской и хронической экстрагенитальной патологией или страдают синдромом мальабсорбции), недоношенные и дети с низкой и экстремально низкой массой тела профилактическая доза составляет 1000 МЕ/сутки.

Назначение витамина D не противопоказано детям с малым размером большого родничка.

Проведение профилактики дефицита витамина D в ряде случаев рекомендовано проводить до 18 лет. Детям в возрасте от 3 до 18 лет для профилактики дефицита витамина D можно рекомендовать препараты холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сутки; детям от 11 до 18 лет (ускоренный рост – «пубертатный спурт», половое созревание), при снижении уровня кальцидиода и при ожирении – по 1500-2000 МЕ/сутки.

Антенатальную профилактику рахита следует начинать задолго до родов. В ежедневном в рационе беременной должно присутствовать не менее 180-200 г мяса, 100 г рыбы, 150 г творога, 30 г сыра, 0,5 л молока или кисломолочных продуктов. Всем показан прием витамина D3 по 1000 МЕ/сутки в течение всей беременности вне зависимости от срока гестации и от времени года. Рекомендуется также прием препаратов кальция (по возможности одновременно с молочными продуктами).

Лечение недостаточности и дефицита витамина D рекомендуется начинать с определения исходной концентрации 25(OH)D для определения дифференцированной дозы холекальциферола.

Дополнительные рекомендации. В процессе лечения требуется контроль уровня 5 (OH)D. Повышение до 80-100 нг/мл не означает проявления гипервитаминоза, однако требует коррекции дозы холекальциферола.

Контроль за возможной передозировкой холекальциферола следует проводить по уровню кальция в суточной моче (норма – не более 2 мг/кг в сутки).

Реакция Сулковича не имеет диагностической ценности, поэтому использовать ее в практике не рекомендуется.

Гипервитаминоз витамина D.

Острая форма: снижение аппетита вплоть до полного его отсутствия, рвота, жажда, сонливость, вялость, нарушение стула (поносы, чередующиеся с запорами).

Хроническая форма: раздражительность, рвота и тошнота, повышение артериального (кровяного) давления, нарушение сна (бессонница), боли в

пояснице (вследствие поражения почек), боли в костях, увеличение печени и селезенки, учащенное мочеиспускание, снижение иммунитета с развитием частых простудных заболеваний.

Перерасчет между различными единицами измерения:

Концентрация 25(OH)D: нг/мл х 2,496 = нмоль/л.

Доза холекальциферола: 1 мкг = 40 МЕ

3. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Нозологическая форма: рахит.

3.2. Диагностические критерии. Характерные клинические и рентгенологические изменения со стороны костной системы, возникшие на фоне симптомов нарушения деятельности вегетативной нервной системы. Ранняя диагностика недостаточности витамина D возможна только при измерении определенных биохимических параметров, прежде всего уровней его метаболитов в крови.

Исключительно результатов биохимического исследования недостаточно для установления диагноза рахита, к тому же они не всегда позволяют определить, что является первичной причиной рахита – дефицит витамина D или кальция, так как очень часто имеет место сочетанный дефицит данных веществ. Характерными для рахита биохимическими изменениями в начальном периоде являются снижение уровня 25(OH)D, повышение уровней паратиреоидного гормона сыворотки, а также снижение концентрации фосфора в крови и его увеличение в моче, повышение щелочной фосфатазы. В периоде разгара к этому симптомокомплексу добавляется гипокальциемия.

Наиболее информативным показателем обеспеченности организма витамином D является содержание кальцидиола (25(OH)D) как в сыворотке, так и плазме крови. Адекватный уровень витамина D определяется как концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл (75 нмоль/л), недостаточность – как 21-30 нг/мл (51-75 нмоль/л), дефицит – менее 20 нг/мл (50 нмоль/л).

3.3. Клиническая картина. Признаки и симптомы со стороны нервной системы: беспокойство, пугливость, вздрагивание при громком звуке, вспышке света, раздражительность, нарушение сна, повышенная потливость, облысение затылка.

Мышечная система: гипотония.

Костная система: краниотабес, уплощение затылка, гаррисонова борозда, деформация грудной клетки, О- или Х-образная деформация конечностей, «рахитический горб», «caput quadratum», рахитические «четки», «браслетки», «нити жемчуга», деформации таза, закрытие большого родничка после 2-х лет, отсутствие резцов к 10 месяцам, отсутствие моляров к 18 месяцам.

Рентгенологические признаки: расширение, уплощение или вогнутость, блюдцеобразная деформация, шероховатость поверхности и трабекулярность метафизов; расширение зон роста; остеопения.

3.4. Требования к амбулаторно-поликлинической диагностике.

Сбор анамнеза и жалоб, клиническое и лабораторное обследование, при необходимости – инструментальное обследование.

3.5. Характеристика и особенности выполнения диагностических мероприятий.

Получение добровольного информированного согласия пациента и его родителей.

3.6. Профилактика и лечение.

Всем детям рекомендовано адекватное по возрасту потребление кальция с пищей, без добавления извне, а также, с учетом возраста, употребление продуктов, богатых витамином D.

Рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения дефицита витамина D является холекальциферол (D3) водорастворимый раствор.

3.6.1. Постнатальная специфическая профилактика. Проводят всем доношенным детям с 4-х недельного возраста круглогодично на протяжении первых 3-х лет жизни. Профилактическая доза у здоровых доношенных детей раннего возраста составляет 500 МЕ/сутки в летнее время по 1000 МЕ/сутки в остальные месяцы (не требует пересчета у детей на смешанном и искусственном вскармливании). Недоношенным детям I степени с 10-14 дня жизни по 1000 МЕ/сутки, недоношенным II – III степени с 10 - 20 дня жизни по 1000 - 2000 МЕ/сутки в зависимости от сезона.

3.6.2. Антенатальная профилактика начинается задолго до родов с организации питания беременной. Всем показан прием витамина D3 по 1000 МЕ/сутки в течение всей беременности вне зависимости от срока гестации и от времени года. Рекомендуется прием препаратов кальция (по возможности одновременно с молочными продуктами).

Назначение профилактических доз витамина D не противопоказано детям с малым размером большого родничка.

3.7. Для **лечения** недостаточности и дефицита витамина D, а также детям с паратрофией, синдромом мальабсорбции, костными деформациями рекомендованы определение исходной концентрации 25(OH)D и назначение дифференцированной дозы холекальциферола (табл. 5).

При невозможности определения кальцидиола доза дифференцируется по степени тяжести (таблица 6).

Таблица 5 - Рекомендации по дозам холекальциферола для лечения гиповитаминоза D

Уровень 25(OH)D сыворотки крови	Лечебная доза
20-30 нг/мл	2000 МЕ/сутки – 1 месяц
10-20 нг/мл	3000 МЕ/сутки – 1 месяц
Менее 10 нг/мл	4000 МЕ/сутки – 1 месяц

Таблица 6 - Дозы холекальциферола в зависимости от тяжести рахита

Период рахита и степень тяжести	Суточная доза витамина D
I степень – период разгара	2000 МЕ/сутки – 1 месяц
II степень – период разгара	2500 МЕ/сутки – 45 дней
III степень	3000 МЕ/сутки – 45 дней

Контроль за возможной передозировкой холекальциферола следует проводить детям с симптомами гипервитаминоза по уровню кальция в суточной моче (не более 2 мг/кг в сутки).

Реакция Сулковича не имеет диагностической ценности, поэтому использовать ее в практике не рекомендуется!

Возникшая спазмофилия требует лечения. Карпопедальный спазм не угрожает жизни и экстренного вмешательства не требует. Назначаются препараты кальция внутрь.

Ларингоспразм с остановкой дыхания следует немедля прервать рефлекторными методами, в дальнейшем – препараты кальция внутрь.

В случае развития эклампсии ребенок нуждается в госпитализации. Эффективно одномоментное введение, даже в одном шприце: детям 1-2 лет жизни 0,5 мл седуксена и 2,0 мл ГОМК внутримышечно. Также иногда применяются клизмы из 2 % раствора подогретого до 38-40 °С хлоралгидрата (20-30 мл), а также 25 % раствора сульфата магния внутримышечно (0,2 мл/кг с 2 мл 0,5-1 % раствора новокаина).

Экстренно определяют в крови уровень кальция, вводят внутривенно 10 % раствор кальция хлорида или глюконата. Доза для детей до 6 месяцев жизни составляет 0,05 мл, для детей от 6 месяцев до 1 года – 0,5-1,0 мл, для возраста от 1 года до 3 лет – 1-2 мл. Далее 5 % или 10 % раствор хлорида кальция ребенок должен принимать внутрь 3 раза в сутки по 1 ч.л. после приема пищи, запивая молоком. Длительность курса от 7-10 суток.

Всем детям следует рекомендовать адекватное возрасту потребление кальция с пищей, без добавления извне.

4. Индикаторы качества оказания медицинской помощи детям с рахитом

№ пп	Индикатор	Пороговое значение	Методика измерения (вычисления)	Фактор влияния
1.	Наличие диспансерной группы по рахиту на обслуживаемой территории	Наличие списков больных	Проверка наличия	Добросовестное отношение к работе
2.	Своевременное профилактическое назначение вит. Д	95%	По формуле расчета процентов	Добросовестное отношение к работе

				Медицинская грамотность
3.	Адекватная профилактическая доза вит. Д	95%	По формуле расчета процентов	Медицинская грамотность
4.	Записи в карточке о проверке наличия симптомов рахита у детей до года	95%	По формуле расчета процентов	Добросовестное отношение к работе
5.	Адекватная лечебная доза вит. Д	95%	По формуле расчета процентов	Медицинская грамотность
6.	Диспансерные осмотры детей этой группы	95%	По формуле расчета процентов	Добросовестное отношение к работе

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Педиатрия : национальное руководство : в 2 т. – М. : Гэотар-медия. – 2009. – Т. 1. – 1024 с.

2. Педиатрия : национальное руководство : в 2 т. – М. : Гэотар-медия. – 2009. – Т. 2. – 1024 с.

3. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. А. Баранова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - С.450-452, 487-494.

4. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России: (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2017. – 152 с.

5. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.

6. Коррекция недостаточности витамина D / И.Н. Захарова и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 3. – С. 38–44.

Министр О.Н. Долгошапко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
13.12.2019 протокол № 15

УТВЕРЖДЕН
приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
23.01.2020 № 121

УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ «СИНДРОМ ЖИЛЬБЕРА У ДЕТЕЙ»

Перечень сокращений
АлТ – аланинаминотрансфераза
АсТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ДНК – дезоксирибонуклеи́новая кислота́
МНО – международное нормализованное отношение
ОАК – общий анализ крови
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы
УДФГТ – уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
Ig G – иммуноглобулин G
HBcAg – сердцевинный антиген вируса гепатита В

I. ПАСПОРТНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Название «Синдром Жильбера у детей»

1.2. Диагноз.
синдром Жильбера.

1.3. Цель протокола: установление единых требований к порядку диагностики и лечения пациентов детского возраста с синдромом Жильбера.

1.4. Протокол предназначен для применения в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. Разработан для врачей общей практики – семейных врачей, врачей-педиатров участковых, врачей-педиатров, врачей-гастроэнтерологов детских.

1.5. Дата разработки протокола: октябрь 2019 года.

1.6. Дата следующего пересмотра: октябрь 2022 года.

1.7. Список разработчиков протокола:

№ п/п	ФИО	Должность	Место работы	Примечание
1.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии	ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кафедра педиатрии №1	Внештатный республикански й специалист МЗ ДНР по детской гастроэнтеролог ии, кандидат медицинских наук, доцент
2.	Прохоров Евгений Викторович	Заведующий кафедрой педиатрии №1	ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кафедра педиатрии № 1	Доктор медицинских наук, профессор
3.	Налетов Андрей Васильевич	Заведующий кафедрой педиатрии №2	ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», кафедра педиатрии № 2	Доктор медицинских наук, доцент
4.	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующий соматиче-ским отделением	РДКБ МЗ ДНР	

1.8. Согласовано рабочей группой по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю «Педиатрия»:

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Место работы
1.	Лянник Виктория Александровна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, председатель Рабочей группы
2.	Мишук Светлана Олеговна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, заместитель председателя Рабочей группы
3.	Лиховид Елена Александровна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и

		информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам детской инвалидности и амбулаторно-поликлинической помощи детям
4.	Кучеренко Нина Петровна	Заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
5.	Бобровицкая Антонина Ивановна	Профессор кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, доктор медицинских наук
6.	Медведева Виктория Валерьевна	Доцент кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по инфекционным болезням педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
7.	Линчевский Георгий Леонидович	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
8.	Головко Ольга Кузьминична	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
9.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии № 1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гастроэнтерологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
10.	Челпан Людмила Леонидовна	Доцент кафедры педиатрии №1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиоревматологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
11.	Бессонов Дмитрий Анатольевич	Заместитель генерального директора по неонатологии ДРЦОМиД МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неонатологии
12.	Москаленко Марина Анатольевна	Врач-невролог неврологического отделения Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
13.	Москаленко Сергей Валентинович	Доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
14.	Пшеничная Елена Владимировна	Заведующий кафедрой педиатрии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
15.	Конов Владислав Геннадьевич	Заведующий отделением детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиохирургии педиатрического профиля
16.	Прохорова Людмила Михайловна	Заведующий отделением неврологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неврологии педиатрического профиля
17.	Садеков Игорь	Заведующий неврологическим отделением Детского

	Андреевич	клинического центра г. Макеевки
18.	Андреев Павел Владимирович	Доцент кафедры отоларингологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
19.	Федоренко Андрей Евгеньевич	Заведующий отделением отоларингологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по отоларингологии педиатрического профиля
20.	Легкая Наталья Михайловна	Врач-нефролог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
21.	Панова Надежда Ивановна	Заведующий нефрологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по нефрологии педиатрического профиля
22.	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующий отделением пульмонологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по пульмонологии педиатрического профиля
23.	Марков Сергей Евгеньевич	Главный врач Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
24.	Бухтияров Эдуард Вальтерович	Заведующий детским отделением КУ «ЦГКБ № 3 г. Донецка»
25.	Зиборова Юлия Владимировна	Врач-аллерголог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по аллергологии педиатрического профиля
26.	Хилинская Инна Викторовна	Врач-инфекционист Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
27.	Котлубей Галина Владимировна	Заведующий отделением детской офтальмологии КУ «ЦГКБ № 20 г. Донецка», внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по офтальмологии педиатрического профиля
28.	Власова Наталья Анатольевна	Заведующий детским отделением Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по психиатрии педиатрического профиля
29.	Чурилина Алла Константиновна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам первичной и реабилитационной помощи детям
30.	Мухлынина Наталья Евгеньевна	Врач-статистик Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по координации работы с детьми-сиротами и детьми, оставленными без родительского попечения
31.	Юлдашева Светлана Александровна	И.о. заведующего отделением детской онкогематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гематологии педиатрического профиля

32.	Мустафин Тимур Ахатиевич	Заведующий отделением новорожденных ДоКТМО МЗ ДНР
33.	Стрюковская Елена Анатольевна	Заведующий отделением неонатального наблюдения и лечения новорожденных ДРЦОМиД МЗ ДНР
34.	Дутова Елена Валериевна	Заведующий отделением новорожденных КУ «ЦКГБ № 6 г. Донецка»
35.	Навроцкая Ольга Евгеньевна	Врач неонатологического отделения КУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка», главный внештатный неонатолог управления здравоохранения администрации г. Донецка
36.	Волчкова Людмила Николаевна	Заместитель главного врача по лечебной работе Детского клинического центра г. Макеевки
37.	Егорова Татьяна Алексеевна	Внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по эндокринологии педиатрического профиля
38.	Кривущев Борис Исаевич	Заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького МЗ ДНР
39.	Данилюк Тамара Александровна	Заведующий детского центра реабилитации детей с нарушением слуха и речи, внештатный республиканский специалист по сурдологии педиатрического профиля МЗ ДНР
40.	Налетов Андрей Васильевич	Заведующий кафедрой педиатрии № 2,доцент, доктор медицинских наук

II. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

2.1. Синдром Жильбера (простая семейная холемия, конституциональная гипербилирубинемия, идиопатическая неконъюгированная гипербилирубинемия, негемолитическая семейная желтуха) – пигментный гепатоз, характеризующийся умеренным интермиттирующим повышением содержания неконъюгированного (непрямого) билирубина в крови вследствие нарушения внутриклеточного транспорта билирубина в гепатоцитах к месту его соединения с глюкуроновой кислотой, Данное состояние обусловлено мутацией в гене UGT1A1, который кодирует фермент – уридиндифосфатглюкуронилтрансферазу (УДФГТ).

2.2. Эпидемиология

Это самая частая форма наследственного пигментного гепатоза, которая по различным исследованиям выявляется у 5-10 % населения. Частота встречаемости синдрома Жильбера в европейской популяции составляет от 2 до 5%. Такая частота связана с наличием длительного безжелтушного периода (до встречи с триггерным фактором или ситуацией). В большинстве случаев клинические симптомы синдрома Жильбера проявляются в подростковом возрасте. Их развитие у детей в препубертатном и пубертатном периоде связано с ингибирующим влиянием половых гормонов на утилизацию билирубина. Синдром Жильбера распространен преимущественно среди лиц мужского пола.

2.3. Классификация

Выделяется один основной диагноз

2.4. Этиопатогенез

В патогенезе синдрома лежит – недостаточность билитранслоказы, отвечающей за захват билирубина из крови и его транспорт в гепатоцит, дефицит Y- и Z-протеинов-лигандов (фермента глутатион-S-трансферазы), отвечающих за перенос билирубина к микросомам гепатоцитов, а также неполноценность фермента микросом УДФГТ, при помощи которого осуществляется конъюгация билирубина с глюкуроновой и другими кислотами. При синдроме Жильбера активность УДФГТ снижается лишь на 10-30 % по сравнению с нормой, основное значение придается нарушению захвата билирубина гепатоцитами, которое связывают с аномалией проницаемости мембран и дефектом белка внутриклеточного транспорта.

Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Особенностью является увеличение содержания неконъюгированного билирубина, который не растворим в воде, но хорошо растворим в жирах, поэтому может взаимодействовать с фосфолипидами клеточных мембран, в особенности головного мозга, чем объясняется его нейротоксичность

Клинические проявления синдрома Жильбера могут быть спровоцированы продолжительным голоданием, дегидратацией, физическим и эмоциональным перенапряжением, менструациями, инфекционными заболеваниями (вирусным гепатитом, гриппом и ОРВИ, кишечными инфекциями), хирургическими вмешательствами, а также приемом алкоголя и некоторых лекарственных препаратов: гормонов (глюкоротикоидов, андрогенов, этинилэстрадиола), антибиотиков (стрептомицина, рифампицина, ампициллина), салицилата натрия, парацетамола, кофеина, сульфаниламидов (конкурентное связывание глюкуроновой кислоты).

2.5. Морфология

Морфологические изменения в печени характеризуются жировой дистрофией гепатоцитов и накоплением желтовато-коричневого пигмента липофусцина в печеночных клетках, чаще в центре долек по ходу желчных капилляров.

2.6. Клиническая картина

Желтуха (иктеричность склер, желтушное прокрашивание кожи только у отдельных пациентов в виде матово желтушной окраски, в основном лица, ушных раковин, твердом небе, а так же подмышечных областей, ладоней, стоп)

Холемия может быть без желтухи.

Ксантелазмы век, рассеянные пигментные пятна на коже.

Печень выступает из подреберья на 1,5-3,0 см у 20 % детей, консистенция ее обычная, пальпация безболезненная.

Селезенка не пальпируется.

У ряда больных множественные стигмы дисэмбриогенеза.

При лабораторном обследовании у 40 % пациентов в ОАК отмечается высокое содержание гемоглобина (140-150 г/л), эритроцитов – до 4,9-5,8 Г/л; в некоторых случаях – ретикулоцитоз.

В биохимическом анализе крови – непрямая гипербилирубинемия (общий билирубин при синдроме Жильбера колеблется на уровне от 21 до 51 мкмоль/л и периодически повышается до 85-140 мкмоль/л).

2.7. Диагностика

Исключение других причин неконъюгированной гипербилирубинемии.

2.7.1. Диагностические провокационные тесты:

- проба с голоданием – повышение уровня билирубина на фоне голодания. В течение 48 часов больной получает питание энергетической ценностью до 400 ккал/сутки. В первый день пробы натощак и спустя двое суток определяют билирубин сыворотки крови. При подъеме его на 50-100 % проба считается положительной;
- проба с фенобарбиталом – прием фенобарбитала 3 мг/кг/сут. в течение 5 дней при синдроме Жильбера инициирует снижение уровня билирубина в крови, т.к. препарат индуцирует активность УДФГТ;
- проба с никотиновой кислотой – в/в введение 40 мг никотиновой кислоты вызывает повышение уровня билирубина за счет уменьшения осмотической резистентности эритроцитов;
- рифампициновый тест: после введения 900 мг рифампицина у пациентов с синдромом Жильбера уровень билирубина в крови значительно повышается.

2.7.2. Генетическая диагностика.

Прямая ДНК-диагностика – исследование промоторной области гена UGT1A1, локализованного на 2q37 хромосоме. *UGT1A1* (TA)6/(TA)6 – нормальный генотип, *UGT1A1* (TA)6/(TA)7 – динуклеотидная вставка в гетерозиготной форме (латентная форма синдрома Жильбера – снижение УДФГТ на 10-15 %); *UGT1A1* (TA)7/(TA)7 – динуклеотидная вставка в гомозиготной форме – высокий риск развития синдрома Жильбера (снижение УДФГТ на 30-40 %).

2.8. Дифференциальная диагностика

Синдром Криглера –Наджара

Отличия: возраст начала – до года, желтуха – выраженная, отставание в развитии, нет высоких показателей эритроцитов и гемоглобина, выраженная неконъюгированная гипербилирубинемия.

Гемолитические анемии

Отличия: в ОАК – анемия и ретикулоцитоз, а также снижение осмотической резистентность эритроцитов, сдвиг кривой Прайс-Джонса влево, при иммунном гемолизе – положительная проба Кумбса, спленомегалия.

2.9. Лечение

Основное значение имеет соблюдение режима учебы, труда, отдыха, питания.

Эффективность терапии при синдроме Жильбера зависит от уровня гипербилирубинемии.

2.9.1. Немедикаментозное лечение

Диета № 5. Обильно питье. Запрещаются длительные перерывы в еде.

2.9.2. Медикаментозное лечение:

Основные лекарственные средства

Фенобарбитал – индуцирует фермент УДФГТ, регулирующего конъюгацию билирубина, что приводит к снижению концентрации свободного билирубина в сыворотке.

Лактулоза – оказывает слабительный эффект и нормализует работу кишечника, очищает кишечник благодаря низкому показателю pH. Способствует выведению конъюгированного билирубина и адсорбирует билирубин в кишечнике.

Урзодезоксихолевая кислота – уменьшает образование камней в желчном пузыре и снижает содержание холестерина, стабилизирует печеночные клетки.

III. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Нозологическая форма: Синдром Жильбера

3.2. Критерии диагностики:

Клинические критерии – исключение других заболеваний, протекающих с неконъюгированной гипербилирубинемией.

Положительные пробы с голоданием, фенобарбиталом и никотиновой кислотой или рифампицином.

Генетическая диагностика

Анализ ДНК гена УДФГТ: на промоторном участке *UGT1A1* A(TA)6TAA в одном из аллелей обнаруживается дополнительный динуклеотид TA (участок A(TA)7TAA);

3.3. Требования к амбулаторно-поликлинической диагностике

Сбор анамнеза и жалоб, клиническое и лабораторное обследование, серологические исследования, инструментальные исследования, консультации специалистов.

Характеристика и особенности выполнения диагностических мероприятий

Получение добровольного информированного согласия пациента и его родителей.

Диагностика направлена на установление диагноза, предупреждение развития осложнений, определение возможности приступить к лечению в

амбулаторно-поликлинических условиях без дополнительных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. С целью установления диагноза, всем пациентам обязательно проводят сбор анамнеза, осмотр, а также другие необходимые исследования, результаты которых заносят в медицинскую карту ребенка (форма 112/у).

3.4. Жалобы:

– неинтенсивная боль и чувство тяжести в правом подреберье;

– диспептические явления (тошнота, горечь во рту, снижение аппетита, отрыжка);

– вздутие живота;

– нарушение стула (запоры или поносы);

– астено-вегетативные проявления (подавленное настроение, утомляемость, плохой сон, головокружение).

3.5. Анамнез:

– стрессовые ситуации (эмоциональный стресс, тяжелая физическая нагрузка, погрешности в диете голодание, медикаментозные нагрузки – левомецитин, преднизолон, витамин К, салицилаты, сульфаниламиды, диакарб);

– интеркуррентные заболевания;

– наличие родственников с периодической гипербилирубиемией.

3.6. Физикальное обследование

– желтуха (иктеричность склер, желтушное прокрашивание кожи у отдельных пациентов в виде матово желтушной окраски, в основном лица, ушных раковин, твердого неба, а так же подмышечных областей, ладоней, стоп);

– холемия может быть без желтухи;

– ксантелазмы век, рассеянные пигментные пятна на коже;

– печень выступает из подреберья на 1,5-3,0 см у 20 % детей, консистенция ее обычная, пальпация безболезненная;

– селезенка не пальпируется;

– у ряда больных множественные стигмы дисэмбриогенеза.

3.7. Лабораторное обследование

3.7.1. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

– ОАК;

– ОАМ;

– биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, тимоловая проба, билирубин);

– исследование кала на простейшие и гельминты;

– исследование перианального соскоба;
– УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки.

3.7.2. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

– коагулограмма (определение протромбинового времени с последующим расчетом ПТИ и МНО, фибриногена, толерантности плазмы к гепарину, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в плазме крови, индекса ретракции кровяного сгустка, РФМК в плазме крови);
– подсчет ретикулоцитов в крови;
– определение креатинина в моче;
– определение IgG к HBcAg вируса гепатита В в сыворотке крови;
– пределение IgG к вирусу гепатита С в сыворотке крови;
– определение IgG к вирусу гепатита А в сыворотке крови;
– исследование кала (копрограмма);
– прямая ДНК-диагностика.

3.7.3. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

– ОАК – 1 раз в 10 дней;
– ОАМ – 1 раз в 10 дней;
– биохимический анализ крови (определение билирубина, общего белка, белковых фракций, общего холестерина в сыворотке крови, щелочной фосфатазы, сывороточного железа);
– УЗИ органов брюшной полости: реактивные или диффузные изменения печени;
– ФЭГДС.

3.7.4. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования, не проведенные на амбулаторном уровне):

- прямая ДНК-диагностика – исследование промоторной области гена UGT1A1.

Показания для консультации узких специалистов:

– консультация врача-оториноларинголога – с целью выявления хронических очагов инфекции и их санации;
– консультация врача-стоматолога – с целью выявления хронических очагов инфекции и их санации;
– консультация врача-инфекциониста детского (по показаниям) – с целью исключения инфекционного поражения печени.

3.8. Требования к лечению

Лечение в амбулаторно-поликлинических условиях и в стационаре идентично. При оценке микросоциальных условий как удовлетворительных, вне обострения и/или нетяжелом уровне заболевания рекомендуется преимущественно амбулаторное лечение. В случае осложненной клинической картины и/или неэффективности вмешательства на амбулаторном этапе решается вопрос о стационарном лечении.

3.8.1. Диета

Диета № 5. Обильно питье. Запрещаются длительные перерывы в еде.

Ограничиваются:

- жирная пища;
- свежие хлебобулочные изделия, изделия из сдобного теста (торты, блины, оладьи, жареные пирожки и т. д.);
- супы на мясных, рыбных, грибных бульонах, жирные сорта говядины, баранины, свинины, гусь, утки, куры, жирные сорта рыбы (севрюга, осетрина, белуга, сом);
- грибы, шпинат, щавель, редис, редька, лук зеленый, маринованные овощи;
- консервы, копчености, икра;
- мороженое, изделия с кремом, шоколад;
- бобовые, горчица, перец, хрен;
- черный кофе, какао, холодные напитки;
- кулинарные жиры, сало;
- клюква, кислые фрукты и ягоды, яйца вкрутую и жареные;

Рекомендуются:

- хлеб вчерашней выпечки или подсушенный пшеничный, ржаной, печенье из не сдобного теста;
- блюда из муки, крупы, бобовых и макаронных изделий - рассыпчатые полувязкие каши, пудинги, запеканки, особенно рекомендуются блюда из овсянки, гречневой каши;
- супы из овощей, круп, макаронных изделий на овощном отваре или молочные, фруктовые супы;
- блюда из нежирной говядины, птицы в отварном виде или запеченные после отваривания, куском или рубленые, сосиски молочные;
- нежирные сорта рыбы (треска, судак, щука, сазан) в отварном или паровом виде;
- некислая квашеная капуста, консервированный зеленый горошек, спелые томаты;
- яйца - не более одного в день в виде добавления в блюда, белковый омлет;
- фрукты и ягоды (кроме очень кислых), фруктовые консервы, компоты, кисели, лимон (с чаем), сахар, варенье, мед;

– молоко с чаем, сгущенное, сухое, творог обезжиренный, сметана в небольшом количестве, сыры неострые (голландский, и др.), творог и творожные изделия;

– масло сливочное, растительное масло (до 50 г в день);

– вымоченная сельдь, паюсная икра, салаты и винегреты, заливная рыба;

– чай и некрепкий кофе с молоком, некислые фруктово-ягодные соки, томатный сок, отвар шиповника.

3.8.2. Медикаментозная терапия

Из медикаментов используют препараты, оказывающие индуктивное действие на ферментативные системы печени, в частности, фенобарбитал. Фенобарбитал в возрастной дозировке (3 мг/кг) назначают только в случаях высокого подъема билирубина (выше пяти и более норм) в течение 7-10 дней. При необходимости курс повторяют через 3-4 нед. При меньшем уровне подъема билирубина применяют Валокордин, который в малых количествах содержит фенобарбитал (детям и подросткам – 1 капля на год жизни, 20-30 капель у взрослых 3 раза в сутки).

Энтеросорбенты – смекта по 1 пак. 2-3 раза в день, 10 дней и препараты, нормализующие деятельность кишечника и состояние его микрофлоры – препараты лактулозы (5,0-20,0 мл) 1 раз в сутки, 10-14 дней.

Гепатопротективные и желчегонные препараты: эссенциальные фосфолипиды (по 1 капс. 3 раза в день), карсил (по 1-2 т. 3 раза в сутки), хофитол (1-2 таб 2-3 раза в сутки), гепатосан по 1 капс. 2 раза в день) – до 1 мес., урсодезоксихолевая кислота – 10 мг/кг 1 раз в сутки вечером перед сном, запивая жидкостью, длительно.

Курсы витаминов по 20 дней (тиамина бромид, пиридоксина гидрохлорид, аевит, фолиевая кислота, магне В6, мультитабс – в возрастной дозировке).

Перечень дополнительных медикаментов**:** креон, мезим форте, маалокс, домперидон.

3.9. Критерии эффективности лечения:

– купирование желтушного синдрома;

– улучшение лабораторных показателей.

3.10. Диспансерное наблюдение

После выписки из стационара ребенка осматривают врач-гастроэнтеролог, врач общей практики-семейный врач, врач-педиатр.

Диспансерное наблюдение по месту жительства: осмотр не реже 1 раза в 3 месяца с обязательным определением уровня билирубина. Профилактика вирусного гепатита и рациональный прием медикаментов.

3.11. Профилактика обострений:

– исключение профессиональных занятий спортом с интенсивными физическими нагрузками;

– минимизация лекарственного воздействия;

– исключение повышенной инсоляции.

3.12. Профилактика развития желчнокаменной болезни:

– диетическое питание с целью предупреждение развития желчнокаменной болезни;

– регулярная физическая активность;

– закаливание;

– рациональное использование медикаментов;

– урзодезоксихолевая кислота 10 мг/кг в сутки по 1 месяцу (весна - осень) ежегодно.

3.13. Исходы и прогноз

Прогноз благоприятный. Гипербилирубинемия сохраняется пожизненно, однако не сопровождается повышением смертности. Прогрессирующие изменения в печени обычно не развиваются. При страховании жизни таких людей их относят к группе обычного риска. При лечении фенобарбиталом уровень билирубина снижается до нормы. Необходимо предупредить больных, что желтуха может появиться после интеркуррентных инфекций, повторных рвот и пропущенного приема пищи. Отмечена высокая чувствительность больных к различным гепатотоксическим воздействиям (алкоголь, многие лекарства и др.). Возможно развитие воспаления в желчевыводящих путях, желчнокаменной болезни, психосоматических расстройств. Родители детей, страдающих этим синдромом, должны проконсультироваться у генетика перед планированием очередной беременности. Аналогичным образом следует поступать, если у родственников семейной пары, собирающейся иметь детей, диагностирован синдром.

4. **Индикаторы качества медицинского обслуживания детей по диагностике и лечению синдром Жильбера**

№	Индикатор	Пороговое значение	Методика измерения (вычисления)	Фактор влияния
1.	Правильная оценка симптомов и формулировка диагноза	100%	По формуле расчета процентов	Медицинская грамотность
2.	Правильное понимание	100%	По формуле расчета процентов	Медицинская грамотность

	патогенеза синдрома Жильбера			
3.	Генетическое обследование	30% и более	По формуле расчета процентов	Медицинская достоверность
4.	Проведение провокационных проб	70% и менее	По формуле расчета процентов с учетом детей с генетическим исследованием	Медицинская достоверность
5.	Использование в лечении урсодезоксихолиевой кислоты	80%	По формуле расчета процентов	Эффективность лечения
6.	Желчекаменная болезнь	0%	Проверка наличия	Эффективность профилактики ЖКБ

Список использованных источников:

1. Приказ МЗ ДНР от 04.06.2015 № 012.1/57 «Об утверждении должностей и специальностей медицинских и фармацевтических работников Донецкой Народной Республики».

2. Приказ МЗ ДНР от 08.12.2015 г. № 012.1/628 «О разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики».

3. Приказ МЗ ДНР от 25.01.2016 г. № 81 «Об утверждении состава экспертного совета и рабочих групп по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики».

4. Приказ МЗ ДНР от 25.01.2016 г. № 82 «Об утверждении плана-графика разработки проектов медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики на I квартал 2016 года».

5. МКБ-10, Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, в 3-х томах - М., 2003.-2440 с.

6. Н.Б. Губергриц. Доброкачественные гипербилирубинемии: всегда ли они абсолютно доброкачественные? Газета «Новости медицины и фармации» 21-22 (393-394) 2011: [электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/25486

7. Баранов А.А., Володина Н.Н. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. В двух книгах. Книга 2. Руководство для практикующих врачей. М.: Литерра, 2007. 1087 с.

8. Рейзис А.Р. Синдром Жильбера. Современные воззрения, исходы и терапия. / Internist.ru – Всероссийская Образовательная Интернет-Программа для Врачей: Гепатология: https://internist.ru/publications/detail/sindrom-

zhilbera.-sovremennye-vozzreniya,-ishody-i-terapiya/

9. Стиндром Жильбера [электронный ресурс]. – Режим доступа: https://studfiles.net/preview/6860429/

10. Namita Roy-Chowdhury, Jayanta Roy-Chowdhury Gilbert Syndrome [электронный ресурс]. – Режим доступа: https://mymedicalportal.net/396-sindrom-zhilbera.html

11. Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. J Pediatr. 1999;134:441-446.

12. Mayo Clinic for Medical Education and Research. Gilbert's Syndrome. [электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.mayoclinic.com/health/gilberts-syndrome/DS00743. Updated August 2, 2011. Accessed February 15, 2012.

13. Mukherjee S. Gilbert Syndrome. Emedicine. [электронный ресурс]. – Режим доступа: http://emedicine.medscape.com/article/176822-overview .Updated June 8, 2011. Accessed February 15, 2012.

14. Gilbert Syndrome. National Organization for Rare Disorders (NORD). 2015; [электронный ресурс]. – Режим доступа: https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6507/gilbert-syndrome

15. Wagner K-H, Shiels RG, Lang CA, Khoei NS, Bulmer AC. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2018; 55(2):129-139. [электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29390925.

Министр О.Н. Долгошапко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
13.12.2019 протокол № 15

УТВЕРЖДЕН
Приказом Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
23.01.2020 № 121

УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ «ТУБУЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ»

Список сокращений

УЗИ – ультразвуковое исследование
РТА – ренальный тубулярный ацидоз
КЩС – кислотно-щелочное состояние
АДГ – антидиуретический гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ДДАВП-тест - 1-дезамино-8-D-аргинин вазопрессин-тест

Дата составления протокола – октябрь 2019 года

Дата пересмотра протокола - октябрь 2022 года

Список разработчиков протокола:

№	Ф.И.О.	Должность
1	Челпан Людмила Леонидовна	к.м.н., доцент кафедры педиатрии, внештатный республиканский специалист МЗ ЗНР по кардиоревматологии педиатрического профиля
2	Прохоров Евгений Викторович	д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии , ГОО ВПО «Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького»
3	Панова Надежда Викторовна	зав. нефрологическим отделением Республиканской детской клинической больницы, внештатный республиканский специалист МЗ ЗНР по нефрологии педиатрического профиля
4	Легкая Наталья Михайловна	Врач-нефролог Республиканской детской клинической больницы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики

Согласовано рабочей группой по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю «Педиатрия»:

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Место работы
1.	Лянник Виктория Александровна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, председатель Рабочей группы
2.	Мишук Светлана Олеговна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, заместитель председателя Рабочей группы

3.	Лиховид Елена Александровна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам детской инвалидности и амбулаторно-поликлинической помощи детям
4.	Кучеренко Нина Петровна	Заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
5.	Бобровицкая Антонина Ивановна	Профессор кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, доктор медицинских наук
6.	Медведева Виктория Валерьевна	Доцент кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по инфекционным болезням педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
7.	Линчевский Георгий Леонидович	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
8.	Головко Ольга Кузьминична	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
9.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии № 1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гастроэнтерологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
10.	Челпан Людмила Леонидовна	Доцент кафедры педиатрии №1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиоревматологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
11.	Бессонов Дмитрий Анатольевич	Заместитель генерального директора по неонатологии ДРЦОМиД МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неонатологии
12.	Москаленко Марина Анатольевна	Врач-невролог неврологического отделения Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
13.	Москаленко Сергей Валентинович	Доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
14.	Пшеничная Елена Владимировна	Заведующий кафедрой педиатрии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
15.	Конов Владислав Геннадьевич	Заведующий отделением детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиохирургии педиатрического профиля
16.	Прохорова Людмила Михайловна	Заведующий отделением неврологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неврологии педиатрического профиля
17.	Садеков Игорь Андреевич	Заведующий неврологическим отделением Детского клинического центра г. Макеевки
18.	Андреев Павел	Доцент кафедры отоларингологии ГОО ВПО ДонНМУ

	Владимирович	им. М. Горького, кандидат медицинских наук
19.	Федоренко Андрей Евгеньевич	Заведующий отделением отоларингологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по отоларингологии педиатрического профиля
20.	Легкая Наталья Михайловна	Врач-нефролог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
21.	Панова Надежда Ивановна	Заведующий нефрологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по нефрологии педиатрического профиля
22.	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующий отделением пульмонологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по пульмонологии педиатрического профиля
23.	Марков Сергей Евгеньевич	Главный врач Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
24.	Бухтияров Эдуард Вальтерович	Заведующий детским отделением КУ «ЦГКБ № 3 г. Донецка»
25.	Зиборова Юлия Владимировна	Врач-аллерголог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по аллергологии педиатрического профиля
26.	Хилинская Инна Викторовна	Врач-инфекционист Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
27.	Котлубей Галина Владимировна	Заведующий отделением детской офтальмологии КУ «ЦГКБ № 20 г. Донецка», внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по офтальмологии педиатрического профиля
28.	Власова Наталья Анатольевна	Заведующий детским отделением Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по психиатрии педиатрического профиля
29.	Чурилина Алла Константиновна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам первичной и реабилитационной помощи детям
30.	Мухлынина Наталья Евгеньевна	Врач-статистик Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по координации работы с детьми-сиротами и детьми, оставленными без родительского попечения
31.	Юлдашева Светлана Александровна	И.о. заведующего отделением детской онкогематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гематологии педиатрического профиля
32.	Мустафин Тимур Ахатиевич	Заведующий отделением новорожденных ДоКТМО МЗ ДНР
33.	Стрюковская Елена Анатольевна	Заведующий отделением неонатального наблюдения и лечения новорожденных ДРЦОМиД МЗ ДНР

34.	Дутова Елена Валериевна	Заведующий отделением новорожденных КУ «ЦКГБ № 6 г. Донецка»
35.	Навроцкая Ольга Евгеньевна	Врач неонатологического отделения КУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка», главный внештатный неонатолог управления здравоохранения администрации г. Донецка
36.	Волчкова Людмила Николаевна	Заместитель главного врача по лечебной работе Детского клинического центра г. Макеевки
37.	Егорова Татьяна Алексеевна	Внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по эндокринологии педиатрического профиля
38.	Кривущев Борис Исаевич	Заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького МЗ ДНР
39.	Данилюк Тамара Александровна	Заведующий детского центра реабилитации детей с нарушением слуха и речи, внештатный республиканский специалист по сурдологии педиатрического профиля МЗ ДНР
40.	Налетов Андрей Васильевич	Заведующий кафедрой педиатрии № 2,доцент, доктор медицинских наук

1.1.Определение

Тубулопатии – канальцевые болезни почек, характеризуемые различными нарушениями тубулярного транспорта электролитов, минералов, воды и органических субстанций, наследственного (первичные тубулопатии) или приобретенного характера (вторичные тубулопатии).

По локализации транспортного дефекта различают проксимальные, петлевые и дистальные тубулопатии.

1.2.Этиология и патогенез

1.2.1. Проксимальные тубулопатии

1.2.1.1. Гипофосфатемический рахит

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет) – заболевание, связанное с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, проявляющееся у детей фосфатурией, гипофосфатемией и выраженными рахитическими изменениями, резистентными к обычным дозам витамина D.

Описано несколько наследственных форм болезни, протекающих с изолированным нарушением проксимальной реабсорбции фосфатов в почках:

гипофосфатемический рахит, Х-сцепленный доминантный;

гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный;

гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный;

наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией.

В норме транспорт фосфатов через люминальную мембрану проксимального канальца осуществляется натрий-фосфатными котранспортёрами (sodium-phosphate transporter 2a, 2c - NPT2a, NPT2c), экспрессия которых модифицируется фактором роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor 23 – FGF23) и паратгормоном.

FGF23 способствует развитию фосфатурии посредством угнетения реабсорбции фосфатов, вследствие редукции NPT2a, NPT2c и подавления экспрессии 1-α-гидроксилазы с последующей супрессией циркулирующего $1,25(OH)_2D$.

Паратгормон так же ингибирует реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, инактивируя натрий-фосфатные котранспортеры, но в отличие от FGF23 одновременно индуцирует транскрипцию 1-α-гидроксилазы, стимулируя синтез 1,25(OH)D NPT2b-зависимой кишечной абсорбции фосфатов и подавлению транскрипции генов паратгормона.

При Х-сцепленном доминантном гипофосфатемическом рахите мутации в гене фосфат-регулирующей гомологичной эндопептидазы в локусе Xp22.1 (PHEX – phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked), приводят к нарушению ферментных систем, осуществляющих протеолиз FGF23. Избыток FGF23 обуславливает нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, что формирует характерный биохимический фенотип, проявляющийся фосфатурией, гипофосфатемией, низким или нормальным, но неадекватно сниженным относительно гипофосфатемии уровнем 1,25(OH)D3PHEX-гена (миссенс, нонсенс, делеции, сплайс-сайт мутации), отчетливые генотип-фенотипические корреляции не описываются. Причиной аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита является непосредственное возникновение мутаций в гене FGF23 на хромосоме 12p13.3, формирующих устойчивость фактора к протеолитическому расщеплению.

Возникновению аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита способствуют мутации в гене дентин матриксного протеина 1 (dentin matrix protein 1 – DMP1) на хромосоме 4q21 или гене эктонуклеоид пирофосфатазы/фосфодиэстеразы 1 (endonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 – ENPP1) на хромосоме 6q22-q23, так же способствующие повышению концентраций FGF23.

Аутосомно-рецессивный наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией развивается вследствие мутаций в гене SLC4A3 на хромосоме 9q34, непосредственно кодирующем натрий-фосфатный котранспортер (NPT2c) люминальной мембраны проксимальных канальцев.

1.2.1.2. Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз

Проксимальный РТА (II тип) (OMIM 179830) – заболевание, характеризующееся нарушением реабсорбции бикарбонатов (HCO3-) в проксимальных канальцах.

Первичный проксимальный РТА (изолированный):

- аутосомно-доминантный; *SLC4A4* (хромосома 4q21), нарушение структуры натрий-бикарбонатного котранспортера-1 (Na+CO3cotransporter - NBC-1) базолатеральной мембраны проксимального канальца (OMIM 604278);

- аутосомно-рецессивный с патологией глаз и отставанием в умственном развитии, мутация гена

- спорадический:

а) транзиторный (детский), незрелость натрий-водородного антипортера-3 (Na+H+ exchanger - NHE-3) апикальной мембраны проксимального канальца;

б) персистирующий (взрослый).

Вторичный проксимальный РТА обусловлен рядом заболеваний: цистиноз, галактоземия, гликогеноз (тип I), тирозинемия, болезнь Вильсона, гиперпаратиреоидизм, медуллярная кистозная болезнь, витамин-Д-дефицитный и зависимый рахит, идиопатическая гиперкальциурия, первичная гипероксалурия, синдром Лоу, синдром Шегрена, множественная миелома. Также может быть вызван токсическим поражением проксимальных канальцев солями тяжелых металлов, некоторыми лекарственными препаратами.

В норме в проксимальных канальцах реабсорбируется до 90% профильтрованных бикарбонатов. Вследствие нарушения реабсорбции бикарбонатов в проксимальном канальце, бикарбонатурия развивается при нормальной концентрации бикарбонатов в плазме крови. Это ведёт к метаболическому ацидозу при отсутствии подкисления мочи, несмотря на сохранные механизмы дистальной секреции ионов H+.

1.2.1.3. Синдром Фанкони

Синдром Фанкони (де Тони-Дебре) – заболевание, обусловленное генерализованной дисфункцией проксимальных канальцев, приводящей к нарушению реабсорбции аминокислот, глюкозы, калия, натрия, воды, фосфатов, бикарбонатов, мочевой кислоты .

Различают две формы заболевания:

1.2.1.3.1. Первичный идиопатический синдром Фанкони, в большинстве случаев носящий спорадический характер; единичные случаи могут являться наследственными (аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное наследование).

1.2.1.3.2. Вторичный синдром Фанкони, обусловленный генетическими болезнями (цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, тирозинемия), гликогеноз (тип I), болезнь Вильсона-Коновалова, митохондриальные цитопатии, болезнь Дента, синдром Лоу), токсическим действием лекарств (гентамицин, тетрациклин, антиретровирусные препараты), солей тяжелых металлов, либо развивающийся вследствие первичного амилоидоза, множественной миеломы и некоторых других заболеваний.

Вторичный синдром Фанкони, обусловленный генетическими болезнями (цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, тирозинемия)

Наиболее частой причиной синдрома Фанкони у детей является цистиноз , редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется накоплением кристаллов цистина внутри лизосом и сопровождается прогрессирующим поражением интерстициальной ткани почек с исходом в хроническую почечную недостаточность; частота встречаемости ~1:200000 новорожденных (Европа, США).

Дефект лизосомального переносчика цистина – цистинозина вызывается различными мутациями в гене *CTNS* (хромосома 17p13). Наиболее часто выявляемая большая делеция гена *CTNS* полностью нарушает его функцию.

Нарушение транспорта цистина через лизосомальную мембрану ведет к накоплению цистина в лизосоме, снижению цистина и цистеина в цитозоле, что приводит к повышению продукции реактивных радикалов кислорода, вызывает истощение АТФ и стимулирует апоптоз.

1.2.1.4. Ренальная глюкозурия

Ренальная глюкозурия – заболевание, обусловленное нарушением транспорта глюкозы в проксимальных канальцах почек, при нормальном уровне глюкозы в крови.

Аутосомно-доминантное наследование (тип А) (OMIM 233100) - мутация гена SLC5A2 натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), хромосома 16p11.2;

Аутосомно-рецессивное наследование (тип В)_ о OMIM 606824) - мутация гена *SLC5A1* натрий-глюкозного котранспортера-1 (SGLT1), хромосома 22q12.3.

В физиологических условиях глюкоза полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Реабсорбция основной массы глюкозы происходит в S1 S2 S3 и сегментах при участии почечно-специфичного натрий-глюкозного транспортера-2люминальной мембраны. Оставшаяся часть глюкозы удаляется из фильтра в сегменте посредством натрий-глюкозного транспортера -1. Этот транспортер так же присутствует и в тонкой кишке. Как и другие мембранные транспортные системы, транспортеры глюкозы имеют предел насыщаемости .При снижении почечного порога для глюкозы, несмотря на нормальный уровень сахара в крови , появляется ренальная глюкозурия и сегментах при участии почечно-специфичного натрий-глюкозного транспортера-2люминальной мембраны. Оставшаяся часть глюкозы удаляется из фильтра в сегменте посредством натрий-глюкозного транспортера-1.Этот транспортер так же присутствует и в тонкой кишке. Как и другие мембранные транспортные системы, транспортеры глюкозы имеют предел насыщаемости. При снижении почечного порога для глюкозы, несмотря на нормальный уровень сахара в крови, появляется ренальная глюкозурия.

1.2.2. Петлевые тубулопатии

1.2.2.1. Синдром Барттера

Синдром Барттера – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом реабсорбции натрия и хлоридов в толстом восходящем колене петли Генле, для которого характерно развитие гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза и гиперренинемического гиперальдостеронизма.

1.2.2.1.1. Неонатальный синдром Барттера (тип I) (OMIM 601678) - мутация гена NKCC2 (локус SLC12A1, хромосома 15q21.1), первичный дефект натрий/калий хлоридного котранспортера (Na-K-2CL) толстого восходящего колена петли Генле.

1.2.2.1.2. Неонатальный синдром Барттера (тип II) (OMIM 241200) - мутация гена *ROMK* (локус KCNJ1, хромосома 11q24.3), нарушение функции канала ROMK (АТФ-чувствительный ректифицирующий калиевый канал) толстого восходящего колена петли Генле.

1.2.2.1.3. Классический синдром Барттера (тип III) (OMIM 607364) - мутация гена *CLCNKB* (1p36.13), дефект структуры канала CLC-Kb (почечно-специфичный хлоридный канал) толстого восходящего колена петли Генле.

1.2.2.1.4. Неонатальный синдром Барттера, ассоциированный с сенсоневральной тугоухостью (тип IV) (OMIM 602522) - мутация гена BSND (1p32.3), нарушение структуры мембрано-связанной субъединицы хлоридных каналов ClC-K (ClC-Ka, ClC-Kb).

При типе I неонатального варианта первичный дефект Na+-K+-Cl-котранспортера приводит к нарушению реабсорбции натрия в толстом восходящем колене петли Генле. Потеря натрия ведет к снижению внутрисосудистого обьема, активации продукции ренина и альдостерона, повышению фракционной экскреции калия с последующей гипокалиемией и метаболическим алколозом

При типе 2 неонатального варианта нарушение функции канала ROMK препятствует возвращению реабсорбированного калия в просвет толстого восходящего колена петли Генле, что снижает функцию Na+-K+-2Cl- котранспортера

При неонатальном варианте синдрома Барттера развивается гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Классический вариант (тип III) сопровождается нарушением транспорта хлоридов через базолатеральную мембрану обратно в циркуляцию, что ведёт к гиповолемии и последующей активации ренин-ангиотензиновой системы с развитием гипокалиемического метаболического алкалоза.

Нефрокальциноз отсутствует.

1.2.3. Дистальные тубулопатии

1.2.3.1. Синдром Гительмана

Синдром Гительмана (OMIM 263800), семейная гипокалиемическая гипомагнеземия, сольтеряющая тубулопатия, характеризующаяся гипомагнеземией, гипокальциурией и вторичным альдостеронизмом, который приводит к развитию гипокалиемии и метаболическому алкалозу.

Характерен аутосомно-рецессивный тип передачи – мутация гена в локусе *SLC12A3* на хромосоме 16q13. Ген кодирует тиазид-чувствительный Na+-Cl-котранспортер (NCCT) дистальных извитых канальцев.

Дефект Na+-Cl-котранспортера приводит к снижению транспорта NaCl в дистальных извитых канальцах с последующим развитием гиповолемии и стимуляцией ренин-альдостероновой системы. Возникают гипокалиемия, гипомагнеземия и метаболический алкалоз.

1.2.3.2. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Дистальный РТА (I тип) (OMIM 179800, OMIM 602722) – заболевание, характеризующееся тяжелым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, вследствие нарушения экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона .

Первичный дистальный РТА:

1.2.3.2.1. Аутосомно-доминантный, мутация гена *SLC4A1* (хромосома 17q21-22), нарушение структуры хлоридно-бикарбонатного антипортера-1 (AE-1 - anion exchager 1) базолатеральной мембраны кортикальных собирательных трубочек.

1.2.3.2.2. Аутосомно-рецессивный с тугоухостью, мутация гена ATP6V1B1 (хромосома 2p13), нарушение структуры B1 субъединицы водородной АТФазы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек.

1.2.3.2.3. Аутосомно-рецессивный без тугоухости, мутация гена ATP6V0A4 (хромосома 7q33-34), кодирующим альфа-4 субъединицу водородной АТФазы вставочных клеток популяции А апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек.

Наряду с семейными формами заболевания, встречаются и спорадические случаи.

Вторичные (приобретённые) формы дистального РТА описаны при многих патологических состояниях, обусловленных расстройствами метаболизма кальция с нефрокальцинозом и гиперкальциурией, первичным гиперпаратиреоидизмом, лекарственным и токсическим повреждением, другими почечными заболеваниями, в том числе медуллярной кистозной болезнью и губчатой почкой, аутоиммунными заболеваниями (гипергаммаглобулинемия, синдром Шегрена, аутоиммунный гепатит, тиреоидит, фиброзирующий альвеолит, системная красная волчанка, узелковый периартериит).

Нарушение экскреции аммония при всех вариантах вторично. Реабсорбция бикарбоната количественно нормальна, но, в соответствии с повышением pH мочи, определенная степень бикарбонатурии обязательно присутствует (менее 5% профильтрованного количества).

При тяжелом хроническом метаболическом ацидозе кость обеспечивает до 40% буферной емкости крови; нейтрализация ионов водорода костным карбонатом вызывает высвобождение кальция из кости во внеклеточную жидкость, что ведёт к нарушению её нормальной структуры и разнообразным костным деформациям.

Экскреция цитрата в проксимальном канальце снижена, что является основой формирования нефрокальциноза.

1.2.3.3. Псевдогипоальдостеронизм

Псевдогипоальдостеронизм - гетерогенная группа клинических форм, возникающих вследствие неспособности альдостерона осуществлять свои основные физиологические эффекты по обеспечению экскреции ионов калия и водорода.

1.2.3.3.1. Псевдогипоальдостеронизм, тип I:

- аутосомно-доминантная ренальная форма (OMIM 600983) - мутации гена MLR (NR3C2, 4q31.1) минералокортикоидных рецепторов главных клеток собирательных трубочек. У младенцев описан транзиторный синдром гиперкалиемии и метаболического ацидоза без потери соли, его рассматривают как вариант ренального псевдогипоальдостеронизма тип I. Способность подкислять мочу после нагрузки кислотами при заболевании сохранена, но экскреция кислот почками снижена в связи с очень низкой экскрецией аммония. Хотя снижение продукции аммония обусловлено самой гиперкалиемией, в механизме развития этой формы ключевую роль играет дефицит альдостерона или резистентность к нему почечных канальцев;

- аутосомно-рецессивная полиорганная форма (OMIM 600228, OMIM 600760, OMIM 600761) - мутации в генах, кодирующих α, β, γ субъединицы натриевых эпителиальных каналов (ENaC) собирательных трубочек (*SCNN1A*, *SCNN1B*, *SCNN1G*, 12p13, 6p13) . Дефект транспорта натрия во многих органах, содержащих эпителиальные натриевые каналы – в почках, легких, кишечнике, экзокринных железах.

1.2.3.3.2. Псевдогипоальдостеронизм, тип II (синдром Gordon – синдром Гордона):

- аутосомно-доминантное наследование (OMIM 601844, OMIM 605232, OMIM 605775, OMIM 603136) - мутации в генах *WNK4, WNK1, KLHL3, CUL3*, кодирующих киназы, ответственные за транс- и парацеллюлярное движение хлора, что вторично приводит к повреждению секреции калия и водорода. Повышена реабсорбция хлорида

натрия в толстом восходящем колене петли Генле, что приводит к нарушению секреции калия и водорода в кортикальных собирательных трубочках.

- приобретённые формы псевдогипоальдостеронизма описаны при обструктивной уропатии, тубулоинтерстициальном нефрите, тяжелом пиелонефрите, серповидно-клеточной нефропатии, системной красной волчанке, амилоидозе, множественной миеломе, неонатальном медуллярном некрозе, одностороннем тромбозе почечной вены.

1.2.3.4. Нефрогенный несахарный диабет

Нефрогенный несахарный диабет - редкое наследственное заболевание, характеризуемое отсутствием проницаемости собирательных трубочек для воды и резистентностью к действию антидиуретического гормона при его адекватной секреции.

Х-сцепленная рецессивная форма (OMIM 304800) – мутации гена AVPR2 (локус Xq28), кодирующего рецептор к аргинин-вазопрессину (V2R) в клетках собирательных трубочек.

Активируясь при связывании с вазопрессином, рецептор V2 вызывает повышение цАМФ. Это приводит к передвижению в сторону апикальной мембраны внутриклеточных везикул содержащих водные каналы аквапорина-2 (AQ-2), что повышает проницаемость канальцев для воды. Генетический дефект, включающий различное количество мутаций в гене V2-рецептора,приводит к снижению связывания вазопрессина с рецептором , уменьшению синтеза или увеличению деградации самого рецептора. В результате блокируется антидиуретическое действие антидиуретического гормона (АДГ) . Различные мутации ассоциированы с вариабельной резистентностью к АДГ. Х-сцепленный вариант наследования подразумевает наличие выраженной полиурии у мальчиков; у асимптоматичных большую часть времени лиц женского пола полиурия может возникнуть в течение беременности , когда секреция плацетарной вазопрессиназы приводит к повышению клиренса эндогенного АДГ

Аутосомно-рецессивная форма (OMIM 125800) вызвана мутациями в гене аквапорина-2 (AQP2, локус 12q13). Болеют как мальчики, так и девочки.

Пострецепторный дефект заключён в нарушении движения и последующего слияния с люминальной мембраной АДГ-чувствительных водных каналов аквапорина-2, локализованных в цитозоле главных клеток собирательных трубок, что препятствует пассивной диффузии воды.

Существование аутосомно-доминантной формы наследования болезни оспаривается, но единичные случаи описаны.

Помимо генетически-детерминированных, встречаются и спорадические случаи болезни.

1.2.3.5. Синдром Лиддла

Синдром Лиддла (псевдоальдостеронизм) (OMIM 177200) – наследственное заболевание, характеризующееся ранним дебютом тяжелой артериальной гипертензии, в сочетании с низкими уровнями активности ренина и альдостерона плазмы, гипокалиемией и метаболическим алкалозом.

Аутосомно-доминантный тип наследования - мутации генов SCNN1B, SCNN1G (локус 16p12.2), которые приводят к нарушению структуры β и γ субъединиц амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов (ENaC) связующих канальцев и главных клеток кортикальных собирательных трубок.

Замедление деградации ENaC проявляется избыточной реабсорбцией натрия и потерей калия. Избыточная реабсорбция натрия ведет к артериальной гипертензии вследствие увеличения объема циркулирующей крови, что подавляет секрецию ренина и альдостерона.

1.3 Эпидемиология

Х-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит является наиболее частой наследуемой формой рахита с частотой встречаемости 1:20000 - 1:50000 живых новорождённых. Другие наследственные формы гипофосфатемического рахита с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования встречаются гораздо реже.

Изолированный проксимальный РТА, первичный генетически-детерминированный синдром Фанкони (OMIM 134600, OMIM 615605, OMIM 613388) встречаются крайне редко. Данные о распространенности заболеваний отсутствуют.

Показатели распространенности семейной ренальной глюкозурии варьируют от 0,6% до 6,3%, в зависимости от диагностических критериев, используемых для постановки диагноза.

Синдром Барттера является крайне редким заболеванием. Точная частота встречаемости в России и Соединенных Штатах неизвестна; в Швеции - 1,2 случая на 1 млн человек.

Распространенность синдрома Гительмана - около 25 случаев на 1 млн человек; в европеоидной популяции распространенность гетерозигот - около 1%.

Изолированный дистальный РТА встречается крайне редко. Данные о распространенности заболевания отсутствуют.

Псевдогипоальдостеронизм встречается крайне редко, частота встречаемости 1:47000 живых новорожденных.

Эпидемиология нефрогенного несахарного диабета зависит от типа наследования. Х-сцепленный нефрогенный несахарный диабет крайне редкое заболевание, тем не менее, по частоте встречаемости превышает аутосомно-рецессивный тип в соотношении 9:1. Частота мутаций у лиц мужского пола составляет 4 случая на 1000.000 населения.

Синдром Лиддла встречается крайне редко. Данные о распространенности заболевания отсутствуют.

1.4. Кодирование по МКБ-10

Нарушения, развивающиеся в результате дисфункции почечных канальцев **(N25)**

N25.0 – Почечная остеодистрофия

N25.1 – Нефрогенный несахарный диабет

N25.8 – Другие нарушения, обусловленные дисфункцией почечных канальцев

N25.9 – Нарушение функции почечных канальцев уточненное

1.5. Примеры диагнозов

1. Гипофосфатемический рахит, Х-сцепленный доминантный. Хроническая болезнь почек 1 стадия.

2. Гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный. Хроническая болезнь почек 1 стадия.

3.Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип), аутосомно-рецессивный. Хроническая болезнь почек 1 стадия.

4. Нефропатический цистиноз. Вторичный синдром де Тони-Дебре-Фанкони. Хроническая болезнь почек 1 стадия. Отставание физического развития.

5. Ренальная глюкозурия, тип А.

6. Глюкозо-галактозная мальабсорбция, тип В. Вторичный нефрокальциноз. Хроническая болезнь почек 1 стадия.

7.Синдром Барттера (тип III), классический вариант. Хроническая болезнь почек 1 стадия

8. Синдром Барттера (тип I), неонатальный вариант. Хроническая болезнь почек 1 стадия.

9. Синдром Гительмана. Хроническая болезнь почек 1 стадия.

10. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип), аутосомно-рецессивный. Хроническая болезнь почек 1 стадия.

11.Псевдогипоальдостеронизм (тип I), ренальная форма. Хроническая болезнь почек 1 стадия.

12.Псевдогипоальдостеронизм (тип II). Артериальная гипертензия 2 степень. Хроническая болезнь почек 1 стадия.

13.Нефрогенный несахарный диабет, Х-сцепленный рецессивный. Хроническая болезнь почек 1 стадия.

14.Синдром Лиддла. Артериальная гипертензия 2 степень. Хроническая болезнь почек 2 стадия.

1.6.Классификация

По локализации транспортного дефекта различают проксимальные, петлевые и дистальные тубулопатии.

К проксимальным тубулопатиям относят гипофосфатемический рахит проксимальный РТА, синдром Фанкони, ренальную глюкозурию.

К петлевым тубулопатиям относят синдром Барттера (различают неонатальный и классический синдром Барттера).

К дистальным тубулопатиям относят синдром Гительмана, дистальный РТА, псевдогипоальдостеронизм, нефрогенный несахарный диабет, синдром Лиддла.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

2.1.1. Проксимальные тубулопатии

2.1.1.1. Гипофосфатемический рахит

Важен анализ родословной: поиск случаев подтверждённого заболевания у членов семьи и родственников.

Заболевание манифестирует в возрасте 9-13 месяцев. Клиническая картина проявляется отставанием в росте, разнообразными симптомами рахита (наиболее ранний симптом – прогрессирующее, несмотря на проведение профилактики рахита обычными дозами витамина D, искривление нижних конечностей). Зубы появляются с опозданием, типичны дефекты эмали и множественный кариес.

2.1.1.2. Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Наиболее часто заболевание манифестирует в возрасте 1–18 мес.

Единственное клиническое проявление аутосомно-доминантного типа – отставание в росте При аутосомно-рецессивном типе наряду с отставанием в росте присутствуют глазные аномалии (глаукома, катаракта), а также отставание в умственном развитии **.** Для транзиторного младенческого типа характерны: задержка роста, снижение аппетита, тошнота, рвота, приступы дегидратации и гипотонии.

2.1.1.3. Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Симптомы синдрома Фанкони: полиурия, дегидратация, мышечная слабость, отсутствие аппетита, плохая прибавка в весе, задержка роста, рахитоподобные изменения скелета, отставание в умственном развитии.

Наиболее частой причиной синдрома Фанкони у детей является цистиноз. Инфантильная форма нефропатического цистиноза манифестирует с синдрома Фанкони в возрасте 6-12 месяцев с быстрой прогрессией до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (к 8-12 годам).

Ювенильную форму нефропатического цистиноза отличают более поздний дебют

течение пубертатного периода, меньшая выраженность клиники синдрома Фанкони, медленная прогрессия до хронической почечной недостаточности

Взрослая форма болезни протекает с изолированным поражением глаз.

2.1.1.4. Ренальная глюкозурия

Изолированная ренальная глюкозурия (тип А) протекает бессимптомно.

Основными клиническими симптомами глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) являются: водянистая диарея, отсутствие прибавки в весе, признаки обезвоживания.

2.1.2. Петлевые тубулопатии

2.1.2.1. Синдром Барттера

Полигидрамнион/недоношенность
Низкая масса тела при рождении
Задержка роста
Полиурия (с эпизодами тяжелой дегидратации)/полидипсия
Мышечная гипотония
Судороги

2.1.3. Дистальные тубулопатии

2.1.3.1. Синдром Гительмана

В течение длительного времени заболевание может протекать бессимптомно, изредка наблюдаются эпизоды лихорадки, рвоты, болей в животе, мышечной слабости, тетании.

2.1.3.2. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Заболевание манифестирует в возрасте от шести месяцев до двух лет. Типичные проявления - отставание в росте и выраженные рахитоподобные изменения скелета. Гипокалиемия - одна из основных причин полиурии, внезапных кризов дегидратации, сердечных аритмий, вялых параличей и сонливости.

2.1.3.3. Псевдогипоальдостеронизм

Псевдогипоальдостеронизм тип I включает две клинические формы: с ренальными и с полиорганными нарушениями.

Наиболее часто наблюдают ренальную аутосомно-доминантную форму. Клиника вариабельна, может протекать с угрозой жизни в связи с тяжелой потерей соли и выраженной гиперкалиемией.

Характерны:
полиурия, полидипсия;
эпизоды дегидратации;
задержка физического развития;
артериальная гипотензия

В возрасте 1-2 лет может наступить улучшение, предположительно, за счет «дозревания» проксимального тубулярного транспорта, развития «солевого» аппетита и улучшения ренального тубулярного ответа на минералокортикоиды.

При второй форме с множественной органной резистентностью к минералокортикоидам эпизоды потери соли отмечаются сразу после рождения, тогда же возможен и летальный исход.

У младенцев также описан транзиторный синдром гиперкалиемии и метаболического ацидоза без потери соли. Эта форма названа гиперкалиемией раннего возраста, её рассматривают как вариант ренального псевдогипоальдостеронизма тип I.

2.1.3.4. Нефрогенный несахарный диабет

Первые признаки болезни наблюдают в возрасте 3-6 мес:
полиурия (частое выделение большого количества гипотоничной мочи);
полидипсия (сильная жажда);
недостаточное нарастание массы тела;
задержка роста;
приступы обезвоживания: снижение тургора кожи, рвота, запоры, необъяснимое повышение температуры, при тяжелом обезвоживании – судороги.

В раннем возрасте полиурия и полидипсия маскируются физиологической полиурией и полидипсией грудного возраста, так же может наблюдаться отсутствие жажды, в связи с незрелостью её центра или нечувствительностью осморецепторов.

В возрасте старше года жажда и полиурия ярко выражены, дети выпивают и выделяют до 6-10 л/(м^2/сут). В дальнейшем может присоединиться задержка психомоторного развития, степень её зависит от времени постановки диагноза. При рано начатом лечении отставание можно ликвидировать.

2.1.3.5. Синдром Лиддла

Характерны: тяжелая артериальная гипертензия, быстрая утомляемость, полиурия мышечная гипотония.

2.2. Физикальное обследование

2.2.1. Проксимальные тубулопатии

2.2.1.1. Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет)

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, состояния костной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота.

Характерны:

низкий/крайне низкий рост;

рахитоподобные изменения скелета, включая выраженную деформацию (варусная/вальгусная) нижних конечностей.

2.2.1.2. Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота.

Характерен низкий рост.

2.2.1.3. Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, умственного развития ребенка, состояния костной системы, мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза.

Характерны**:**

низкий/крайне низкий рост, вес;

рахитоподобные изменения скелета;

мышечная гипотония

полиурия.

Ранними и патогномоничными экстраренальными проявлениями нефропатического цистиноза считаются отложения кристаллов цистина в роговице (кератопатия), выявляющиеся со второго года жизни, в дальнейшем могут поражаться эндокринные органы (гипотиреоз, сахарный диабет, гипогонадизм (у мальчиков), нервная система (нейромиопатия, эпилепсия, мозжечковые и пирамидные расстройства, отставание в умственном развитии), печень и поджелудочная железа**.**

2.2.1.4. Ренальная глюкозурия

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, состояния мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза, исследование частоты и характера стула.

Для глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) характерны:

низкий вес;

снижение тургора кожных покровов;

мышечная гипотония;

водянистая диарея.

2.2.2. Петлевые тубулопатии

2.2.2.1. Синдром Барттера

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза.

Характерны:

-низкий/крайне низкий рост, вес;

- мышечная гипотония;

- полиурия.

2.2.3. Дистальные тубулопатии

2.2.3.1. Синдром Гительмана

В течение длительного времени заболевание может протекать бессимптомно. Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, состояния мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза.

2.2.3.2. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, состояния костной системы, мышечной системы, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота, учет объема выпитой жидкости, диуреза.

Характерны:

- низкий/крайне низкий рост, вес;

- рахитоподобные изменения скелета;

- мышечная гипотония

- полиурия

2.2.3.3. Псевдогипоальдостеронизм

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, измерение артериального давления, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота.

Псевдогипоальдостеронизм тип I: для обеих форм (ренальной и полиорганной) характерны задержка физического развития, симптомы дегидратации, артериальная гипотензия. Для **полиорганной формы** (сразу после рождения), помимо симптомов дегидратации, также характерны затруднение дыхания, кашель, одышка.

Псевдогипоальдостеронизм тип II (синдром Gordon) развивается в подростковом возрасте, всегда присутствует тяжелая артериальная гипертензия.

2.2.3.4. Нефрогенный несахарный диабет

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, измерение артериального давления, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота. Характерны: низкое/очень низкое физическое развитие, симптомы дегидратации, полиурия, полидипсия.

2.2.3.5. Синдром Лиддла

Общий осмотр подразумевает оценку физического развития ребенка, измерение артериального давления, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, аускультацию легких, сердца, пальпацию живота.

Определяются:

тяжелая объемзависимая артериальная гипертензия

отставание в психическом и физическом развитии

мышечная гипотония, быстрая утомляемость, тахикардия

полиурия

2.3. Лабораторная диагностика

2.3.1. Проксимальные тубулопатии

2.3.1.1. Гипофосфатемический рахит

Ведущими лабораторными симптомами FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита (Х-сцепленный доминантный ГФР, аутосомно-доминантный ГФР, аутосомно-рецессивный ГФР) являются: гипофосфатемия (менее 0,8 ммоль/л), фосфатурия Кальций сыворотки и 25(OH)D3 OH)D3в норме ,уровень 1,25(2низкий или нормальный ,уровень паратгормона нормальный или незначительно повышен. Отсутствует метаболический ацидоз. Повышена активность щелочной фосфатазы. Почечные функции остаются сохранными.

Рекомендуется исследование:

КЩС (pH крови, стандартный бикарбонат - $HCO3^-$, BE)

биохимического анализа суточной мочи: определение фосфатов;

соотношений фосфаты/креатинин в разовой (второй утренней) порции мочи;

биохимического анализа крови: фосфор, кальций, креатинин, щелочная фосфатаза;

уровня паратгормона.

Диагностические критерии FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита представлены в таблице 1.

Таблица 1. - Диагностические критерии FGF23-зависимых форм гипофосфатемического рахита

Показатель	**Х-ГФР**
Фосфор сыворотки	Ниже нормы (гипофосфатемия)
Экскреция фосфатов с мочой	Выше нормы (фракционная экскреция > 15%)
Кальций сыворотки	Норма
Экскреция кальция с мочой	Норма
Экскреция белка с мочой	Норма
Экскреция аминокислот с мочой	Норма
Экскреция глюкозы с мочой	Норма
1,25(OH)D3 $_2$	Ниже нормы/норма
25(OH)D_3	Норма
Паратгормон	Норма/незначительно повышен
КЩС	Отсутствие метаболического ацидоза

2.3.1.2. Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Рекомендуется исследование:

КЩС (pH крови, стандартный бикарбонат - $HCO3^-$, BE);

pH свежевыпущенной мочи;

биохимического анализа суточной мочи: глюкоза, фосфаты, кальций, белок; аммоний, цитраты, титруемые кислоты;

соотношений фосфаты/креатинин, кальций/креатинин в разовой (второй утренней) порции мочи;

биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза.

Диагностические критерии проксимального ренального тубулярного ацидоза (II тип):

метаболический ацидоз;

pH мочи < 5,5 (в условиях декомпенсированного ацидоза);

экскреция аммония – в норме;

экскреция цитрата – в норме;

фракционная экскреция бикарбоната более 15-20% (при HCO3 в плазме > 20 ммоль/л)

2.3.1.3. Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Рекомендуется исследование:

КЩС (pH крови, стандартный бикарбонат - HCO3, BE);

pH свежевыпущенной мочи;

биохимического анализа суточной мочи: титруемые кислоты, аммоний, кальций, фосфаты, глюкоза, белок, аминокислоты, калий;

соотношений кальций/креатинин, фосфаты/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция);

биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза.

Критерии диагностики синдрома Фанкони

метаболический ацидоз (проксимальный РТА со снижением уровня стандартных бикарбонатов ниже 18 ммоль/л);

генерализованная аминоацидурия;

протеинурия (небольшая или умеренная);

глюкозурия;

фосфатурия;

гипофосфатемия;

гипокалиемия, гипонатриемия;

гипоурикемия;

полиурия;

рахит

2.3.1.4. Ренальная глюкозурия

Рекомендуется исследование: общего анализа мочи (глюкоза); КЩС (pH крови, стандартный бикарбонат - HCO3, BE); биохимического анализа крови: глюкоза, калий, натрий, хлориды, креатинин.

Диагностические критерии ренальной глюкозурии:

уровень глюкозы в крови – в норме

экскреция глюкозы с мочой – повышена (глюкозурия от 2 г/сут до 30 г/сут).

2.3.2. Петлевые тубулопатии

2.3.2.1. Синдром Барттера

Рекомендуется исследование:

КЩС (pH крови, стандартный бикарбонат - HCO3, BE);

биохимического анализа суточной мочи: кальций;

соотношения кальций/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция);

биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, магний креатинин.

Диагностические критерии синдрома Барттера:

гипокалиемия;

гипохлоремия;

гипонатриемия;

метаболический алкалоз;

гиперкальциурия (неонатальный вариант);

нефрокальциноз (неонатальный вариант).

При классическом варианте синдрома нефрокальциноз отсутствует.

2.3.3. Дистальные тубулопатии

2.3.3.1. Синдром Гительмана

Рекомендуется исследование:

КЩС (pH крови, стандартный бикарбонат - HCO3, BE);

биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, магний, кальций, креатинин.

Диагностические критерии синдрома Гительмана:

гипокалиемия;

метаболический алкалоз

гипомагнеземия;

снижение экскреции кальция с мочой (гипокальциурия).

2.3.3.2. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Рекомендуется исследование:

КЩС (pH крови, стандартный бикарбонат - HCO3, BE);

pH свежевыпущенной мочи;

биохимического анализа суточной мочи: титруемые кислоты, аммоний, кальций, фосфаты, глюкоза, белок;

соотношений кальций/креатинин, фосфаты/креатинин в разовой порции мочи (вторая утренняя порция);

биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин.

Диагностические критерии дистального РТА (1 тип):

метаболический ацидоз: стандартный бикарбонат ($HCO3^-$) в плазме < 15 ммоль/л;

pH мочи > 6,0 (реакция мочи всегда щелочная);

экскреция аммония снижена

экскреция цитрата снижена

фракционная экскреция бикарбоната менее 3% (при HCO3 в плазме > 20 ммоль/л).

2.3.3.3. Псевдогипоальдостеронизм

Рекомендуется исследование:

КЩС (pH крови, стандартный бикарбонат - HCO3, BE)

pH свежевыпущенной мочи

биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, креатинин

активности ренина плазмы, концентрации альдостерона плазмы.

Диагностические критерии псевдогипоальдостеронизма:

2.3.3.3.1. Псевдогипоальдостеронизм тип I

гипонатриемия

гиперкалиемия

метаболический ацидоз

повышение активности ренина и концентрации альдостерона плазмы

повышение натрия и хлоридов в поте, слюне, кале (полиорганная форма) .

2.3.3.3.2. Псевдогипоальдостеронизм тип II (синдром Gordon)

гиперкалиемия

метаболический ацидоз

снижение активности ренина

нормальная или низкая концентрация альдостерона плазмы (при нормальном уровне креатинина в крови)

В случае выявления гиперкалиемии и кислой реакции мочи диагноз псевдогипоальдостеронизма следует подтверждать исследованием активности ренина и содержания альдостерона в сыворотке крови.

2.3.3.4. Нефрогенный несахарный диабет

Рекомендуется исследование:

КЩС (pH крови, стандартный бикарбонат - $HCO3^-$, BE);

относительной плотности мочи, осмоляльности плазмы, осмоляльности мочи ;

биохимического анализа крови: натрий, хлориды, калий, креатинин, мочевина, глюкоза.

Проба с экзогенным антидиуретическим гормоном

ДДАВП-тест (1-дезамино-8-D-аргинин вазопрессин-тест) – проба с введением АДГ. Суть пробы заключена в определении реакции почечного концентрационного механизма на введение экзогенного вазопрессина. Детям до года данную пробу проводят в исключительных случаях.

Осмоляльность мочи после применения препарата должна повышаться до 800-900 мОсм/кг (плотность до 1020-1025) в последовательно собранных анализах мочи. Отсутствие повышения осмоляльности и относительной плотности мочи подтверждает резистентость собирательных трубочек к действию АДГ, что характерно для нефрогенного несахарного диабета.

Диагностические критерии нефрогенного несахарного диабета

2.3.3.4.1. Анализ мочи:

стойкая гипостенурия (низкая относительная плотность мочи 1001-1004, низкая осмоляльность мочи - менее 250 мОсм/кг);

в моче нет белка, глюкозы, осадок нормальный

2.3.3.4.2. Исследование крови:

гиперосмоляльность плазмы > 300 мОсм/кг

гипернатриемия.

2.3.3.5. Синдром Лиддла

Рекомендовано исследование:

КЩС (pH крови, стандартный бикарбонат - HCO3, BE)

биохимического анализа крови: калий, натрий, хлориды, креатинин

активности ренина плазмы

уровня альдостерона плазмы.

Диагностические критерии синдрома Лиддла:

гипокалиемия

метаболический алкалоз

низкая активность ренина плазмы

низкие уровни альдостерона плазмы.

2.4. Инструментальная диагностика

2.4.1. Проксимальные тубулопатии

2.4.1.1. Гипофосфатемический рахит

С целью определения выраженности рахитических изменений скелета рекомендовано проводить:

рентгенографию кистей, определение костного возраста
денситометрию
рентгенографию трубчатых костей голеней с захватом коленных суставов.

Ультразвуковое исследование почек у нелеченых детей всегда в норме, но в ходе лечения 1,25-дигидрокси-витамином D_3 обязательно рекомендован динамический контроль УЗИ почек в связи с возможностью развития нефрокальциноза.

2.4.1.2. Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Рекомендовано проведение УЗИ почек при постановке диагноза.

При первичном проксимальном ренальном тубулярном ацидозе УЗИ почек всегда в норме.

2.4.1.3. Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Визуализационные исследования не играют важной роли в постановке собственно диагноза синдрома Фанкони (де Тони-Дебре).

Рекомендовано проведение:
УЗИ почек, мочевого пузыря
рентгенография кистей, определение костного возраста
денситометрия
рентгенография трубчатых костей голеней с захватом коленных суставов.

2.4.1.4. Ренальная глюкозурия

Для постановки диагноза глюкозо-галактозной мальабсорбции (тип В) рекомендовано проведение УЗИ почек, с целью выявления нефрокальциноза.

Визуализационные исследования не требуются при изолированной ренальной глюкозурии (тип А)

2.4.2. Петлевые тубулопатии

2.4.2.1. Синдром Барттера

Для постановки классического, либо неонатального синдрома Барттера рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек с целью выявления нефрокальциноза.

2.4.3. Дистальные тубулопатии

2.4.3.1. Синдром Гительмана

Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек, мочевого пузыря с целью дифференциальной диагностики с неонатальными вариантами синдрома Барттера.

2.4.3.2. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Рекомендовано проведение УЗИ почек с целью выявления нефрокальциноза, уролитиаза (состав мочевых камней – фосфат кальция).

С целью оценки выраженности рахитических изменений скелета рекомендовано проведение рентгенографии кистей, определение костного возраста, денситометрии, рентгенографии трубчатых костей голеней с захватом коленных суставов.

2.4.3.3. Псевдогипоальдостеронизм

Рекомендовано проведение УЗИ почек при постановке диагноза. УЗИ почек при псевдогипоальдостеронизме - всегда в норме

2.4.3.4. Нефрогенный несахарный диабет

Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек: постоянное выделение большого объема мочи способствует появлению гипотонии и дилатации собирательной системы почек, мочеточников и мочевого пузыря.

2.4.3.5. Синдром Лиддла

Рекомендовано проведение визуализационных исследований для дифференциальной диагностики в зависимости от предполагаемой нозологии.

Визуализационные исследования при синдроме Лиддла неинформативны.

2.5. Иная диагностика

2.5.1. Проксимальные тубулопатии

2.5.1.1. Гипофосфатемический рахит

У пациентов с ГФР рекомендовано проведение генетического анализа при возможности.

2.5.1.2. Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Рекомендовано проведение осмотра офтальмолога, невролога при наличии показаний.

2.5.1.3. Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

С целью исключения нефропатического цистиноза, болезни Вильсона как причин синдрома Фанкони (де Тони-Дебре), рекомендовано офтальмологическое обследование с применением щелевой лампы.

При офтальмологическом обследовании можно обнаружить отложения кристаллов цистина в роговице, колец Кайзера-Флейшера. Также оправдана консультация офтальмолога при подозрении на галактоземию, синдром Лоу (врожденная катаракта).

У пациентов с цистинозом при появлении признаков эндокринологической, неврологической патологии рекомендована консультация эндокринолога, невролога с целью определения дальнейшего объема дополнительных исследований.

Критерии диагностики нефропатического цистиноза, как причины синдрома Фанкони:

обнаружение кристаллов цистина в роговице при помощи щелевой лампы (появляются со второго года жизни, к возрасту 16 месяцев, и имеют вид игольчатых, опалесцирующих помутнений);

повышение содержания цистина в лейкоцитах (пораженные гомозиготы 2-15 нмоль/мг белка; в норме < 0,5 нмоль/мг белка);

наличие мутаций в гене CTNS.

2.5.2. Дистальные тубулопатии

2.5.2.1. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Рекомендована аудиограмма с целью выявления сенсоневральной тугоухости.

2.6.Дифференциальная диагностика

2.6.1. Проксимальные тубулопатии

2.6.1.1. Гипофосфатемический рахит

FGF23-зависимые формы ГФР необходимо дифференцировать с обычным витамин-D-дефицитным рахитом, дистальным ренальным тубулярным ацидозом, синдромом Фанкони (де Тони-Дебре).

Наследственный ГФР с гиперкальциурией отличается от Х-сцепленного доминантного ГФР повышенными уровнями 1,25(OH)D3OH)D3 2,25(низким уровнем паратгормона и высокой абсорбцией кальция в кишечнике).

Для большинства форм ГФР существует генетическое подтверждение.

2.6.1.2. Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Синдром Фанкони (де Тони-Дебре);

Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

2.6.1.3. Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Сочетанное повреждение многих парциальных функций проксимальных канальцев отличает синдром Фанкони (де Тони-Дебре) от других тубулопатий (проксимального и дистального РТА, ренального гипофосфатемического рахита).

2.5.1.4. Ренальная глюкозурия

Ренальную гдюкозурию необходимо дифференцировать с сахарным диабетом, синдромом Фанкони, меллитуриями (галактозурией, фруктозурией, лактозурией или пентозурией).

С целью исключения сахарного диабета глюкозурию необходимо интерпретировать параллельно измерению концентрации глюкозы в сыворотке крови. Отсутствие метаболического ацидоза сразу исключает синдром Фанкони.

2.6.2. Петлевые тубулопатии

2.6.2.1. Синдром Барттера

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Гительмана, семейной гипомагнеземией с гиперкальциурией/нефрокальцинозом, всеми случаями гипокалиемического алкалоза, обусловленного избыточным применением петлевых или тиазидных диуретиков, рвотой, кишечной потерей натрия и калия, потерей хлорида через кожу при муковисцидозе.

2.6.3. Дистальные тубулопатии

2.6.3.1. Синдром Гительмана

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Барттера.

2.6.3.2. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Генетически детерминированные формы дистального РТА (I тип) необходимо дифференцировать с проксимальным РТА (II тип), в т.ч. в составе синдрома Фанкони (де Тони-Дебре), псевдогипоальдостеронизмом, первичной гипероксалурией и некоторыми другими вариантами нефрокальциноза.

2.6.3.3. Псевдогипоальдостеронизм

Псевдогипоальдостеронизм необходимо дифференцировать с дистальным РТА (I тип), проксимальным РТА (II тип), гипоренинемическим гипоальдостеронизмом.

2.6.3.4. Нефрогенный несахарный диабет

Первичная полидипсия

Центральный несахарный диабет

Осмотический диурез, вследствие диабетической гипергликемии.

При данных состояниях проведение ДДАВП-теста вызывает повышение осмоляльности и плотности мочи. Возможно применение теста с ограничением жидкости. Никогда не следует проводить тест с водной депривацией в присутствии гипернатриемии и/или повышенной осмоляльности плазмы. В этой ситуации, а также в ряде случаев и у младенцев, достаточно парного анализа осмоляльности мочи и плазмы.

Первичная полидипсия, или психогенная полидипсия, возникает у больных с психическими нарушениями или у лиц, пребывающих в длительном тревожно-мнительном состоянии. Характерно избыточное потребление жидкости (до 12 л/сут), что приводит к снижению осмоляльности плазмы (240-280 мОсм/кг). Подавление секреции АДГ сопровождается уменьшением его концентрации в плазме крови и уменьшением реабсорбции воды в дистальных отделах нефрона. Пока осмоляльность плазмы не возрастёт до нормальных значений, выделяется большой объем разведенной мочи (осмоляльность мочи менее 250 мОсм/кг, плотность менее 1005).

У больных с центральным несахарным диабетом, имеющих доступ к воде, при сохранном механизме возникновения жажды будет отмечаться полиурия (осмоляльность мочи менее 250 мОсм/кг, относительная плотность менее 1005-1007), полидипсия и нормальная осмоляльность плазмы (280-295 мОсм/кг).

Паренхиматозные заболевания

Существует целый ряд заболеваний, сопровождаемых повреждением почечных канальцев и интерстиция с симптомами полиурии и полидипсии. Это дистальный ренальный канальцевый ацидоз, цистиноз, нефронофтиз, обструктивная уропатия, амилоидоз почек, серповидно-клеточная нефропатия, синдром Шегрена, миеломная почка и нефропатия при болезни легких цепей; нефропатия, обусловленная отравлением

свинцом; лекарственно-индуцированное повреждение (соли лития, цидофовир, амфотерицин В). Диурез в этих случаях не превышает 3,5 л/($м^2$ х сут).

2.6.3.5. Синдром Лиддла

Первичный гиперальдостеронизм

Некоторые варианты синдрома Иценко-Кушинга

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Проксимальные тубулопатии

3.1.1.1.Гипофосфатемический рахит

Стандартная терапия FGF23-медиируемых гипофосфатемических рахитов (Х-ГФР, аутосомно-доминантный ГФР, аутосомно-рецессивный ГФР) основана на одновременном D (чаще кальцитриолназначении неорганических фосфатов и активных аналогов витамина , так же используется альфакальцидол) и направлена на клиническое излечение рахита, улучшение гистологии костной ткани .Раннее начало лечения позволяет избежать деформации костей. Дозы и длительность лечения определяются выраженностью рахитических изменений, уровнем фосфатов в крови, возрастом пациентов. Более высокие дозы препаратов необходимы в начале терапии и в периоды интенсивного роста ребенка.

Оптимальные дозы фосфатов не определены. Обычно рекомендуется пероральный прием фосфата в дозе 30-40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4-5 приемов 1,25-дигидрокси-витамин D3 применяется в ежедневной дозе 0,02-0,05мкг/кг/сут(20-50мг/кг/сут) в 2-3приеме

Возможно повышение дозы фосфатов в периоды интенсивного роста (до 55-70 мг/кг в день по элементарному фосфору). Цель – достижение уровня фосфатов сыворотки 1,0-1,2 ммоль/л.

В настоящее время применяется раствор неорганических фосфатов (однозамещенный фосфат натрия 2-водный – 5 г и двухзамещенный фосфат натрия 12-водный – 10 г на 250 мл воды), конечный раствор содержит 7,44 мг элементарного фосфора в 1 мл.

В большинстве случаев не удается полностью нормализовать уровень фосфатов в сыворотке.

Замещение фосфата предпочтительнее проводить в форме Phosphat Sandoz, так как в одной таблетке содержится 790 мг цитрата, предотвращающего развитие нефрокальциноза. Также возможен прием препарата Reducto-spezial (натрийдигидрогенфосфат и динатрий гидрогенфосфат). Однако, оба препарата на территории Российской Федерации не зарегистрированы.

Оптимальные дозы препаратов 1,25(OH)D3 2 не определены. С целью предотвращения формирования нефрокальциноза необходим динамический контроль экскреции кальция с мочой, содержания кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, УЗИ почек. В качестве альтернативы кальцитриолу может быть использован альфакальцидол

Роль лечения рекомбинантным гормоном роста оценивается противоречиво

Существует единственное рандомизированное исследование Zivicniak M. et al, которое показало значительное улучшение динамики роста у 8 из 16 детей, получавших рекомбинантный гормон роста.

3.1.1.2. Проксимальный РТА

Рекомендовано применение Бикарбоната натрия (раствор 4%: в 1 мл – 0,5 ммоль) или цитратная смесь (калия-натрия гидрогенцитрат - 1 таб/1 мерная ложка гранулированного порошка - 1,197 г лимонной кислоты, 0,967 калия гидрокарбоната, 0,835 г натрия цитрата, что соответствует 10,138 ммоль цитрата) 10-15 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема).

Лечение носит заместительный характер с целью восполнения больших потерь бикарбонатов, проводится ежедневно и непрерывно, цель - поддержание стандартного бикарбоната сыворотки на уровне 21-24 ммоль/л.

3.1.1.3. Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

При синдроме Фанкони основные лечебные мероприятия направлены на коррекцию канальцевых потерь жидкости и электролитов.

Рекомендована адекватная регидратация – прием воды должен соответствовать диурезу и корригируется при возрастании экстраренальных потерь жидкости.

Рекомендована коррекция метаболического ацидоза, гипонатриемии, гипокалиемии, гипофосфатемии.

Рекомендованы:

- Бикарбонат натрия (раствор 4%: 1 мл – 0,5 ммоль) 10-15 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема), цель - поддержание стандартного бикарбоната сыворотки на уровне 21-24 ммоль/л;
- препараты калия 4-10 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема);
- пероральный прием фосфата в дозе 30-40 мг/кг в день по элементарному фосфору в 4-5 приемов. Возможно повышение дозы фосфатов в периоды интенсивного роста (до 55-70 мг/кг в день по элементарному фосфору). Цель – достижение уровня фосфатов сыворотки 1,0-1,2 ммоль/л. В настоящее время применяется раствор неорганических фосфатов (однозамещенный фосфат натрия 2-водный – 5 г и двухзамещенный фосфат натрия 12-водный – 10 г на 250 мл воды), конечный раствор содержит 7,44 мг элементарного фосфора в 1 мл.;
- назначение 1,25(OH)D3 -2-0,02-0,05мкг/сут (20-50мг/кг/сут) в несколько приемов, с целью профилактики нефрокальциноза-динамический контроль экскреции кальция с мочой, содержания кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, УЗИ почек. В качестве альтернативы кальцитриолу может быть использован альфакальцидол

При недостаточной эффективности вышеперечисленных лечебных мероприятий по предотвращению потерь воды, калия, натрия рекомендовано применение индометацина 0,5-1,5 мг/кг/сут в два приема (обычно применяется до 2-летнего возраста). Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний – осуществляется при наличии подписанного информированного согласия родителей / законных представителей (индометацин в виде таблеток официально разрешен к применению с 14 летнего возраста).

С целью восполнения потерь карнитина применяется L-карнитин в дозе 50 мг/кг/сут (в четыре приема), для коррекции гипотиреоза - L-тироксин.

Рекомендовано дополнительное энтеральное питание через назогастральный зонд или гастростому для коррекция белково-энергетической недостаточности, которые также могут быть использованы для введения лекарственных препаратов, в случае отказа ребенка.

Специфическая терапия нефропатического цистиноза препаратом, содержащим цистеамина битартрат).

Лечение (для непролонгированной формы цистеамина битартрата) начинается с низкой дозы 0,2 г/м^2/сут, при хорошей переносимости следует постепенно увеличивать дозу в течение 4-6 недель до целевой 1,30 г/м^2 (для пациентов до 12 лет) и 2 г/сут (для пациентов старше 12 лет, препарат необходимо принимать каждые 6 часов Максимальная доза не должна превышать 1,95 г/м^2/сут. Эффективность действия цистеамина рекомендовано контролировать по определению концентраций цистина в лейкоцитах (< 1,0 нмоль цистина на миллиграмм белка). Раннее назначение цистеамина способствует

замедлению почечных функций, предотвращает экстраренальные поражения органов и улучшает рост. Для растворения кристаллов цистина в роговице применяют капли, содержащие цистеамин (0,5% - не менее 4 раз/сут).

3.1.1.4. Ренальная глюкозурия

При изолированной ренальной глюкозурии (тип А) не рекомендуется проведение специального лечения, так как в нем нет необходимости. В случае выраженной глюкозурии и возникновении преходящей гипогликемии рекомендуется богатая углеводами диета для восполнения потерь сахара с мочой.

При глюкозо-галактозном синдроме мальабсорбции (тип В) рекомендуется адекватная регидратация, соответствующая экстраренальным потерям жидкости, по жизненным показаниям применяется диета, полностью исключающая смеси, овощи, фрукты, молочные и другие продукты, содержащие глюкозу и галактозу.

3.1.2. Петлевые тубулопатии

3.1.2.1. Синдром Барттера

Устранение дегидратации путем продолжительных инфузий изотонического раствора хлорида натрия и восполнение недостатка хлорида калия, иногда в сочетании со спиронолактоном.

Лечение индометацином может быть начато не ранее 4-6 недели жизни. Обычная доза 0,5-1 мг/кг в день (в 3-4 приема) обычно достаточна для устранения гипокалиемии и метаболического алкалоза без последующего введения хлорида калия. Иногда необходимо дальнейшее повышение дозы до 2-3 мг/кг в день. Лечение назначают пожизненно.

Применение индометацина у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний – осуществляется при наличии подписанного информированного согласия родителей/законных представителей (индометацин в виде таблеток официально разрешен к применению с 14 летнего возраста).

3.1.3. Дистальные тубулопатии

3.1.3.1. Синдром Гительмана

Рекомендуется пожизненное применение препаратов магния. Наибольшей биодоступностью обладают препараты хлорида магния, лактат и аспартат магния. Целесообразен прием магния хлорида в начальной дозе 3 ммоль/м2/сут или 4-5 мг/кг/сут (в три-четыре приема) , при присоединении инфекций, сопровождающихся рвотой и диареей, доза повышается. В случае возникновения острой тетании вводится раствор MgCl2 20% (0,1 ммоль Mg/кг), возможно введение каждые 6 часов. Сульфат магния обладает существенно меньшей биодоступностью.

Комбинация амилорида с хлоридом калия (1-3 ммоль/кг/сут, в 3-4 приема) применяется при стойкой симптоматической гипокалиемии, не корригируемой хлоридом магния .

Высокие дозы магния способствуют возникновению диареи, поэтому нормализация уровней сывороточного магния является трудно достижимой задачей.

3.1.3.2. Дистальный РТА

Цель терапии – коррекция ацидоза, профилактика дальнейшего отложения кальция в почках.

Рекомендовано применение: бикарбоната натрия (раствор 4%: 1 мл – 0,5 ммоль) и/или цитратной смеси (калия-натрия гидрогенцитрат - 1 таб/1 мерная ложка гранулированного порошка - 1,197 г лимонной кислоты, 0,967 калия гидрокарбоната, 0,835 г натрия цитрата, что соответствует 10,138 ммоль цитрата) - 5-8 ммоль/кг/сут (в три-четыре приема) - у детей до 2 лет, 3-4 ммоль/кг/сут - у детей старше 2 лет, 1-3 ммоль/кг/сут - у детей старше 6 лет.

Для длительного приема, с целью профилактики прогрессирования нефрокальциноза обязательно рекомендовано применение калия-натрия гидрогенцитрата.

Возможна коррекция остеопатии активными метаболитами витамина D3(индивидуальный подход ,применяется с осторожностью из-за возможности усиления гиперкальциурии).

3.1.3.3. Псевдогипоальдостеронизм

При лечении псевдогипоальдостеронизма I типа рекомендованы:

- исключение из диеты калий-содержащих продуктов;

- восполнение соли - введение NaCl до 1,5 г/кг/сут (до 50 ммоль/кг/сут). Доза подбирается индивидуально, исходя из суточных потерь натрия с мочой, уровней натрия, калия в крови, показателей альдостерона и активности ренина в плазме. У детей первых 2 лет жизни дозы хлорида натрия, как правило, варьируют от 4 г/сут до 12 г/сут. В большинстве случаев с возрастом потребность в соли значительно снижается

- коррекция метаболического ацидоза: бикарбонат натрия (раствор 4%: 1 мл – 0,5 ммоль) 1-4 ммоль/кг/сут.

При лечении псевдогипоальдостеронизма II типа рекомендуется ограничение соли, назначение тиазидов (гидрохлоротиазид 1-2 мг/кг/сут).

3.1.3.4. Нефрогенный несахарный диабет

Цели лечения - восполнение жидкости, соответствующее её потерям; снижение полиурии.

Рекомендована диета с ограничением соли и белка (для уменьшения осмотической нагрузки).

Рекомендована адекватная регидратация: вода дается каждые 1-2 часа и не менее 2-3 раз ночью; при выраженной дегидратации, гипертермии показано внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы с последующим переходом на дробное пероральное введение

Пероральный прием жидкости не должен ограничиваться по количеству и времени.

Рекомендовано назначение диуретической терапии: гидрохлоротиазид в дозе 1-2 мг/кг/сут.

Действие связано с индуцированным гиповолемией увеличением реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце, что снижает водную нагрузку на АДГ-чувствительные части собирательных трубок.

Возможно также использование амилорида - в дозе 0,3 мг/кг/сут

Возможно сочетанное применение двух препаратов, так как амилорид обладает и калийсберегающим действием .

Нестероидные противовоспалительные препараты . Индометацин 0,75-2 мг/кг/сут (в два-три приема).

Блокируя ренальный синтез простагландинов, являющихся антагонистами антидиуретического гормона, препарат повышает концентрационную способность почек

Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний – осуществляется при наличии подписанного информированного согласия родителей / законных представителей (индометацин в виде таблеток официально разрешен к применению с 14 летнего возраста).

3.1.3.5. Синдром Лиддла

Рекомендуется ограничение потребления соли, назначение калийсберегающих диуретиков (амилорид, триамтерен).

Применение спиронолактона нецелесообразно, в связи с резистентностью к нему.

3.2. Хирургическое лечение

При поздно начатом лечении гипофосфатемического рахита возможно проведение ортопедической хирургической коррекции для устранения деформаций нижних конечностей.

Хирургическая коррекция должна проводится после закрытия эпифизарных зон роста.

При нефропатическом цистинозе в терминальной стадии почечной недостаточности методом выбора является трансплантация почки

Синдром Фанкони никогда не рецидивирует в трансплантате, а выявление кристаллов цистина в почечной ткани объясняется их заносом лейкоцитами и макрофагами хозяина. Родственники пациента, являющиеся гетерозиготными носителями цистиноза, могут быть донорами почки, т. к. это заболевание у них не развивается. Лечение цистеамином после трансплантации почки должно продолжаться для воздействия на экстраренальные проявления цистиноза.

4. Реабилитация

При тубулопатиях реабилитационные мероприятия не применяются.

Возможна реабилитация после ортопедической коррекции деформаций нижних конечностей у пациентов с гипофосфатемическим рахитом.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1. Профилактика

Рекомендуется генетическое консультирование родителей детей с вторичным синдромом Фанкони, обусловленным генетическими болезнями (цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, тирозинемия (тип I), гликогеноз (тип I), болезнь Вильсона-Коновалова и др.), гипофосфатемическим рахитом, синдромом Барттера, синдромом Гительмана, нефрогенным несахарным диабетом, с целью объяснения закономерностей наследования и прогнозирования рисков повторения болезни при последующих беременностях.

Матери и половина сестер больных нефрогенным несахарным диабетом мальчиков - носители мутантного гена; риск болезни среди сыновей и носительства среди дочерей равен 50%.

Анализ родословной состоит в поиске случаев подтвержденного заболевания и его основных симптомов у членов семьи и родственников.

Вероятность рождения ребенка с повторным случаем синдрома Гительмана у родителей, уже имеющих больного ребенка, составляет 25%. Более старшим детям семьи, не имеющих признаков синдрома Гительмана, также необходимо проведение ДНК-диагностики, в связи с возможностью появления клинических симптомов в более поздний период жизни. Учитывая хороший прогноз, антенатальный диагноз синдрома Гительмана не рекомендуется.

5.2. Ведение пациентов

5.2.1. Проксимальные тубулопатии

5.2.1.1. Гипофосфатемический рахит

В начале терапии, в течение четырех недель, рекомендуется еженедельный (1 раз в неделю) контроль лабораторных показателей, уровней кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратгормона в крови, экскреции кальция, фосфатов с мочой; позднее - амбулаторный контроль роста, лабораторных данных для оптимальной адаптации терапии должен проводиться не менее четырех раз в год.

Необходимость радиологического контроля рахита определяется клиническими и биохимическими контрольными показателями

УЗИ почек должно проводиться не менее 1 раза в год для исключения нефрокальциноза.

5.2.1.2. Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Контроль КЩС, электролитов крови (калий, натрий, хлориды) - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальной дозы бикарбоната натрия).

5.2.1.3. Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Контроль КЩС, сывороточных уровней креатинина, калия, натрия, хлоридов, кальция, фосфора - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальных доз бикарбоната натрия, препарата калия, фосфата, кальцитриола или альфакальцидола).

Радиологический контроль рахита определяется клиническими и биохимическими контрольными показателями.

УЗИ почек должно проводиться не менее 1 раз в год для исключения нефрокальциноза.

5.2.1.4. Ренальная глюкозурия

Наблюдение пациентов с изолированной ренальной глюкозурией не требуется.

5.2.2. Петлевые тубулопатии

5.2.2.1. Синдром Барттера

Контроль КЩС, электролитов (калий, натрий, хлориды), кальция и креатинина сыворотки - 1 раз в 2 месяца (после подбора оптимальной дозы индометацина).

УЗИ почек - не менее 1 раза в год после установления диагноза неонатального синдрома Барттера.

5.2.3. Дистальные тубулопатии

5.2.3.1. Синдром Гительмана

Амбулаторное наблюдение большинства бессимптомных пациентов осуществляется нефрологом 1-2 раза в год. В каждый визит пациента особое внимание уделяется жалобам, обусловленным гипокалиемией (усталость, мышечная слабость, запоры, сердечная аритмия) и гипомагнеземией (тетания, судороги, парестезии, боль в суставах и мышцах), определяются сывороточные уровни калия, магния, бикарбоната.

5.2.3.2. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

Контроль КЩС, электролитов крови (калий, натрий, хлориды) - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальной дозы бикарбоната натрия).

УЗИ почек – 1 раз в 6 месяцев.

5.2.3.3. Псевдогипоальдостеронизм

Контроль артериального давления, КЩС, уровня креатинина, электролитов крови (калий, натрий, хлориды).

5.2.3.4. Нефрогенный несахарный диабет

Контроль КЩС, креатинина, электролитов крови (калий, натрий, хлориды) - 1 раз в 3 месяца (после подбора оптимальной медикаментозной терапии).

УЗИ почек – 1 раз в 6 месяцев.

5.2.3.5. Синдром Лиддла

Контроль КЩС, электролитов крови (калий, натрий, хлориды).

6.1. Осложнения

Синдром Фанкони, псевдогипоальдостеронизм (тип I), нефрогенный несахарный диабет: тяжелая дегидратация.

Глюкозо-галактозный синдром мальабсорбции (тип B): тяжелая дегидратация, нефрокальциноз.

Дистальный РТА (I тип): нефрокальциноз.

6.2. Исходы и прогноз

6.2.1. Проксимальные тубулопатии

6.2.1.1. Гипофосфатемический рахит

При раннем установлении диагноза гипофосфатемического рахита, терапия фосфатом и 1,25-дигидрокси-витамином D3 способствует излечению рахитоподобных деформаций, структура костной ткани полностью не восстанавливается.

6.2.1.2. Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)

Длительная подщелачивающая терапия эффективна, а при транзиторном младенческом типе вызывает быстрое увеличение роста и с возрастом может быть прервана без опасности рецидива синдрома.

6.2.1.3. Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Прогноз зависит от причины, обусловившей заболевание, тяжести почечных и экстраренальных проявлений. Идиопатический синдром Фанкони (де Тони-Дебре) может приводить к хронической почечной недостаточности в подростковом или в зрелом возрасте.

Нефропатический цистиноз ведет к хронической почечной недостаточности, нарушениям зрения, гипотиреозу, прогрессирующим неврологическим расстройствам, миопатии. Раннее назначение специфической терапии цистиноза позволяет отсрочить наступление хронической почечной недостаточности и улучшить физическое развитие.

6.2.1.4. Ренальная глюкозурия

При изолированной ренальной глюкозурии прогноз благоприятен. При глюкозо-галактозном синдроме мальабсорбции прогноз благоприятен, если лечение начато до появления нефрокальциноза.

6.2.2. Петлевые тубулопатии

6.2.2.1. Синдром Барттера

В большинстве случаев прогноз благоприятный. Интеллектуальное развитие не страдает. При неонатальном синдроме Барттера гиперкальциурия сохраняется, нефрокальциноз медленно прогрессирует, приводя к почечной недостаточности.

6.2.3. Дистальные тубулопатии

6.2.3.1. Синдром Гительмана

Прогноз при синдроме Гительмана в большинстве случаев благоприятный.

6.2.3.2. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)

При дистальном РТА прогноз благоприятен, если лечение начато до появления нефрокальциноза. Нефрокальциноз медленно прогрессирует, приводя к почечной недостаточности.

6.2.3.3. Псевдогипоальдостеронизм

При аутосомно-рецессивном варианте псевдогипоальдостеронизма тип I (полиорганная форма) возможны летальные исходы. При аутосомно-доминантном варианте (ренальная форма) прогноз более благоприятен.

6.2.3.4. Нефрогенный несахарный диабет

Излечения от врожденного нефрогенного несахарного диабета не наступает. В грудном возрасте возможен летальный исход на фоне злокачественной гипертермии, не поддающейся лечению антипиретиками, вследствие быстро развившейся дегидратации. Со 2-го года жизни прогноз улучшается в связи с появлением жажды и способности адекватного приема жидкости.

6.2.3.5. Синдром Лиддла

Несвоевременная диагностика синдрома Лиддла и отсутствие адекватной терапии тяжелой артериальной гипертензии может привести к развитию хронической почечной недостаточности, вплоть до терминальной стадии.

7. Индикаторы качества оказания медицинской помощи детям с тубулопатиями

N п/п	Критерий	Пороговое значение	Методика расчета
1	Выполнено исследование кислотно-щелочного состояния крови	100 %	Количество детей, состоящих на

			учете с тубулопатией, которым выполнено исследование кислотно-щелочного состояния крови
2	Выполнено исследование биохимического анализа крови (калий, натрий, хлориды, кальций, фосфор, креатинин, глюкоза)	95 %	Количество детей, состоящих на учете с тубулопатией, которым выполнено исследование биохимического анализа крови
3	Выполнено исследование общего анализа мочи (глюкоза, белок)	100 %	Количество детей, состоящих на учете с тубулопатией, которым выполнено исследование общего анализа мочи
4	Выполнено исследование биохимического анализа мочи (глюкоза, фосфаты, кальций, белок)	90 %	Количество детей, состоящих на учете с тубулопатией, которым выполнено исследование биохимического анализа мочи (глюкоза, фосфаты, кальций, белок)
5	Выполнено исследование pH свежевыпущенной мочи	100 %	Количество детей, состоящих на учете с тубулопатией, которым выполнено исследование pH свежевыпущенной мочи
6	Выполнено УЗИ почек	100 %	Количество детей,, состоящих на учете с тубулопатией, которым выполнено УЗИ почек
7	Выполнено измерение артериального давления	100 %	Количество детей состоящих на учете с тубулопатией, которым выполнено измерение артериального давления
8	Охват стационарным лечением в нефрологическом отделении РДКБ	100 %	Количество детей с тубулопатиями, прошедших лечение в нефрологическом отделении ГДБ или РДКБ х 100 % / общее количество детей, нуждающихся в лечении в нефрологическом отделении ГДБ или РДКБ
9	Полнота выполнения рекомендаций после выписки из РДКБ	95 %	Количество пациентов, у которых рекомендации выполнены в полном объеме х 100 % / общее количество пациентов, выписанных из отделений ГДБ, РДКБ,
10	Охват диспансерным наблюдением детей с тубулопатиями	95%	Количество детей с тубулопатиями, охваченных диспансерным наблюдением х 100 % / количество детей с тубулопатиями

Список использованных источников

1. Детская нефрология: практическое руководство под ред. Э. Лоймана, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2010, 400 с.

2. Alper S.L. Familial renal tubular acidosis. J. Nephrol. 2010; 23 Suppl 16: 57-76.

3. Amin N., Alvi N.S., Barth J.H. et al. Pseudohypoaldosteronism type 1: clinical features and management in infancy. Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep. 2013; 2013:130010

4. Batlle D., Haque S.K. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. Nephrol. Dial. Transplant. 2012; 27(10): 3691-3704

5. Carpenter T.O., Imel E.A., Holm I.A. et al. A clinician guide to X-linked hypophosphatemia. J. Bone Miner. Res. 2011; 26(7): 1381-1388

6. Carpenter T.O., Olear E.A., Zhang J.H. et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99(9): 3103-3111

7. Elmonem M.A., Veys K.R., Soliman N.A. et al. Cystinosis: a review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016; 11:47

8. Emma F., Nesterova G., Langman C. et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol. Dial. Transplant. 2014; 29 Suppl. 4: 87-94

9. Fremont O.T., Chan J.C.M. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. World Journal of Pediatrics. 2012; 8(1): 25-30

10. Garovic V.D., Hilliard A.A., Turner S.T. Monogenic forms of low-renin hypertension. Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2006; 2(11): 624-630

11. Haque S.K., Ariceta G., Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol. Dial. Transplant. 2012; 27(12): 4273-4287

12. Katzir Z., Dinour D., Reznik-Wolf H. et al. Familial pure proximal renal tubular acidosis – a clinical and genetic study. Nephrol. Dial. Transplant. 2018; 23(4): 1211-1215

13. Knoers NVAM, Levtchenko E.N. Gitelman syndrome. OJRD. 2008; 3(1): 22

14. Krämer B.K, Bergler T., Stoelcker B., Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2008; 4(1): 38-46.

15. Langman C.B., Greenbaum L.A., Grimm P. et al. Quality of life is improved and kidney function preserved in patients with nephropathic cystinosis treated for 2 years with delayed-release cysteamine bitartrate. J. Pediatr. 2014; 165(3): 528-533.

16. Langman C.B., Greenbaum L.A., Sarwal M. et al. A randomized controlled crossover trial whith delayed-release cysteamine bitartrat in nephropathic cystinosis: Effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012; 7(7): 1112-1120

17. Lee J.Y., Imel E.A. The Changing Face of Hypophosphatemic Disorders in the FGF-23 Era. Pediatr. Endocrinol. Rev. 2013; 10(0 2): 367–379.

18. Linglart A., Biosse-Duplan M., Briot K. et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocr. Connect. 2014; 3(1): 13-30

19. Mayan H., Vered I., Mouallem M. et al. Pseudohypoaldosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87(7): 3248-3254.

20. Prié D. Familial renal glycosuria and modifications of glucose renal excretion. Diabetes Metab. 2014; 6 Suppl. 1: 12-16.

21. Puricelli E., Bettinelli A., Borsa N. et al. Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. Nephrol. Dial. Transplant. 2010; 25(9): 2976-2981.

22. Riepe F.G. Clinical and Molecular Features of Type 1 Pseudohypoaldosteronism. Horm. Res. 2009; 72 (1): 1-9.

23. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. Clin. J. Am. Soc. Nephrol.. 2010; 5(1): 133-141.

24. Schrier R.W. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. J. Am. Soc. Nephrol. 2006 (17): 1820-1832

25. Sirac C., Bridoux F, Essig M, Devuyst O, Touchard G, Cogne M. Toward understanding renal Fanconi syndrome: step by step advances through experimental models. Contrib. Nephrol. 2011; 169: 247–261.

26. Soylu A., Kasap B., Ogun N., Ozturk Y., Turkmen M., Hoefsloot L., Kavukcu S. Efficacy of COX-2 inhibitors in a case of congenital nephrogenic diabetes insipidus. Pediatr. Nephrol. 2005; 20:1814–1817.

27. Wesche D., Deen PMT., Knoers NVAM. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. Pediatr. Nephrol. 2012 (27): 2183–2204.

28. Zivicnjak M., Schnabel D., Staude H. et al. Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96(12): 2097-2105.

Министр О.Н. Долгошапко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
13.12.2019 протокол № 15

УТВЕРЖДЕН
Приказом Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
23.01.2020 № 121

УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ «ХРОНИЧЕСКИЙ ТОНЗИЛЛИТ У ДЕТЕЙ»

Перечень сокращений:

МКБ -Х – международная статистическая классификация болезней 10-го пересмотра;
ХТ – хронический тонзиллит.
АСЛО – антистрептолизин-О,
ЭКГ – электрокардиограмма,
BL – бацилла Леффлера,
УЗИ – ультразвуковое исследование.

1. Паспортная часть

Диагноз: хронический тонзиллит.

Шифр согласно МКБ-Х J 35.0 – хронический тонзиллит.

Потенциальные пользователи: врачи-отоларингологи детские, врачи-педиатры, врачи общей практики-семейные врачи, врачи-инфекционисты, врачи-кардиоревматологи детские, врачи-гематологи, организаторы здравоохранения.

Цель протокола: стандартизировать лечение пациентов с хроническим тонзиллитом.

Дата составления – октябрь 2019 г.

Дата планового пересмотра протокола – 2024г.

Разработчики протокола:

Андреев П.В.	Доцент кафедры оториноларингологии ГОО ВПО «ДонНМУ им. М Горького», к.м.н.
Федоренко А.Е.	Заведующий ЛОР-отделением РДКБ МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по отоларингологии педиатрического профиля
Пшеничная Е.В.	Заведующий кафедрой педиатрии ФИПО ГОО ВПО «ДонНМУ им. М. Горького», к.мед.н., доцент
Тонких Н.А.	Доцент кафедры педиатрии ФИПО ГОО ВПО «ДонНМУ им. М Горького», к.м.н.
Бордюгова Е.В.	Доцент кафедры педиатрии ФИПО ГОО ВПО «ДонНМУ им. М Горького», к.м.н.

Согласовано рабочей группой по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю «Педиатрия»:

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Место работы
1.	Лянник Виктория Александровна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, председатель Рабочей группы
2.	Мишук Светлана Олеговна	Главный специалист отдела охраны материнства и детства Департамента организации оказания медицинской помощи МЗ ДНР, заместитель председателя Рабочей группы
3.	Лиховид Елена Александровна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам детской инвалидности и амбулаторно-поликлинической помощи детям
4.	Кучеренко Нина Петровна	Заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
5.	Бобровицкая Антонина Ивановна	Профессор кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, доктор медицинских наук
6.	Медведева Виктория Валерьевна	Доцент кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по инфекционным болезням педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
7.	Линчевский Георгий Леонидович	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
8.	Головко Ольга Кузьминична	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
9.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии № 1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гастроэнтерологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
10.	Челпан Людмила Леонидовна	Доцент кафедры педиатрии №1 ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиоревматологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
11.	Бессонов Дмитрий Анатольевич	Заместитель генерального директора по неонатологии ДРЦОМиД МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неонатологии
12.	Москаленко Марина Анатольевна	Врач-невролог неврологического отделения Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР

13.	Москаленко Сергей Валентинович	Доцент кафедры детской хирургии и анестезиологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по анестезиологии педиатрического профиля, кандидат медицинских наук
14.	Пшеничная Елена Владимировна	Заведующий кафедрой педиатрии ФИПО ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького
15.	Конов Владислав Геннадьевич	Заведующий отделением детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по кардиохирургии педиатрического профиля
16.	Прохорова Людмила Михайловна	Заведующий отделением неврологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по неврологии педиатрического профиля
17.	Садеков Игорь Андреевич	Заведующий неврологическим отделением Детского клинического центра г. Макеевки
18.	Андреев Павел Владимирович	Доцент кафедры отоларингологии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, кандидат медицинских наук
19.	Федоренко Андрей Евгеньевич	Заведующий отделением отоларингологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по отоларингологии педиатрического профиля
20.	Легкая Наталья Михайловна	Врач-нефролог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
21.	Панова Надежда Ивановна	Заведующий нефрологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по нефрологии педиатрического профиля
22.	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующий отделением пульмонологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по пульмонологии педиатрического профиля
23.	Марков Сергей Евгеньевич	Главный врач Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
24.	Бухтияров Эдуард Вальтерович	Заведующий детским отделением КУ «ЦГКБ № 3 г. Донецка»
25.	Зиборова Юлия Владимировна	Врач-аллерголог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по аллергологии педиатрического профиля
26.	Хилинская Инна Викторовна	Врач-инфекционист Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
27.	Котлубей Галина Владимировна	Заведующий отделением детской офтальмологии КУ «ЦГКБ № 20 г. Донецка», внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по офтальмологии педиатрического профиля
28.	Власова Наталья Анатольевна	Заведующий детским отделением Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ ДНР,

		внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по психиатрии педиатрического профиля
29.	Чурилина Алла Константиновна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по вопросам первичной и реабилитационной помощи детям
30.	Мухлынина Наталья Евгеньевна	Врач-статистик Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по координации работы с детьми-сиротами и детьми, оставленными без родительского попечения
31.	Юлдашева Светлана Александровна	И.о. заведующего отделением детской онкогематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по гематологии педиатрического профиля
32.	Мустафин Тимур Ахатиевич	Заведующий отделением новорожденных ДоКТМО МЗ ДНР
33.	Стрюковская Елена Анатольевна	Заведующий отделением неонатального наблюдения и лечения новорожденных ДРЦОМиД МЗ ДНР
34.	Дутова Елена Валериевна	Заведующий отделением новорожденных КУ «ЦКГБ № 6 г. Донецка»
35.	Навроцкая Ольга Евгеньевна	Врач неонатологического отделения КУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка», главный внештатный неонатолог управления здравоохранения администрации г. Донецка
36.	Волчкова Людмила Николаевна	Заместитель главного врача по лечебной работе Детского клинического центра г. Макеевки
37.	Егорова Татьяна Алексеевна	Внештатный республиканский специалист МЗ ДНР по эндокринологии педиатрического профиля
38.	Кривущев Борис Исаевич	Заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького МЗ ДНР
39.	Данилюк Тамара Александровна	Заведующий детского центра реабилитации детей с нарушением слуха и речи, внештатный республиканский специалист по сурдологии педиатрического профиля МЗ ДНР
40.	Налетов Андрей Васильевич	Заведующий кафедрой педиатрии № 2,доцент, доктор медицинских наук

2. Общая характеристика заболевания

2.1. Определение заболевания. Хронический тонзиллит (J 35.0) – это инфекционно-аллергическое заболевание с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин, морфологически выражающейся альтерацией, экссудацией и пролиферацией.

2.2. Классификация ХТ (по Солдатову И.Б.):

1. Неспецифические:

а) компенсированная форма (изменения только со стороны миндалин);

б) декомпенсированная форма:

– наличие общих симптомов (субфебрилитет, артралгии, лимфаденит);
– частое рецидивирование ангины;
– наличие сопряженных заболеваний (тонзиллокардиальный синдром, холецистохолангит, холангиогепатит, миокардит, вегетососудистая дисфункция).

2. Специфические: при инфекционных гранулемах, туберкулезе, склероме, сифилисе.

3. Этиология. Чаще всего возбудителями хронического тонзиллита являются:
– стрептококки (доминирует бета-гемолитический стрептококк группы А);
– стафилококки;
– аденовирусы;
– ассоциации возбудителей (включая грибы).

4. Патогенез. Заболевание развивается в результате острой ангины или повторных острых термических и химических раздражений, которые влекут за собой одновременное развитие хронического фарингита. Кариозные зубы, ротовое дыхание нередко являются моментами, обусловливающими развитие хронического тонзиллита.

5. Условия оказания медицинской помощи
Лечение больных проводится в амбулаторных и стационарных условиях.

6. Признаки и критерии диагностики заболевания
6.1. Клинические:
- рецидивирование ангины;
- перитонзиллит, перитонзиллярный абсцесс;
- субфебрилитет (37,1-37,3^{0}С);
- метатонзиллярные осложнения.

6.2. Местные проявления ХТ:
– рубцовые спайки между миндалинами и небными дужками;
– рыхлые или рубцово-измененные и уплотненные миндалины;
– кисты миндалин;
– жидкий гной или казеозные гнойные пробки в лакунах миндалин;
– симптом Гизе – стойкая гиперемия передних небных дужек;
– симптом Зака – отек верхнего угла, образованного передней и задней дужками;
– симптом Преображенского – валикообразное утолщение краев верхней части передних и задних дужек в виде инфильтрации или гиперплазии;
– регионарный лимфаденит (увеличение подчелюстных лимфоузлов).

Для постановки диагноза необходимо наличие 2 и более местных признаков.

6.3. Признаки декомпенсации ХТ:
– субфебрильная температура (постоянная или периодическая) вне периода обострения хронического процесса в миндалинах;
– астено-невротический синдром;
– периодические артралгии;
– длительный и выраженный шейный лимфаденит;
– нарушения сердечной деятельности, регистрируемые на ЭКГ;
– частые кардиалгии;

– нарушения острого или хронического инфекционного характера функций почек, сердца, сосудистой стенки, регистрируемых клинически и с помощью функциональных и лабораторных методов исследования;

– наличие местных и общих заболеваний, имеющих единые с хроническим тонзиллитом этиологические и патогенетические факторы.

6.4. Лабораторные:

– общий анализ крови с лейкоцитарной формулой;

– общий анализ мочи;

– биохимический анализ крови;

– группа крови;

– резус-фактор;

– иммунологические исследования;

– ЭКГ;

– бактериологический посев с миндалин на патологическую флору и чувствительность к антибиотикам;

– мазок из зева BL.

6.5. Дополнительные диагностические мероприятия:

1. Консультация врача-стоматолога, врача-кардиоревматолога, врача-невролога, врача-нефролога, врача-инфекциониста – по показаниям.
2. УЗИ сердца.
3. Острофазовые показатели (АСЛО, сиаловые кислоты, С-реактивный белок, ревматоидный фактор) при наличии метатонзиллярных и соматических осложнений.
4. Определение содержания секреторного IgA в слюне.
5. Вирусологическое исследование слизи с поверхности миндалин.
6. Рентгенография органов грудной клетки.

7. Дифференциальный диагноз

Признак	Хронический тонзиллит	Гипертрофия небных миндалин	Новообразования миндалин	Фарингомикоз
Интоксикация	Тонзиллогенная	Нет	Нет	Нет
Гиперплазия небных миндалин, характер налетов	Признаки воспаления, обе миндалины увеличены	Без признаков воспаления, обе миндалины увеличены	Одностороннее увеличение «+» ткань	Налеты белесоватого цвета выступают на поверхности миндалин
Лимфатические узлы	Увеличены шейные л/у	Не увеличены	Увеличены при наличии метастазов	Не увеличены
Сопряженные заболевания	Есть	Нет	Нет	Нет

8. Лечение хронического тонзиллита

8.1. Консервативное лечение:

– повышение реактивности организма;

– правильный режим труда и отдыха;

– закаливание;
– рациональное питание;
– витаминотерапия;
– десенсибилизирующая терапия;
– иммуномодуляторы;
– санаторно-курортное лечение;
– мероприятия местного санирующего воздействия на миндалины: промывание лакун растворами антисептиков;
– тонзилотрен в возрастной дозировке длительностью 60 дней;
– антибактериальная терапия по показаниям: амоксициллин 50 мг/кг/сут. в 3 приема внутрь – 7 дней, ампициллин 50 мг/кг/сут в/м в 4 приема – 7-10 дней, цефазолин 50-100 мг/кг/сут в/м 2-3 раза/сут – 7 дней, цефотаксим 50-100 мг/кг/сут 2 раза/сут в/м или в/в – 8 дней, цефтриаксон: детям младшего возраста 20-80 мг/кг 1 раз/сут, старше 12 лет 1-2 г 1 раз/сут – 7-10 дней;
– обезболивание по показаниям: детям до года 50% раствор метамизола 0,01 мл/кг, детям старше года – 50% раствор метамизола 0,1 мл на год жизни;
– инфузионная терапия по показаниям: 5% раствор глюкозы + растворы электролитов в/в капельно (объем инфузии в зависимости от возраста ребенка);
– жаропонижающая терапия по показаниям: парацетамол при температуре свыше 38,5^{0}С 10-15 мг/кг – разовая доза и не более 4 раз/сут, ибупрофен внутрь 5-10 мг/кг – разовая доза, 2-3 раза в сутки;
– гемостатическая терапия по показаниям: этамзилат 0,1-0,25 г внутрь в 2-3 приема, 5% аминокапроновая кислота 100,0 в/в по показаниям;
– средства иммунокоррекции по показаниям – аутосеротерапия, применение иммуностимулирующих препаратов;
– витаминотерапия;
– физиотерапия: ультрафонофорез лекарственных веществ на проекции небных миндалин, КУФ на миндалины (тубус-кварц), средства рефлекторного действия (массаж, аккупунктура), лазеротерапия и МРТ.

Критерии эффективности консервативного лечения:

– санация лакун миндалин;
– уменьшение частоты ангин;
– нормализация температуры тела;
– уменьшение гиперемии, инфильтрации небных дужек;
– уменьшение регионарных лимфоузлов.

8.2. Хирургическое лечение – тонзиллэктомия.

8.2.1. Показания к оперативному лечению:

– хронический декомпенсированный тонзиллит;
– хронический субкомпенсированный тонзиллит при неэффективности консервативного лечения (в течение 2 лет каждые 6 месяцев);
- удаление миндалин как возможного очага инфекции.

8.2.2. Противопоказания к операции:

8.2.2.1. Абсолютные:

– заболевания крови (гемофилия, тромбопения, лейкозы);
– нарушения свертываемости крови вследствие приема аспирина;
– острые инфекции;
– неконтролируемые системные болезни (коллагенозы);

– декомпенсация внутренних органов и систем.

8.2.2.2. Относительные:

– назофарингеальная недостаточность;
– менструация;
– кариес зубов;
– период эпидемии гриппа;
– 2-3 недели до и после вакцинации;
– возраст до 2 лет.

8.2.3. Подготовка к операции:

– санация ротовой полости;
– отмена приема салицилатов за 10-30 дней до операции;
– назначение медикаментов, улучшающих свертываемость крови (препараты Са, витамин С, аскорутин за 7-10 дней, при необходимости викасол, этамзилат за 3 дня до операции);
– психопрофилактика;
– консультация педиатра (кардиолога);
– назначение антибиотиков пациентам с ревматической болезнью или нефритом.

Оперативное вмешательство проводится натощак под местным или общим обезболиванием.

Абсолютные показания к общему обезболиванию:

– логоневроз, невроз, неврозоподобные состояния;
– аллергическая реакция на местные анестетики;
– болезнь Дауна.

9. Профилактика

– повышение общей реактивности организма,
– санация хронических очагов инфекции,
– правильное лечение ангины,
– ранняя диагностика и своевременное консервативное лечение хронического тонзиллита.

10. Диспансеризация

– при консервативном лечении диспансерное наблюдение в течение 4 лет;
– после тонзиллэктомии диспансерное наблюдение в течение 6 месяцев.

11. Характеристика конечного ожидаемого результата лечения:

Нормализация общего состояния, температуры тела, исчезновение воспалительных явлений в глотке.

12. Продолжительность стационарного лечения:

Хирургическое лечение – 7-8 суток (в зависимости от возраста и общего состояния ребенка).

Консервативное лечение – 10-12 дней.

13. Возможные побочные действия и осложнения:

Вследствие отторжения эпителия содержимое лакун приходит в непосредственное соприкосновение с веществом миндалины, что в периоды обострения дает образование лейкоцитарных инфильтратов, небольших абсцессов или ведет к тромбофлебиту мелких вен с дальнейшим распространением его на крупные венозные сосуды. Все это может явиться причиной инфицирования всего организма. Имеющиеся в лакунах бактерии при соответствующих условиях (охлаждение, понижение сопротивляемости организма и т.д.) вызывают обострения в виде ангины, развитие перитонзиллярных абсцессов и дают ряд общих осложнений (инфекционный полиартрит, эндокардит, воспаление почек и т.д.).

14. Рекомендации для дальнейших назначений и ограничений:

При консервативном лечении – курсы санации каждые 6 месяцев в течение 2-х лет.

В послеоперационном периоде рекомендован домашний режим в течение недели.

15. Рекомендации для диетических назначений и ограничений:

В послеоперационном периоде диета жидкая, витаминизированная, легкоусвояемая, преимущественно молочно-растительная, не раздражающая.

16. Рекомендации к режиму труда, отдыха, реабилитация:

Реабилитация в послеоперационном периоде 7-9 дней, диспансерное наблюдение в течение 6 месяцев.

17. Индикаторы качества оказания медицинской помощи детям с хроническим тонзиллитом

№ п/п	Индикатор	Метод измерения	Пороговое значение индикатора
2.	Обеспечение современным медицинским оборудованием для оказания квалифицированной медицинской помощи детям с хроническим тонзиллитом	Количество медицинского оборудования, задействованного для оказания квалифицированной медицинской помощи детям с хроническим тонзиллитом	90%
3.	Количество больных, которые предоставили информированное согласие на медицинские вмешательства, перечисленные в ЛПМП детям с хроническим тонзиллитом	Количество детей с хроническим тонзиллитом , получавших лечение и предоставивших информированное согласие на мед. вмешательство х 100% /Кол-во пролеченных больных с хроническим тонзиллитом за отчетный период	100%
4.	Количество больных, которым было проведено лечение согласно клиническому протоколу	Количество детей с хроническим тонзиллитом , получавших лечение согласно ЛПМП х 100% /Кол-во пролеченных больных с хроническим тонзиллитом за отчетный период	90%
5.	Количество больных, выписанных с улучшением	Количество детей с хроническим тонзиллитом,	60%

		получавших лечение, выписанных с улучшением х 100% /Кол-во пролеченных больных с хроническим тонзиллитом за отчетный период	
6.	Количество больных, выписанных с выздоровлением	Количество детей с хроническим тонзиллитом, получавших лечение, выписанных с выздоровлением х 100% /Кол-во пролеченных больных с хроническим тонзиллитом за отчетный период	30%

Список использованных источников:

1. Клинический протокол диагностики и лечения «Острый и хронический тонзиллит», Республика Казахстан, 2016 г., 12 с.
2. Солдатов И.Б. Руководство по оториноларингологии. – М.: Медицина, 1997. – 608с.
3. Плужников М.С., Лавренова Г.В. и др. Хронический тонзиллит. – СПб., 2010. – 224с.
4. Кучиянц С.А., Гаппоева Э.Т., Болиева Л.З. Дифференцированные подходы к лечению хронического тонзиллита на основании данных клинико-иммунологического обследования // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №2 (144). – С. 76-79.
5. Крючко Т.А. Результаты клинических исследований по применению тонзилотрена у детей с хроническим тонзиллитом / Т.А. Крючко, Т.В. Шпехт // Детский врач. – 2010. – №5 (7). – С. 54-58.
6. Молочек Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению тонзиллофарингитов (обзор международных руководств) // Актуальная инфектология. – 2016. – №3 (12). – С. 9-16.

Министр О.Н. Долгошапко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
13.12.2019 протокол № 15