

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ  
КАФЕДРА ПРОПЕДЕВТИКИ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМОКОЛИТОВ У ДЕТЕЙ

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 «Лечебное дело», 1-79 01 02 «Педиатрия», 1-79 01 03 «Медико-профилактическое дело»



Минск БГМУ 2022

УДК 616.34-002.1-053.2-079.4(075.8)  
ББК 57.33я73  
Д50

А в т о р ы: Р. Н. Манкевич, О. Н. Романова, Н. В. Галькевич, Л. И. Кастюкович,  
О. Н. Назаренко, В. В. Строгий

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последиplomного образования А. А. Ключарева; каф. инфекционных болезней Гродненского государственного медицинского университета

**Дифференциальная** диагностика гемоколитов у детей : пособие / Р. Н. Манкевич [и др.]. – Минск : БГМУ, 2022. – 124 с.

ISBN 978-985-21-1049-5.

Представлена дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных заболеваний, протекающих с гемоколитом у детей.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического, лечебного, медико-профилактического факультетов, медицинского факультета иностранных учащихся, врачей-интернов.

УДК 616.34-002.1-053.2-079.4(075.8)  
ББК 57.33я73

---

Учебное издание

**Манкевич** Римма Николаевна  
**Романова** Оксана Николаевна  
**Галькевич** Наталья Витальевна и др.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМОКОЛИТОВ У ДЕТЕЙ**

Пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова  
Редактор И. А. Соловьёва  
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 01.06.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Svetocopy».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 7,21. Уч.-изд. л. 6,7. Тираж 80 экз. Заказ 212.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1049-5

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2022

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААД — антибиотикоассоциированная диарея  
БК — болезнь Крона  
БКМ — белок коровьего молока  
ГУС — гемолитико-уремический синдром  
ИФА — иммуноферментный анализ  
КИ — кишечный иерсиниоз  
ОКИ — острые кишечные инфекции  
ОПН — острая почечная недостаточность  
ПА — пищевая аллергия  
ПВД — первичные иммунодефициты  
ПИПБ — проктоколит, индуцированный пищевыми белками  
ПМК — псевдомембранозный колит  
СО — слизистая оболочка  
СРБ — С-реактивный белок  
ХВЗК — хронические воспалительные заболевания кишечника  
ЭГЭ — энтерогеморрагический эшерихиоз  
ЭИПБ — энтеропатия, индуцированная пищевыми белками  
ЭИЭ — энтероинвазивный эшерихиоз  
ЭИПКБ — энтероколит, индуцированный пищевыми белками  
ЯК — язвенный колит  
CDI — инфекция, ассоциированная с *Clostridium difficile*  
IG — иммуноглобулины  
IL — интерлейкин

## ВВЕДЕНИЕ

Кровь в стуле — это симптом патологического состояния в структуре заболеваний кишечника. Главным проявлением симптома является выделение крови с каловыми массами. **Гемоколит** (от лат. haema (hema) — кровь, colum — толстая кишка) дословно переводится как «кровянистое воспаление толстого кишечника».

Проблема появления крови в кале у детей серьезная и вызывает трудности при диагностическом поиске. Этот симптом может быть как признаком гастроэнтерологических заболеваний, так и болезней, не связанных с патологией ЖКТ. Многообразие причин выделения крови со стулом создает определенные трудности в их диагностике. Перед педиатрами встают задачи своевременной диагностики заболевания и определение оптимального объема лабораторных и инструментальных методов обследования ребенка.

Общий принцип диагностических мероприятий у детей с гемоколитом — это комплексность. Следует провести подробный опрос родителей и ребенка при предъявлении жалоб и сборе анамнеза. Необходимо стремиться получить исчерпывающую информацию о начале заболевания, осложнившегося кровотечением, особенностях состояния, предшествовавшему появлению крови в кале. Этот этап врачебной деятельности настолько важен, что по существу предопределяет все диагностические и лечебные мероприятия.

По **объему крови** в кале кровотечения могут быть *скрытыми* или *явными* (умеренно выраженными или массивными). Иногда пациенты сообщают о них лишь при тщательном расспросе. Массивный гемоколит, при котором наблюдается гиповолемия, артериальная гипотония, тахикардия, диагностируют значительно реже.

По **характеру примеси крови** в кале можно уже на первых стадиях диагностики судить о степени кровотечения и возможной причине его. Считается справедливым правило, которое гласит, что чем ярче выделяющаяся из прямой кишки кровь, тем дистальнее расположен источник. Алая кровь, выделяемая в виде капель, характерна для поражения прямой кишки; прожилки алой крови в кале коричневого цвета — поражение сигмовидной кишки; темно-красная кровь, равномерно перемешанная с калом — поражение проксимальных отделов толстой кишки; черный дегтеобразный стул — поражение тонкой кишки и более высоких отделов пищеварительного тракта.

При наличии крови в испражнениях важно выяснить, перемешана ли она с каловыми массами (источник расположен высоко) или выделяется в относительно малоизмененном виде в конце дефекации, что более характерно для низкорасположенных кровоточащих опухолей и геморроидальных узлов.

Характер заболевания также определяет цвет и количество крови в кале. Так, несформированные каловые массы, перемешанные с жидкой кровью разной цветовой гаммы, нередко с примесью слизи, свидетельствуют о воспалительном поражении СО, которое может сопровождать БК, ЯК или выраженный инфекционный колит. Дивертикул Меккеля, кровоточащие опухоли и полипы подвздошной кишки, а также высоко расположенные гемангиомы сопровождаются большим количеством примесей темной крови в стуле. Скопления жидкой крови темно-вишневого или алого цвета на поверхности каловых масс обычно в конце акта дефекации свидетельствуют о наличии кровоточащего полипа в дистальных отделах толстой кишки.

Прожилки крови темного или ярко-алого цвета, прослеживаемые на поверхности каловых масс на всем их протяжении, чаще всего являются признаком геморроидального кровотечения или трещины СО толстой кишки. При аллергических и системных заболеваниях в значительной степени могут варьировать как объем кровотечения, так и качественная характеристика выделившейся крови.

**Наличие болей в животе** свидетельствует в пользу острых ХВЗК, острых ишемических поражений тонкой и толстой кишки. Внезапные резкие боли в животе, сопровождающиеся затем кишечным кровотечением, могут быть обусловлены инвагинацией различных отделов, изъязвлением дивертикула Меккеля, геморрагическим васкулитом. Боли в области прямой кишки во время акта дефекации или усиливающиеся после него наблюдаются обычно при трещине анального отверстия или геморрое. Безболезненное массивное кишечное кровотечение может отмечаться при дивертикулезе кишечника, телеангиэктазиях.

**Наличие лихорадки, артрита, афтозного стоматита, узловатой эритемы, первичного склерозирующего холангита, поражений глаз (ириита, иридоциклита)** характерно для хронических ХВЗК. Обнаружение телеангиэктазий на коже и видимых слизистых может свидетельствовать о наличии таких же изменений на СО кишечника.

Группа болезней, протекающих с признаками гемоколита, четко дифференцируется с другими диарейными заболеваниями. Появление крови в испражнениях замечает пациент, а также медицинский персонал. Этот признак может наблюдаться при болезнях, вызванных бактериями (дизентерия, кампилобактериоз, сальмонеллез, эшерихиоз), простейшими (амебиаз, балантидиаз), гельминтами (шистосомоз, анкилостомидоз), а также неинфекционными болезнями (язвенный колит, новообразование кишечника, БК, дивертикулярная болезнь, пеллагра и др.). Все эти заболевания необходимо иметь в виду при проведении дифференциальной диагностики болезней, сопровождающихся выделением крови с испражнениями.

Далее представлена характеристика заболеваний, протекающих с признаками гемоколита.

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ГЕМОКОЛИТЫ

Для инфекционных заболеваний, протекающих с гемоколитом, характерно:

а) наличие клинико-эпидемиологических данных, присущих нозологическим формам ОКИ, возбудители которых обладают инвазивностью;

б) вовлечение в патологический процесс любого отдела ЖКТ (энтерит, колит, энтероколит, гастроэнтероколит);

в) наличие признаков воспалительного процесса:

– гематологических (лейкоцитоз, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг, ускоренная СОЭ, повышение уровня СРБ и прокальцитонина);

– копрологических (лейкоциты, эритроциты, слизь), повышенный уровень калпротектина;

– положительные результаты бактериологического исследования, ПЦР, серодиагностики;

– наличие любого клинического варианта инфекционного токсикоза (нейротоксикоз, токсикоз с эксикозом, септический шок), особенно при среднетяжелых и тяжелых формах болезни.

Алгоритм диагностического поиска при наличии у пациента крови в кале представлен в прил. 1.

### ДИЗЕНТЕРИЯ

**Дизентерия (шигеллез)** — ОКИ, вызываемая шигеллами разных видов, характеризующаяся симптомами интоксикации и преимущественным поражением дистального отдела толстой кишки с развитием колитического синдрома.

**Этиология.** Возбудители шегеллеза относятся к группе микроорганизмов рода *Shigella*. Род *Shigella* включает 4 подгруппы (А, В, С, D) и 4 вида: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* и *S. sonnei*. Среди *S. dysenteriae* различают 12 самостоятельных сероваров (1–12), в том числе Григорьева–Шиги (*S. dysenteriae* 1), Штутцера–Шмитца (*S. dysenteriae* 2) и Ларджа–Сакса (*S. dysenteriae* 3–7). *S. flexneri* включает 8 сероваров (1–6, X и Y), в том числе Ньюкасл (*S. flexneri* 6). *S. boydii* включают 18 сероваров (1–18). *S. sonnei*, в отличие от других видов, серологически однородны, но разделяются на 7 ферментативных типов, а по отношению к типовым фагам — на 64 фаготипа. Всего насчитывают около 50 сероваров шигелл.

**Эпидемиология.** Шигеллез относится к антропонозам. Механизм передачи инфекции — фекально-оральный, пути передачи — пищевой, водный и контактно-бытовой. Источником инфекции является больной шигеллезом и/или бактериовыделитель (транзиторный или хронический). У детей раннего возраста основным путем передачи инфекции является контактно-бытовой, у детей старшего возраста — преимущественно пи-

щевой и водный. Заражение при шигеллезе Флекснера происходит главным образом водным путем. Шигеллез Зонне распространяется в основном пищевым путем, особенно часто через зараженные молочные продукты. Шигеллез Григорьева–Шиги — контактно-бытовым путем.

**Патогенез.** Вирулентность всех видов шигелл определяется выраженной инвазивностью, а также способностью вырабатывать токсины.

Высвобождающиеся токсические субстанции шигелл оказывают местное и общее действие на организм ребенка. Рассматриваемые бактерии обладают выраженным энтеротропным действием и приводят в первую очередь к местным нарушениям со стороны толстой кишки.

Основная причина, определяющая тяжесть клинических проявлений, — эндотоксин, который поражает не только сосудистый и нервный аппараты стенки кишечника, но и сосудистую систему в целом, ЦНС, вегетативные центры, паренхиматозные органы. Нарушается функциональная активность ЖКТ, поджелудочной железы, печени. Липополисахаридная часть эндотоксина обладает выраженным тропизмом к энтероцитам и поражает преимущественно СО дистального отдела толстой кишки, в меньшей степени — другие отделы ЖКТ. Обладая цитотоксическим действием и активизируя ряд биологически активных веществ (циклические нуклеотиды, простагландины и др.), энтеротоксин вызывает гиперсекрецию жидкости в кишечнике, что является одним из механизмов развития диареи. Учащенная перистальтика кишечника служит важным защитным механизмом, ограничивающим прикрепление и инвазию шигелл к эпителиальным клеткам и препятствующим этим процессам. Воспалительная реакция в подслизистой оболочке сопровождается выходом форменных элементов крови в просвет кишечника. Поражение почек, печени имеет токсическую природу.

**Клиническая картина** начального периода дизентерии зависит от возраста ребенка, дозы возбудителя и пути инфицирования. Обычно инкубационный период колеблется от 6–8 часов до 7 дней, в среднем — 2–3 дня. При заражении ребенка пищевым путем (продуктами, содержащими большое количество возбудителя и токсина) инкубационный период может длиться несколько часов, а заболевание характеризуется бурным началом с общетоксическим синдромом. Заражение контактно-бытовым путем приводит к развитию заболевания через 4–7 дней, начинается обычно с диареи и умеренно выраженных симптомов интоксикации.

Клинические проявления шигеллезов многообразны. Основными симптомами бактериальной дизентерии являются *общая интоксикация* (лихорадка, вялость, рвота, головная боль) и *изменения со стороны ЖКТ*: боли в животе, частый жидкий стул с примесью слизи и крови, тенезмы, императивные позывы. Определяется спазмированная и болезненная при пальпации сигмовидная кишка, податливость или зияние ануса, явления сфинктерита.

В типичных случаях заболевание почти всегда начинается остро с повышения температуры тела до 38–39 °С и выше, которая держится не более 3–5 дней. Нередко в течение первых суток заболевания отмечается одно-, двукратная или повторная рвота, которая в последующие сутки обычно не повторяется. Рвота, продолжающаяся трое и более суток, не характерна для шигеллезов. Ребенок беспокойный, отказывается от еды, плохо спит, нередко жалуется на головную боль и боли в животе, чаще схваткообразного характера, без четкой локализации или в левой подвздошной области. В первые сутки болезни стул может быть оформленным, затем становится кашицеобразным или жидким, а на 2–3-й день количество каловых масс уменьшается, стул становится скудным, постепенно теряет каловый характер, появляются патологические примеси в виде мутной слизи, гноя, прожилок крови, реже — алой крови. Фекальные массы приобретают вид «ректального плевка». Ректальное исследование вызывает сильную боль. В большинстве случаев симптомы исчезают без антимикробной терапии в течение 1 недели; однако терапия сокращает клиническое заболевание и экскрецию микроорганизмов в фекалиях.

В остром периоде заболевания появляются характерные для шигеллезов *тенезмы* — тянущие или острые боли в животе перед актом дефекации, во время и в течение 10–15 минут после него. Ребенок при этом садится на горшок, тужится, жалуется на боли в животе, однако испражнения не появляются. Тенезмы могут быть выражены в такой степени, что происходит выпадение СО прямой кишки, однако при современной дизентерии это осложнение встречается редко.

Неонатальный шигеллез встречается редко, на него приходится только 0,6 % случаев у детей младше 10 лет. Стул у них, чаще всего, носит энтероколитный характер, но возможен также энтеритный. Как следствие, тяжесть заболевания нередко определяется не явлениями нейротоксикоза, а дегидратацией и сопутствующими ей нарушениями гемодинамики, водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния. Примесь крови в стуле у младенцев появляется реже, чем у детей старшего возраста, и не всегда с первых дней болезни. Эквивалентами синдрома дистального колита являются беспокойство, натуживание ребенка во время дефекации, сучение ножками и покраснение лица. Дифференциальный диагноз инвагинации и дизентерии у детей раннего возраста представлен в прил. 2.

В зависимости от вида возбудителя, вызвавшего заболевание, шигеллезы имеют некоторые клинико-эпидемиологические особенности.

### **ШИГЕЛЛЕЗ ЗОННЕ**

Заболевание чаще всего протекает в легкой или среднетяжелой форме по типу бактериального пищевого отравления. Основными симптомами являются гастрит, гастроэнтерит и гастроэнтероколит с быстрой об-



ратной динамикой симптомов инфекционного токсикоза и нормализацией частоты и характера стула, наступающей чаще всего уже к 3–7-му дню от начала заболевания. Для дизентерии Зонне характерно длительное реконвалесцентное бактериовыделение.

### **ШИГЕЛЛЕЗ ФЛЕКСНЕРА**

В настоящее время ему свойственно развитие среднетяжелых и тяжелых форм, в клинической картине доминирует дистальный колит и симптомы интоксикации. Стул с первых дней жидкий, частый до 10 и более раз в сутки, со значительной примесью слизи и крови, в виде «ректальных пленков». Боли в животе сильные, схваткообразные, преимущественно в левой подвздошной области. Местные изменения в кишечнике проявляются катарально-эрозивным и фибринозно-язвенным проктосигмоидитом.

В клинических анализах крови при нормальном или сниженном количестве лейкоцитов отмечается выраженный сдвиг влево при нормальном СОЭ.

### **ДИЗЕНТЕРИЯ ГРИГОРЬЕВА–ШИГА**

Это наиболее тяжелый вариант шигеллеза. Заболевание начинается остро с фебрильной лихорадки, повторной рвоты, быстро развивающегося нарушения сознания (сопора, комы). У маленьких детей очень быстро формируется картина тяжелого гемоколита, характеризующегося частым стулом с массивной примесью крови, может развиваться даже кишечное кровотечение. Характерны боли в животе, тенезмы, зияние ануса и др. Для шигеллеза Григорьева–Шиги возможно развитие ГУСа. В клинических анализах крови отмечается гиперлейкоцитоз со сдвигом формулы влево, СОЭ ускорена до 50–60 мм/час.

**Диагностика.** Диагноз устанавливается на основании клинико-эпидемиологических данных. В копроцитогамме практически отсутствует детрит, обнаруживают большое количество слизи, лейкоциты покрывают все поле зрения, эритроциты выявляются в значительном количестве.

Лабораторная диагностика для идентификации возбудителя проводится с использованием микробиологических и молекулярно-генетических методов диагностики (ПЦР). Новым методом идентификации бактерии *Shigella* является микроматричный анализ с использованием генов *guyB*. Материалом для исследований служат фекалии. Могут быть использованы также слизь из ротоглотки, рвотные массы, промывные воды из желудка, при генерализованных формах заболевания — спинномозговая жидкость, кровь. Серологическое исследование: определение уровня антител в РПГА и иммуноглобулинов IgM и IgG в ИФА показано при отрицательных результатах бактериологического обследования. Является вспомогательным методом. Диагностически значимым является титр 1 : 100 для шигеллеза Зонне и 1 : 200 для шигеллеза Флекснера. При по-

лучении титров ниже диагностических исследуют парные сыворотки с интервалом в 7–10 дней. Нарастание титра антител в 4 раза и более считается достоверно подтверждающим инфекцию.

**Лечение.** Лечение шигеллеза в инфекционных отделениях подлежат дети, переносящие заболевание в среднетяжелой и тяжелой формах, с осложненными формами болезни, а также по эпидемическим показаниям. Лечение должно быть комплексным, проводиться в соответствии с тяжестью состояния пациента и включать режим, диету, регидратацию, средства патогенетической терапии (сорбенты, пробиотики, пребиотики), этиотропную терапию (антимикробные лекарственные средства); симптоматические средства (жаропонижающие, спазмолитики).

Руководящие принципы ВОЗ гласят: предполагаемый шигеллез следует лечить антибиотиками, выбор которого определяется моделью антимикробной восприимчивости локально циркулирующих штаммов шигеллезов. Рекомендуемая продолжительность антибиотикотерапии при шигеллезе обычно составляет 5 дней.

При отсутствии данных о местной восприимчивости кишечных патогенов следует соблюдать рекомендации ВОЗ, где терапия первой линии — это ципрофлоксацин (во всех возрастных группах, включая детей), а терапия второй линии — это цефтриаксон или азитромицин. Пероральные фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин), согласно инструкциям к лекарственным средствам, в Республике Беларусь в педиатрической практике использовать не рекомендуется. Поэтому азитромицин обычно рекомендуется в качестве первой линии орального эмпирического антибиотика при подозрении или доказанном шигеллезе у детей.

## **ИНВАЗИВНЫЕ ЭШЕРИХИОЗЫ**

Возбудителями инвазивных эшерихиозов у детей являются энтеро-вирулентные штаммы кишечных палочек (энтероинвазивные и энтерогеморрагические).

### **ЭНТЕРОИНВАЗИВНЫЙ ЭШЕРИХИОЗ (ЭИЭ)**

Энтероинвазивные кишечные палочки (Enteroinvasive *E. coli*, EIEC) являются причиной диареи, подобной дизентерии. Встречается преимущественно у детей старше 3 лет. Группа EIEC, патогенных для человека, включает 13 сероваров, из них ведущими в детской патологии являются серовары O124 и O151 («Крым»), реже — O25, O28, O32, O112, O115 и др. Основным отличием эшерихий этой группы является наличие фактора инвазивности, т. е. способности проникать в эпителиоциты толстой кишки и размножаться в них (внутриклеточно).

**Эпидемиология.** Заражение происходит чаще пищевым путем, но возможен водный и контактный пути инфицирования. Инфицирующая

доза может быть выше, чем у шигелл, она составляет 105–106 микробных тел. Имеются редкие сообщения о передаче возбудителя от человека к человеку. Отмечается летне-осенняя сезонность.

**Патогенез.** Инвазивный процесс для ЕИЕС считается таким же, как и для шигелл. Он включает четыре основных этапа:

- первоначальное проникновение в клетки;
- внутриклеточное размножение;
- внутриклеточное и межклеточное распространение;
- уничтожение клеток-хозяев, что приводит к катаральному или язвенно-катаральному воспалению.

Повреждение эпителия способствует увеличению всасывания в кровь эндотоксинов. ЕИЕС вырабатывают токсины, структурно отличающиеся от шига-токсина *Shigella dysenteriae* 1 типа и токсинов энтерогеморрагической кишечной палочки. Вирулентность ЕИЕС менее выражена, чем у шигелл. Токсичные продукты и эндотоксины, выделяющиеся после гибели бактерий, вызывают умеренные признаки интоксикации в виде дизентериеподобного синдрома. У пациентов в испражнениях появляются слизь, кровь и полиморфноядерные лейкоциты.

**Клинические проявления.** Инкубационный период чаще составляет 1–3 дня. У детей старшего возраста заболевание начинается остро с подъема температуры, головной боли, тошноты, нередко — рвоты, умеренных болей в животе. Одновременно или через несколько часов появляется жидкий стул с патологическими примесями. Симптомы интоксикации имеются лишь в первые 1–2 дня, максимум — 3 дня болезни. Общее состояние страдает незначительно, гипертермического синдрома, как при дизентерии, не бывает. При пальпации живота выявляется урчание и болезненность преимущественно по ходу толстой кишки. Сигмовидная кишка пальпируется в виде спазмированного, умеренно инфильтрированного и болезненного тяжа. Анус сомкнут, тенезмов, как правило, не бывает. Стул чаще всего не теряет калового характера, частота стула до 3–5 раз, реже — до 7–10 раз в сутки, с примесью мутной слизи, иногда зелени и прожилок крови. Клиническое выздоровление наступает к 3–5-му дню.

У детей раннего возраста ЭИЭ встречается редко и имеет ряд особенностей. Начало заболевания чаще постепенное, выражены симптомы интоксикации. Стул чаще носит энтеритический характер (или энтероколитный), нередко развиваются признаки токсикоза с эксикозом. Чаще встречаются среднетяжелые и тяжелые формы. Лихорадочный период составляет 3–7 дней, иногда затягивается до 2 недель. Симптомы интоксикации и дегидратации нарастают в динамике и могут сохраняться до 5–7 дней и более. Нормализация частоты и характера стула затягивается до 1–2 недель.

## ЭНТЕРОГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ЭШЕРИХИОЗ

Энтерогеморрагические кишечные палочки (*Enterohemorrhagic E. coli*, ЕНЕС) вызывают вспышки геморрагического колита и ГУСа в умеренном климате. Существенным фактором вирулентности является токсин Шига, который циркулирует в кровотоке и действует путем ингибирования синтеза белка в клетках-мишенях.

С момента своего открытия в 1977 г. ЕНЕС превратились в важный и распространенный человеческий патоген. ЕНЕС бессимптомно паразитируют у крупного рогатого скота и других жвачных животных, откуда они могут передаваться. Основной отличительной особенностью ЕНЕС является их способность продуцировать экзотоксин — веротоксин (токсин Шига), оказывающий патологическое воздействие не только на кишечную стенку, но и на другие органы и ткани (почки, печень, систему кроветворения и др.). Такая способность установлена у эшерихий сероваров O157:H7, O26:H11, а также у некоторых штаммов эшерихий O111, O113, O121, O126 и O145. Наиболее вирулентными свойствами обладает O157:H7, продуцирующая шига-токсин.

**Эпидемиология.** Этим видом эшерихиоза заболевают как дети (чаще в возрасте от 1 до 5 лет), так и взрослые (чаще пожилого возраста). Пик заболеваний приходится на июль–сентябрь. Источником заболевания является крупный рогатый скот, реже — больной человек. Тип эпидемий — пищевой, изредка — контактно-бытовой. Фактором передачи заболеваний чаще всего является мясо при недостаточной термической обработке, а также коровье молоко, шпинат и салат, майонез. Описаны и необычные способы передачи, связанные с крупным рогатым скотом: использование для производства сидра из плохо вымытых яблок, использование воды из поверхностных водоемов в непосредственной близости от районов выпаса скота, распространение ЕНЕС в аэрозольных частицах на сельскохозяйственных ярмарках и передача бактерий через контакт в зоопарках.

**Патогенез.** При ЭГЭ не происходит гибели эпителиальных клеток. ЕНЕС, прикрепляясь к энтероцитам, выделяют цитотоксин SLT (*Shiga-like toxin*, шигаподобный токсин), который активирует аденилатциклазу с последующим каскадом ферментативных реакций и нарушений водно-электролитного обмена. Цитотоксин вызывает разрушение клеток эндотелия мелких кровеносных сосудов кишечной стенки проксимальных отделов толстой кишки. Образующиеся сгустки крови и фибрин приводят к нарушению кровоснабжения кишки, появлению в кале крови. Происходит развитие ишемии кишечной стенки вплоть до некроза. У некоторых пациентов наблюдаются осложнения в виде синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, септического шока, ОПН, ГУС.

**Клиническая картина.** Манифестные варианты ЭГЭ, как правило, начинаются с дисфункции кишечника по типу энтерита или энтероколита.

В начале заболевания стул кашицеобразный или водянистый, без примесей, 3–5 раз в сутки, симптомы интоксикации выражены слабо или умеренно (вялость, снижение аппетита, субфебрилитет и др.). Рвота чаще отсутствует. На 3–5-й день болезни состояние ребенка может ухудшиться за счет нарастания вялости, слабости, присоединения рвоты. Отмечается резкая бледность кожных покровов, появление в испражнениях крови в больших количествах и снижение диуреза. При прогрессировании заболевания появляются клинические и лабораторные признаки ГУСа (гемолитическая анемия, тромбоцитопения и ОПН).

Геморрагический колит (или ишемический колит) при ЭГЭ проявляется в начале заболевания болевым синдромом и водянистой диареей, без существенного повышения температуры и признаков интоксикации. На 3–5-й день болезни состояние ухудшается, появляется кровь в стуле в больших количествах и развивается клиника, напоминающая кишечное кровотечение (кровавый понос). Патологические примеси в стуле в виде мутной слизи, зелени, как правило, отсутствуют. Если не провести адекватную терапию, заболевание может закончиться летально.

**Диагностика.** Эпидемиологическими критериями диагностики являются указания на возможное употребление инфицированных пищевых продуктов (чаще молочных, мясных) или воды за 8–120 часов до начала заболевания. Золотым стандартом диагностики считается бактериологический метод, но, к сожалению, из-за особенностей кишечной палочки обычные диагностические микробиологические лаборатории не могут отличить патогенную кишечную палочку от непатогенной, за исключением классических серотипов ЕРЕС и ЕНЕС, продуцирующих шига-токсин, включая O157:H7.

ПЦР является вспомогательным методом и используется при необходимости как экспресс-диагностика. Серологические исследования при эшерихиозах не имеют диагностической ценности.

При копрологическом исследовании (макро- и микроскопия кала) характерно наличие лейкоцитов в поле зрения (свыше 10), эритроцитов, которые в норме отсутствуют, и слизи (в норме — незначительное количество).

**Лечение.** ЭИЭ, учитывая сходство его патогенеза с шигеллезом, теоретически предполагает назначение антибиотикотерапии, однако ни одно из контролируемых исследований не подтвердило эффективность использования антибиотиков для лечения ЭИЭ.

При ЭГЭ антибиотикотерапия не рекомендуется, т. к. они не улучшают течение этого заболевания и не предотвращают осложнений, а могут наоборот усугублять заболевание, способствуя выработке и высвобождению шига-токсина.

## САЛЬМОНЕЛЛЕЗ

**Сальмонеллез** — это зооантропонозное заболевание, характеризующееся поражением кишечника по типу острого гастроэнтероколита и/или развитием тифоподобных и септических форм. Бактерии рода *Salmonella* относятся к семейству *Enterobacteriaceae*, после их гибели освобождается эндотоксин. Сальмонеллы заражают множество животных, в том числе птиц, скот, домашних животных, рептилий и грызунов. Членистоногие, птицы и грызуны могут способствовать передаче сальмонелл животным дикой природы. Животные и продукты животного происхождения (в том числе мясо и молочные продукты), вода, а также зараженные люди могут быть источником инфекции.

Существующие типы сальмонелл условно разделяют на три группы:

- патогенные для человека и животных (*S. typhimurium*, *S. enteritidis* и др.);
- патогенные только для человека (*S. typhi*, *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B*) — возбудители тифо-паратифозных заболеваний;
- патогенные только для животных (*S. abortus equi*, *S. choleraesuis* и др.).

В соответствии с разработанной серологической классификацией сальмонеллы разделены на пять больших групп по общности соматического О-антигена: А, В, С, D, Е. Число систематизированных сальмонелл превысило в настоящее время 1600.

**Эпидемиология.** Передача возбудителя в основном осуществляется алиментарным путем при употреблении в пищу зараженных мяса и мясных продуктов, молока и молочных изделий, яиц, загрязненной воды.

В современных условиях в распространении сальмонеллеза, вызванного *S. enteritidis*, по-прежнему эпидемиологически значимыми остаются промышленные птицекомплексы, а основными факторами передачи возбудителя являются яйца и продукты из птицы, а также блюда из них. Фактором передачи инфекции, фактически, может служить любой пищевой продукт, если он готовился или хранился с нарушением санитарно-гигиенических правил.

Контактный путь заражения сальмонеллезом чаще наблюдается среди детей раннего возраста, особенно среди новорожденных, которые заражаются прямо или косвенно от больных членов семьи. Маленькие дети могут также получить инфекцию при контакте с необработанными тележками в магазине или с инфицированными домашними питомцами.

Возможен также аэрозольный путь заражения. Имеются данные об обнаружении госпитальных штаммов *S. typhimurium* в воздухе и пыли больничных палат, где находились больные сальмонеллезом дети.

Случаи заболеваемости сальмонеллезом регистрируются круглый год. Сезонность заболеваний, вызванных сальмонеллами группы В, чаще весенне-летняя.

**Патогенез.** Сальмонеллы, преодолевшие барьер желудка, попадают в тонкий кишечник. Обладая высокой инвазивной способностью, они быстро внедряются в СО тонкой кишки. Сальмонеллы способны инфицировать большое разнообразие клеток, в т. ч. дендритные клетки, макрофаги, гепатоциты, нейтрофилы, колоноциты и другие клетки. Внедряясь в клетки СО кишечника, сальмонеллы проникают в подслизистый слой, мезентериальные лимфоузлы, где захватываются макрофагами. Проникновение и размножение сальмонелл в базальной мембране вызывает развитие местной воспалительной реакции. Жизнедеятельность этих бактерий в СО тонкой кишки сопровождается продукцией энтеро- и цитотоксинов, а разрушение — выделением эндотоксинов, которые и обуславливают развитие диарейной, болевой и интоксикационной симптоматики. В отдельных случаях процесс распространяется и на толстую кишку, вызывая проявления энтероколита. В стенках как тонкого, так и толстого кишечника возникают нарушения кровообращения, кровоизлияния, дистрофия эпителия, гиперсекреция слизи, что в остром периоде болезни приводит к образованию эрозий и язв, аналогичных дизентерийным. Чаще этот механизм развивается при сальмонеллезе, вызванном *S. enteritidis*, т. к. они способны вырабатывать шигаподобный энтеротоксин, вызывающий дизентериеподобное течение болезни.

**Клиническая картина.** Инкубационный период сальмонеллеза продолжается от нескольких часов до 2–3 суток при заражении алиментарным путем, при водном — до 3–4 дней, при контактно-бытовом заражении может удлиняться до 7 суток. Чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает заболевание.

Клинические проявления сальмонеллеза у детей характеризуются выраженным полиморфизмом. Некоторые серотипы сальмонелл (*S. typhi*, *S. choleraesuis*; *S. paratyphi* А, В и С, *S. heidelberg*, *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. saintpaul*; *S. newport*; *S. panama* и *S. dublin*) имеют склонность к проникновению в кровяное русло; другие (*S. tennessee* и *S. weltevreden*) редко вызывают бактериемию. Клиника гастроинтестинальной формы заболевания складывается из синдрома интоксикации и синдрома поражения ЖКТ. Эта форма встречается в 80–90 % случаев. Клиническая картина определяется уровнем поражения ЖКТ.

**Энтероколитная и гастроэнтероколитная формы** сальмонеллеза протекают с одновременным вовлечением в патологический процесс всех отделов пищеварительного тракта. Заболевание протекает с выраженными симптомами колита, такими как частый жидкий калового характера стул до 5–12 раз в сутки, малыми порциями с примесью слизи, гноя

и прожилками крови. Стул становится буро-зеленого цвета (в виде болотной тины или лягушачьей икры). Акт дефекации может быть болезненным. Температура тела повышается до 38,5–39,5 °С и сохраняется в течение 5–7 суток, часто имеет волнообразный характер температурной кривой. Обычно отмечается нечастая (2–3 раза в сутки), но упорная рвота. Могут развиваться симптомы обезвоживания I–III степени.

**Колитная форма (дизентериеподобная).** Эта форма сальмонеллезной инфекции сопровождается явлениями колита с типичным изменением стула, напоминающим дизентерию. Однако тенезмов и зияния ануса обычно не наблюдается. Нет зависимости между симптомами интоксикации и частотой стула: при высокой температуре тела и тяжелом состоянии пациента стул может быть относительно редким и, наоборот, при значительной частоте стула степень интоксикации умеренно выражена.

**Диагностика** проводится на основании анамнеза с учетом эпидемиологических данных и клинической картины заболевания. Важным является выяснение данных о здоровье всех членов семьи, о контактах ребенка с инфицированными ОКИ детьми и взрослыми, об употреблении в пищу в последние несколько суток плохо термически обработанных мяса и яиц, а также куриной колбасы, сосисок, майонеза, невымытых овощей, ягод, фруктов и других продуктов. В клинической симптоматике учитывается наличие у ребенка высокой температуры тела, рвоты, жидкого стула со слизью и кровью, цвета болотной тины.

В гемограмме, как правило, в острой фазе болезни выявляется умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, нередко со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СРБ и прокальцитонина, а в периоде репарации — моноцитоз и ускоренное СОЭ.

Копрограмма позволяет оценить степень вовлечения в инфекционный процесс толстого кишечника (определяется умеренное количество лейкоцитов и эритроцитов), а также степень функциональных нарушений пищеварения (повышается количество нейтрального жира, мышечных волокон, крахмала).

УЗИ-диагностика необходима для выявления реактивных изменений в печени и поджелудочной железе, желчном пузыре. Нередко выявляются гепатоспленомегалия, признаки холестаза, мезаденита, что прогностически благоприятно для формирования длительного бактерионосительства.

Основным лабораторным методом является бактериологический, но в последнее время все чаще используют ПЦР. При отрицательных бактериологических посевах применяются серологические методы диагностики. Применение РПГА с эритроцитарными антигенами позволяет выявить суммарные специфические антитела. При однократном обследовании условно-диагностическими являются титры 1 : 80 и выше для детей в возрасте до 6 месяцев, 1 : 160 и выше — для детей 6–12 месяцев



и 1 : 320 и выше — для детей старше года. Оптимальные сроки для получения диагностических уровней антител в РПГА у больных сальмонеллезом — 2–3-я неделя болезни. Диагностически достоверным является рост титра антител в 4 и более раз (парные сыворотки).

Для диагностики сальмонеллеза можно использовать метод ИФА с дифференцированным определением разных классов антител (IgM, IgG), а также метод латекс-агглютинации для выявления специфического антигена в испражнениях, который является экспресс-методом.

**Лечение.** Антибактериальные лекарственные средства нужно назначать по строгим показаниям с индивидуальным подбором наиболее оптимальных препаратов, их дозы и путей введения, а также с учетом их безопасности и, особенно, чувствительности к ним циркулирующих в данной местности штаммов сальмонелл.

Показания к назначению антимикробной терапии:

1. В острой фазе болезни:

- тяжелые и генерализованные формы сальмонеллеза;
- при среднетяжелых формах болезни — детям до 2 лет и пациентам группы риска независимо от возраста;
- при легких формах болезни — детям группы риска.

2. В период реконвалесценции — повторно этиотропные препараты назначаются только при наличии обострения или рецидива инфекционного процесса с поражением толстой кишки и сохраняющимся бактериовыделением.

В качестве основных антибактериальных лекарственных средств рекомендуются цефалоспорины III поколения.

## КАМПИЛОБАКТЕРИОЗ

Инфекции, вызванные *Campylobacter*, протекают в основном в легкой форме, но могут, особенно у детей раннего возраста, приводить к развитию генерализованных форм, заканчивающихся летальным исходом. **Кампилобактериоз** — это острое инфекционное зоонозное заболевание, с фекально-оральным механизмом передачи инфекции, характеризующееся симптомами общей интоксикации и поражением ЖКТ.

**Этиология.** Кампилобактерии относятся к семейству *Campylobacteraceae*, которое включает 3 рода: *Campylobacter*, *Arcobacter* и *Helicobacter*. Род *Campylobacter* насчитывает 19 видов и подвигов, которые выделены от животных и человека. Наиболее часто заболевания у людей вызывают *C. jejuni* (95 %), реже — *C. coli*, еще реже — *C. fetus* и *C. lari*.

Кампилобактеры — это комменсальные организмы, живущие в ЖКТ птиц и млекопитающих в течение длительных периодов, в основном бессимптомно. Виды, которые являются патогенными для человека, могут быть комменсальными и непатогенными для животных и могут разли-

чаться по диапазону хозяев. *S. jejuni* преобладает у домашней птицы, *S. coli* — у свиней, а также колонизирует крупный рогатый скот.

Они имеют термостабильные О-антигены и термолабильные Н-антигены, также обладают липополисахаридным эндотоксином. Отмечена антигенная связь кампилобактерий с бруцеллами.

**Эпидемиология.** Источником инфекции является больной человек и животные, а также носители. Животный резервуар — это ЖКТ собак, кошек и других домашних животных, которые могут быть инфицированы. Механизм передачи инфекции — фекально-оральный.

Передача *S. jejuni* людям происходит при проглатывании загрязненной пищи или воды, включая непастеризованное молоко и недоваренную птицу, или при прямом контакте с фекалиями от инфицированных животных или людей. Инфицированные беременные женщины могут передавать инфекцию новорожденным детям при родах, также описана трансплацентарная передача инфекции плоду. Инфекционная доза составляет 1000–10 000 бактерий.

Кампилобактериоз регистрируется в течение всего года, в летние месяцы отмечается сезонный подъем заболеваемости. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но в большей степени кампилобактериозу подвержены дети в возрасте от одного года до 3–5 лет. Бессимптомная инфекция также распространена. Кампилобактерии могут выявляться при диарее путешественников среди жителей экономически развитых стран, посещающих регионы с высокой степенью циркуляции кампилобактерий среди населения. В различных регионах земного шара кампилобактериоз имеет свои особенности клинической симптоматики. Так, явления энтероколита и гемоколита с развитием инвазивной диареи дизентериеподобного течения в большей степени характерны для индустриально развитых стран европейского региона. Причем в клинике может быть абдоминальный болевой синдром столь выраженный, что требует исключения хирургической патологии или язвенного колита. Водянистый характер диареи с развитием эксикоза, напоминающий холеру, имеет место у жителей развивающихся стран (Африка, Азия, Латинская Америка).

**Патогенез.** Кампилобактерии обладают большим спектром факторов патогенности: способностью к адгезии, инвазии и продукции токсинов. Попадая в организм через ЖКТ, возбудители, преодолевшие желудок, внедряются в СО тонкой кишки и ее лимфоидные образования. С помощью жгутиков и молекул адгезии бактерии прикрепляются к эпителиальным клеткам и, обладая инвазивной активностью, легко проникают через наружную мембрану эпителиальных клеток или через межклеточные промежутки эпителия. Размножение бактерий происходит в тонкой и толстой кишках, где располагается местный очаг воспаления. Заражение микроорганизмом вызывает диффузный, кровянистый, отечный и экссу-

датовный энтерит. Воспалительный инфильтрат состоит из нейтрофилов, мононуклеарных клеток и эозинофилов, происходит изъязвление эпителия СО. По лимфатическим сосудам кампилобактеры проникают в мезентериальные лимфоузлы, приводя к возникновению мезаденита. В патологический процесс может вовлекаться и червеобразный отросток. В патогенезе болезни имеет значение и эндотоксемия, и бактериемия.

При кампилобактериозе ввиду особенностей возбудителя и различия патогенетических механизмов поражения кишечника диарея развивается как по типу инвазивной, так и по типу секреторной. При этом наблюдается поражение ЖКТ на различных уровнях и может протекать в виде синдрома гастрита, гастроэнтерита, энтерита, гастроэнтероколита, энтероколита, колита или гемоколита.

В ослабленном организме при большой инфицирующей дозе патогенный микроорганизм попадает в кровь. Происходит диссеминация возбудителя в различные органы и ткани с образованием вторичных очагов в сердце, ЦНС, легких, печени и др.

При проникновении микробов в кровь высвобождается токсин, который обуславливает развитие общей интоксикации. Эндотоксин вызывает неспецифические реакции макроорганизма: лихорадку, рвоту, боли в животе, неспецифическую активацию клеток иммунной системы в виде синтеза ими широкого спектра цитокинов. Кампилобактерии продуцируют энтеротоксины, близкие по строению к холерному токсину и термолабильному токсину *E. coli*, и несколько цитотоксинов (гемолизин, шигаподобный токсин, цитолетальный «взрывной» токсин (cytolethal distending toxin, CDT)). CDT ингибирует клеточный и гуморальный иммунитет через разрушение клеток иммунного ответа и некроз клеток эпителиального типа и фибробластов, участвующих в восстановлении поражений. Это приводит к медленному заживлению и приводит к появлению симптомов заболевания. Выраженные рвота и диарея могут привести к возникновению дегидратации и гиповолемического шока.

В редких случаях инфекция может привести к развитию ГУСа. Этому способствует повреждение эндотелиальных клеток, опосредованное эндотоксинами или иммунными комплексами, что ведет к внутрисосудистой коагуляции и тромботической микроангиопатии в клубочках почек и слизистой оболочке ЖКТ.

**Клиническая картина.** Инкубационный период заболевания длится от 1 до 10 дней, чаще 2–5 дней. Как правило (у 80 % пациентов), заболевание начинается в первые сутки болезни остро с повышения температуры тела до фебрильных цифр. Лихорадочная реакция может быть различной степени выраженности. Появляется слабость, головная боль, озноб, могут быть миалгии, артралгии. В тяжелых случаях возможно появление бреда и спутанности сознания. Дети раннего возраста становятся вялыми,

беспокойными. Может наблюдаться рвота, обычно не частая. С первого дня болезни появляются интенсивные боли в животе, чаще в мезогастральной области, могут появляться до развития диареи и сохраняться после ее купирования. Боли в животе нарастают, становятся приступообразными, их локализация меняется: в правой половине живота или в околопупочной области. Перед дефекацией они усиливаются, а после опорожнения кишечника уменьшаются. Нередко боли в животе сопровождаются напряжением передней брюшной стенки, что требует исключения острого аппендицита. Тенезмы и ложные позывы регистрируются редко. Появляется обильный жидкий, затем водянистый, пенистый, зловонный стул. На 2–3-и сутки болезни стул учащается (до 10–20 раз в сутки), в нем появляется слизь и кровь, иногда в большом количестве.

Испражнения более обильные, чем при дизентерии, колитических формах сальмонеллеза и эшерихиоза. Выражены синдромы общей интоксикации и обезвоживания, что не характерно для колитических форм указанных выше бактериальных инфекций. Длительность диареи колеблется от 1–2 дней до 7–10 дней. При кампилобактериозе, протекающем по гастроэнтеритическому типу, вследствие потерь жидкости со стулом и рвотой развивается обезвоживание.

В конце первой недели заболевания отмечается увеличение размеров печени, что сохраняются до 3 недель. Может увеличиваться и селезенка.

Клиническая картина кампилобактериоза зависит от возраста заболевшего ребенка. Для большинства **детей раннего возраста** характерно острое начало болезни с появления диареи, протекающей по типу энтероколита (гемоколита) с нормализацией стула на 2-й неделе болезни. Присоединяющаяся рвота, как правило, у них непродолжительна. Кишечные симптомы сочетаются с увеличением печени, умеренными проявлениями интоксикации и эксикоза 1–2-й степени. Температура может быть нормальной или субфебрильной.

**У детей старшего возраста** заболевание может протекать в двух клинических вариантах. По течению кампилобактериоз может напоминать пищевую токсикоинфекцию с острым началом, повышением температуры до фебрильных цифр, появлением рвоты, часто повторной, симптомов интоксикации, болей в животе. В некоторых случаях инфекционный процесс на этой стадии заканчивается, но чаще к концу первых – началу вторых суток развивается энтерит, реже — энтероколит. Вторым вариантом течения кампилобактериоза у старших детей характеризуется развитием энтерита и энтероколита на фоне невысокой температуры, умеренно выраженных симптомов интоксикации и выраженной кишечной дисфункции.

Бактериemia *C. jejuni* встречается редко, чаще всего у пациентов с иммунодефицитом или хроническими заболеваниями.

У детей кампилобактериоз может иметь рецидивирующее течение. Рецидивы наблюдаются на 10–23-й день от начала заболевания и протекают тяжелее основного заболевания. При возникновении рецидива ведущим симптомом остается диарея. Возникновение рецидивов не определяется ни степенью тяжести течения начального периода болезни, ни возрастом заболевшего.

Осложнения кампилобактериоза делятся на ранние и поздние. В острую фазу (1–2-й день болезни) развиваются синдром дегидратации, септический и гиповолемический шок, ОПН, ДВС, кишечное кровотечение, аппендицит. Наиболее частыми ранними осложнениями кампилобактериоза являются реактивный панкреатит и паренхиматозный гепатит (на 1–2-й неделе болезни). Поздние осложнения кампилобактериоза развиваются через 3–8 недель от начала заболевания. Наиболее тяжелыми среди них являются полинейропатии — синдром Гийена–Барре (GBS), острая моторная аксональная невропатия (AMAN), или китайский паралитический синдром, и синдром Миллера–Фишера. Следующими по значимости являются асептические артриты, кардиты и кардиомиопатии, нефриты, узловатая эритема, возможно развитие синдрома Рейтера.

**Диагностика** проводится путем сбора анамнеза, клинического осмотра, лабораторных методов обследования.

Количество лейкоцитов в гемограмме обычно находится в пределах референтного диапазона, однако может наблюдаться сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Уровень аланинаминотрансферазы и СОЭ могут быть слегка повышены. Другие лабораторные оценки находятся в пределах контрольных диапазонов.

Копрограмма — эритроциты и нейтрофилы присутствуют в кале примерно у 75 % пациентов с энтероколитом.

При сигмоидоскопии у пациентов с кампилобактерным колитом, проведенной в течение 5 дней от начала заболевания, выявляется гиперемированная СО прямой кишки с редкими мелкими афтозными язвами, при более позднем исследовании ( $\geq 7$  дней) отмечается гранулярность и гиперемия СО кишечника. Спектр гистологических данных в кишечном тракте варьирует от минимального отека с острыми и хроническими воспалительными клетками без застойных сосудов до умеренного воспаления и криптиты с образованием абсцесса крипты.

Бактериологический метод основан на выявлении живых микроорганизмов в исследуемом субстрате при посеве на специальные питательные среды, такие как Campy-BAP или Skirrow с последующей инкубацией в термостате при заданной температуре в микроаэрофильных условиях, отличных от методов выделения других возбудителей кишечных инфекций. Материалом для исследования при гастроинтестинальном кампилобактериозе служат фекалии. При генерализованных формах для исследования берется кровь, ликвор, гной и др.

Серологическая диагностика (ИФА) имеет вспомогательное значение. Диагностический рост антител обычно происходит после устранения клинических симптомов. Поскольку средняя продолжительность экскреции бактерий с калом в фазе выздоровления составляет  $\leq 3$  недель, серологическое тестирование может быть более чувствительным, чем культуральное, особенно при эпидемиологических исследованиях. Исследование парных сывороток при кампилобактериозе не имеет также большого диагностического значения, т. к. отчетливое увеличение титров антител наблюдается только у  $1/3$  пациентов.

В настоящее время одним из распространенных методов выявления кампилобактерий является метод экспресс-диагностики — ПЦР для обнаружения нуклеиновых кислот генома кампилобактерий.

**Лечение.** В качестве этиотропных средств лечения кампилобактериоза рекомендовано в первую очередь использование макролидов (азитромицин, кларитромицин) с первых дней болезни. Кроме того, у детей старше 8 лет может быть использован доксициклин. Для лечения генерализованных форм кампилобактериоза, резистентных к проводимой терапии, используют резервные препараты — карбапенемы. Длительность этиотропной терапии при локализованных формах составляет 3–5 дней, при генерализованных — не менее 14 дней.

### СТАФИЛОКОККОВЫЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

Стафилококковые инфекции остаются серьезной проблемой педиатрии. Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) является важнейшим патогеном для человека, который способен вызывать более 100 нозологических форм от стафилодермий до септических эндокардитов и синдрома септического шока.

**Этиология.** Бактерии рода *Staphylococcus* включают 19 видов. Наибольшее значение в патологии человека имеют три вида стафилококка: золотистый (*Staphylococcus aureus*), эпидермальный (*Staphylococcus epidermidis*) и сапрофитный (*Staphylococcus saprophyticus*). Золотистый стафилококк включает 6 биоваров (А, В, С и др.). Патогенным для человека и основным возбудителем заболеваний является биовар типа А. Остальные типы биоваров патогенны для животных и птиц.

Стафилококки продуцируют токсины и ферменты (коагулаза, гиалуронидаза, фибринолизин, лецитиназа, ДНКаза, протеиназа), имеющие наибольшее значение в патогенезе стафилококковой инфекции. Токсин, продуцируемый стафилококком, имеет 4 субстанции: альфа-, бета-, гамма- и дельта-гемолизины. Одним из решающих факторов патогенеза стафилококковых заболеваний является альфа-гемолизин — истинный экзотоксин. Золотистый стафилококк является условно-патогенным микроорганизмом. Он часто обнаруживается в составе кишечной микробиоты у детей.

**Эпидемиология.** Эпидемиологические закономерности те же, что и при других ОКИ, с некоторым своеобразием.

Основным источником инфекции является человек — больной или бактерионоситель, у которого на СО полости рта и носа локализуется стафилококк. Воздух помещений, предметы обихода инфицируются при кашле, чихании. Воздушно-капельным, пылевым или контактно-бытовым путями возбудитель попадает в организм ребенка. Передача возбудителя возможна также пищевым путем при употреблении инфицированной пищи. Наибольшую роль играют молочные и мясные продукты, кондитерские изделия с кремом, значительно реже встречаются заболевания, связанные с рыбными и овощными блюдами.

Среди большого разнообразия клинических форм стафилококковой инфекции часто встречается поражение ЖКТ. При этой локализации принято выделять токсикоинфекцию и поражения ЖКТ преимущественно в виде энтероколита, энтерита, возникающих в основном у детей раннего возраста.

Энтериты и энтероколиты могут быть первичными, входными воротами при которых является ЖКТ, где развивается патологический процесс. Различают и вторичные, возникающие при проникновении стафилококка в кишечник из других очагов в организме.

Заболевают преимущественно дети раннего возраста, ослабленные предшествующими болезнями. При возникновении заболевания имеют значение анатомо-физиологические особенности ЖКТ ребенка: легкая ранимость СО, недостаточная моторная, ферментативная активность и бактерицидность желудочного сока, секретов поджелудочной железы, желчи и др.

При этих вариантах кишечной инфекции заболевание протекает менее бурно и длительно, чем при токсикоинфекции. Стафилококки размножаются на СО кишечника и в лимфатических узлах. Ферменты, выделяемые стафилококком, способствуют проникновению возбудителя в ткани и генерализации процесса, особенно у ослабленных детей. При этом часто определяется бактериемия, в капиллярах могут возникнуть септические тромбы. Морфологическая картина в слизистой и подслизистой оболочках кишечника может быть разнообразной: от серозно-десквамативных (при более легком течении заболевания) до фибринозно-гнойных некротических изменений с последующим образованием язв (при нарастании тяжести заболевания). Патологический процесс при стафилококковой инфекции чаще возникает и более выражен в тонкой кишке (энтерит), но также может распространяться и на толстый кишечник (энтероколит). Язвенные энтериты и энтероколиты могут приводить к перфорации. Комплекс токсинов, ферментов, других продуктов жизнедеятельности стафилококков поступает в кровь, в центральную нервную систему, вызывая явления интоксикации.

**Клиническая картина.** Первичные стафилококковые энтериты, энтероколиты чаще возникают в результате пищевого или контактно-бытового заражения, которое нередко происходит уже в роддоме (от матерей, медицинского персонала и др.). Заболевание протекает относительно доброкачественно, начало может быть как острым, так и постепенным. Нередко заболевание начинается с катаральных проявлений со стороны верхних дыхательных путей. На этом фоне учащается стул до 3–4 раз, реже — до 8–10 раз в сутки. Испражнения необильные, полужидкой или жидкой консистенции, со слизью, иногда с прожилками крови, редко с примесью гноя. Язык обложен белым налетом. Живот умеренно вздут или же без изменений. Интоксикация не выражена: несколько снижен аппетит, может наблюдаться срыгивание, иногда рвота. Температура тела чаще субфебрильная, реже — фебрильная.

Явления энтерита, энтероколита протекают длительно, затягиваются на недели и даже месяцы, особенно без соответствующего лечения. Стул нормализуется не ранее 3–4-й недели болезни. Субфебрильная температура сохраняется 1–2 недели. Дети становятся капризными, бледными, анемичными. Они худеют, но значительной потери веса не наблюдается. Заболевание может протекать с периодами улучшения.

При вторичном варианте энтерита, энтероколита, являющемся частью общей генерализованной стафилококковой инфекции, заболевание протекает значительно тяжелее. Морфологические изменения в кишечнике (некротические, язвенные, фибринозные) тяжелые и распространенные. Поражение ЖКТ присоединяется к другим очагам стафилококковой инфекции (отит, пневмония, стафилодермия). Характерно повышение температуры тела до фебрильных цифр, появляются упорные срыгивания или рвота, стойкая анорексия, снижение массы тела, анемия. Дисфункция кишечника начинается постепенно. Стул учащается до 6–8–10 раз в сутки, появляется примесь слизи, прожилки крови. Характерен энтероколит, в том числе и язвенно-некротический. В наиболее тяжелых случаях заболевание протекает с выраженными симптомами токсикоза и нередко эксикоза. Живот вздут, язык обложен, отмечается увеличение печени и селезенки. Интоксикация проявляется высокой температурой, рвотой, сердечно-сосудистой недостаточностью и другими симптомами.

После ликвидации воспалительных очагов происходит медленное выздоровление. В течение 2–3 недель может сохраняться субфебрилитет, в испражнениях длительно сохраняется примесь слизи.

**Диагностика.** В периферической крови отмечается лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ.

Для подтверждения этиологического диагноза решающее значение имеет бактериологическое исследование испражнений. Серологический метод исследования используют для выявления антител в сыворотке крови.



С этой целью применяют реакцию агглютинации (РА) со стафилококковым диагностикумом (аутоштаммом). Диагностическим признаком считается титр агглютининов в РА 1 : 100 или нарастание титра специфических антител в 4 раза и более.

**Лечение.** Подходы к лечению (патогенетическая, регидратационная и др. терапия) стафилококковых энтеритов и энтероколитов общие для ОКИ. Основа лечения — проведение адекватной антибактериальной терапии. Из антибактериальных лекарственных средств предпочтительно использование полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов III и IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим и др.), гликопептидов (ванкомицин). В нетяжелых случаях альтернативной терапией могут служить макролиды (азитромицин). Часто назначаются энтеросорбенты и длительными курсами пробиотики.

### **Кишечный (интестинальный) иерсиниоз**

Это острое инфекционное заболевание, связанное с заражением *Yersinia enterocolitica*, передающееся алиментарным путем и характеризующееся симптомами интоксикации, преимущественным поражением ЖКТ, при генерализованных формах — полиорганным поражением и склонностью к обострениям, рецидивам и хронизации процесса.

**Эпидемиология.** Главным резервуаром *Y. enterocolitica* в природе являются грызуны (мыши, крысы, зайцы, кролики) и дикие птицы. Микроорганизмы вида *Y. enterocolitica* выделяются от очень многих теплокровных животных (диких, домашних, сельскохозяйственных), реже — от рептилий, рыб или моллюсков. Главным резервуаром патогенных для человека *Y. enterocolitica* серогрупп O:3 и O:9 являются свиньи (особенно часто микроорганизмы колонизируют миндалины этого животного).

Источником инфекции являются человек и животные, больные или носители. Механизм заражения — фекально-оральный.

При КИ ведущими факторами передачи являются продукты животного происхождения (молочные продукты, мясо и мясные продукты, птицеводческая продукция), употребляемые в пищу в сыром или недостаточно термически обработанном виде, а также вторично обсемененные. Важным фактором передачи является свиное мясо, которое может обсеменяться иерсиниями при убое и разделе животных, а длительное хранение его в холодильнике способствует накоплению этих микроорганизмов в больших количествах. Заражение может происходить и через инфицированную воду, а также контактным путем. Возбудитель передается от человека к человеку через руки, посуду, предметы обихода, иногда при непосредственном контакте с инфицированными животными. В последние годы не исключается и аэрогенный путь распространения инфекции. Основными входными воротами инфекции при КИ является ЖКТ.

КИ регистрируется круглый год, но отчетливое повышение заболеваемости отмечается в период с октября по май. Болеют КИ дети всех возрастных групп, в том числе и раннего возраста, но преимущественно в возрасте от 3 до 5 лет.

**Патогенез.** При заражении большое значение имеет массивность дозы возбудителя, а также источник выделения штамма. Считают, что средняя инфицирующая доза для развития клинически выраженной формы составляет 1 000 000 клеток. Бактерии, выделенные от человека, способны вызвать классические симптомы болезни; бактерии, выделенные из окружающей среды (животные, вода), обычно менее патогенны и мало инвазивны. Преодолев желудочный барьер, возбудитель локализуется в тонкой кишке, наиболее часто — в месте перехода тонкой кишки в слепую. Характер воспалительного процесса при этом может быть различным — от катарального до язвенно-некротического. Выделяемый иерсиниями энтеротоксин вызывает интенсивную энтеросорбцию жидкости в кишечнике. Механизм его действия связан с активацией системы простагландинов и аденилатциклазы в эпителиальных клетках кишечника. Обладая инвазивными свойствами, бактерии проникают через эпителиальный покров в ретикулоэндотелиальную систему и лимфатические узлы, а также способны распространяться гематогенным путем по всем органам.

Учитывая внутриклеточный характер паразитирования и достаточно высокую вероятность незавершенного фагоцитоза со стороны моноцитов/макрофагов, возбудитель может длительно персистировать в лимфатических узлах и других лимфоидных органах, а также в клетках крови, вызывая повторные волны заболевания или переход его в хроническую форму.

**Клинические проявления.** Инкубационный период при КИ составляет от 3 до 20 дней, в среднем — 5–7 дней. Начало болезни приблизительно у 70 % детей острое, у 30 % — постепенное. Заболевание отличается полиморфизмом клинической картины.

Из локализованных форм болезни наибольшее распространение имеют кишечные варианты заболевания. Заболевание чаще начинается остро с подъема температуры тела до 38–39 °С. Иногда подъем температуры отмечается со 2–3-го дня от начала заболевания. Температурная реакция длительная (1–2 недели), даже на спаде заболевания наблюдаются подъемы до субфебрильных цифр.

С первых дней выражены симптомы интоксикации: вялость, слабость, снижение аппетита, озноб, головная боль, головокружение, затем тошнота, повторная рвота, боли в животе. Постоянным симптомом болезни является диарея, при этом стул учащается до 3–5 (иногда до 10–15) раз в сутки, преобладает клиника энтерита, реже — энтероколита. Кал разжиженный, зловонный, часто с примесью слизи и зелени, иногда крови.

Желудочно-кишечная форма КИ у большинства пациентов обычно бывает в среднетяжелой и легкой форме, но у некоторых пациентов заболевание протекает в тяжелой форме. При этом с первых дней отмечаются высокая лихорадка, озноб, головная боль, боли в мышцах, суставах, слабость, боли в горле при глотании, тошнота, многократная рвота, жидкий стул, часто с примесью слизи и зелени, редко — крови. У детей клинические проявления могут длиться в течение 1 месяца. В случае развития иерсиниозной септицемии летальность иногда достигает 70 %.

У части заболевших вслед за кишечными проявлениями иерсиниоза развиваются внекишечные проявления. У некоторых пациентов в начале заболевания или спустя несколько дней появляется сыпь. Выраженность экзантемы различна — от отдельных петехий, розовых пятнистых элементов на лице, ладонях до обильной сыпи. Высыпания могут появляться на гиперемированном или неизменном фоне кожи, носить полиморфный характер: мелкопятнистые и уртикарные элементы сочетаются с узелковыми и мелкопапулезными. Часто наблюдаются одутловатость и гиперемия лица, отечность кожи ладоней с пятнистыми высыпаниями на них. На стопах и голени сыпь нередко имеет геморрагический характер. Длительность высыпаний обычно не превышает 3 дней, редко — 5–6 дней. На 7–10-й день может появляться шелушение, на ладонях и стопах — крупнопластинчатое, на туловище — отрубевидное.

Увеличение печени у больных КИ выявляется с первых дней заболевания. К концу 1-й и в течение 2-й недели печень практически у всех пациентов выступает из-под края реберной дуги на 2 см и более. В ряде случаев появляется болезненность печени при пальпации и иктеричность кожных покровов, возникает клиническая картина паренхиматозного гепатита. Спленомегалия выявляется обычно у детей раннего возраста и в основном при тяжелых генерализованных формах.

Артралгии и артриты у детей возникают реже, чем у взрослых. Артралгия отмечается в первые 3 дня болезни, артрит — на 3–6-й день и более и характеризуется поражением межфаланговых, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных суставов. Наблюдается их отечность, покраснение, нарушение подвижности и функции, выраженная болезненность.

Респираторный синдром выявляется у 80–90 % больных КИ, преимущественно в первые дни болезни. Характеризуется незначительными изменениями в ротоглотке: слабой гиперемией дужек, мягкого неба, зернистостью задней стенки глотки. Насморк не выражен, кашель редкий, сухой.

Полиаденопатия — частый признак КИ (у 60–65 % детей). Лимфоузлы увеличены незначительно, плотные, безболезненные.

**Диагностика.** Учитываются анамнестические данные и полиморфизм клинических проявлений, полисистемность поражения.

Показатели периферической крови характеризуются повышением СОЭ до 20–30 мм/ч, нейтрофилезом. Общее количество лейкоцитов чаще остается в пределах возрастной нормы. Анемия выявляется только при тяжелой форме заболевания. В биохимическом анализе крови часто выявляется повышение уровней печеночных ферментов, СРБ.

Для бактериологического исследования используют различный клинический материал (в зависимости от сроков заболевания). В первые 6 дней наиболее результативно бактериологическое исследование испражнений, в меньшей степени — мочи. У отдельных пациентов возможно выделение иерсиний из крови, слизи зева, если материал взят в первые 3 дня болезни. Мокроту, спинномозговую и синовиальную жидкости, желчь и операционный материал (удаленные аппендикулярные отростки, мезентериальные лимфатические узлы, участки кишечника) исследуют по показаниям. Посев на плотные питательные среды производят после предварительного обогащения исследуемого материала в средах накопления при низкой температуре (холодовой метод).

Применение ПЦР позволяет определить, например, *aif*-ген, являющийся одним из маркеров вирулентности *Y. enterocolitica*.

Для серодиагностики применяют РПГА с эритроцитарным антигеном, ИФА и РА. Антитела к *Y. enterocolitica* появляются в крови в конце 1-й или начале 2-й недели болезни, но нарастают только к периоду реконвалесценции. Наибольший титр антител определяется на 4-й неделе болезни. В связи с наличием у иерсиний перекрестно реагирующих антител минимальным диагностическим титром в РА и РПГА считается равный 1 : 160 и 1 : 200 соответственно. Однако лабораторным критерием заболевания следует считать не столько достижение величины диагностического титра антител к антигенам, сколько 4-кратное и выше нарастание титра антител при исследовании парных сывороток (с интервалом 10–14 дней). При использовании метода ИФА титры выявляемых антител превышают определяемые с помощью РПГА.

**Лечение** включает коррекцию питания, этиотропную терапию, энтеросорбенты, ферментные препараты, противовоспалительные средства и т. д.

Режим — постельный на весь лихорадочный период, независимо от тяжести заболевания. Диета при всех формах болезни должна быть полноценной, соответствующей возрасту, легкоусвояемой в пределах стола П. Антибактериальные лекарственные средства назначают в каждом конкретном случае индивидуально. При необходимости парентерального введения антибиотиков назначают цефалоспорины III–IV поколений (цефотаксим, цефтриаксон, цефексим, цефтибутен, цефепим), а также аминогликозиды II–III поколений (амикацин, нетилмицин, тобрамицин). При крайне тяжелых формах используют карбапенемы. Курс этиотропной терапии обычно составляет 7–10 дней, при осложненном и тяжелом тече-

нии болезни — до 2–3 недель. Хороший результат дает применение энтеросорбентов, пробиотиков. Симптоматическая терапия включает назначение жаропонижающих средств (парацетамол назначается в разовой дозе 10–15 мг/кг, ибупрофен — в разовой дозе 5–10 мг/кг).

При поражении опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистых нарушениях целесообразно применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, например, ибупрофена.

### **ИНФЕКЦИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDI)**

*Clostridium difficile* в настоящее время признается в качестве одного из наиболее частых возбудителей ААД и колита, а также микроорганизмом, ответственным за развитие подавляющего большинства случаев антибиотикоассоциированного ПМК. Следует отметить, что *Cl. difficile* не единственная причина ААД, хотя и является наиболее изученной. ААД может быть обусловлена различными патогенами — *Cl. difficile*, *Cl. perfringens* типа А, *Klebsiella oxytoca* (геморрагический колит) и *Candida albicans* (особенно у пациентов с иммунодефицитным состоянием, требующих более длительных сменных курсов антибиотикотерапии).

**Этиология.** По современной классификации вид *Cl. difficile* относится к роду *Clostridium*, семейству *Clostridiaceae*, порядку *Clostridiales*, классу *Clostridia*, типу *Firmicutes*, царству *Eubactria*, являются сапрофитными бактериями. Однако *Cl. difficile*, продуцирующие токсины, переходят из разряда сапрофитов в группу патогенов, особенно как возбудители ПМК. Факторами патогенности являются экзотоксины, вызывающие цитопатогенный и энтеротоксический эффекты. *Cl. difficile* имеют широкое распространение в окружающей среде, в том числе в почве, воде и фекалиях многих диких, домашних и сельскохозяйственных животных.

**Эпидемиология.** Одной из основных особенностей микроэкологии кишечника у детей раннего возраста является высокий уровень колонизации токсигенными штаммами *Cl. difficile* при отсутствии клинической картины заболевания. Наиболее высокая колонизация *Cl. difficile* регистрируется у новорожденных (до 70 %). Однако наличие токсигенных штаммов у них не приводит к развитию диареи, что объясняется отсутствием у этой группы пациентов высокоаффинных рецепторов к токсину А.

Инфекция *Cl. difficile* официально признается инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи. Большинство ее случаев ассоциировано с экзогенным инфицированием пациентов во время пребывания в стационаре.

Доказано, что все штаммы *Cl. difficile* имеют одинаковое эпидемиологическое значение. Инфицирование *Cl. difficile* может осуществляться как экзогенным (передача из внешних источников), так и эндогенным (активация собственной микробиоты) путем. *Cl. difficile* часто обнаружива-

ется в различных источниках окружающей среды, вне условий лечебного учреждения: в почве, плавательных бассейнах, естественных водоемах (морях, реках), в водопроводной воде. Однако роль данного факта остается неясной. Высказывались предположения, что резервуаром *Cl. difficile* являются домашние животные, но выяснилось, что штаммы *Cl. difficile* у животных отличны от тех, что вызывают инфекцию у людей.

Общепризнанный фактор риска развития инфекций, ассоциированных с *Cl. difficile*, — применение антибиотиков. Фактически антибактериальная терапия играет роль пускового механизма (триггера), нарушающего микроэкосистему и аминокислотный состав кишечной среды и создающего тем самым необходимые условия для *Cl. difficile*. Доказано, что антибиотикотерапия является ключевым фактором риска развития CDI.

**Патогенез.** Ключевыми звеньями CDI являются:

1. Нарушение микроэкосистемы кишечника в результате использования антибиотиков, противоопухолевых и других препаратов, обладающих антимикробной активностью.

2. Колонизация кишечника токсигенными штаммами *Cl. difficile*.

3. Продукция возбудителем токсинов А и/или В.

4. Повреждение СО кишечника и развитие воспалительного процесса.

CDI развивается только при снижении колонизационной резистентности нормальной микробиоты кишечника, что способствует адгезии возбудителя к клеткам СО. Повреждение колоноцитов, секреция жидкости в просвет кишечника и развитие местной воспалительной реакции приводит к развитию диареи, нарушению трофики кишечного эпителия и усугублению изменений состава микробиоценоза. К факторам патогенности *Cl. difficile* относят токсин А (энтеротоксин), токсин В (цитотоксин), фактор адгезии, гиалуронидазу и спорообразование.

Энтеротоксичность *Cl. difficile* реализуется двумя способами. Прямой эффект заключается в непосредственном действии токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки. Непрямой эффект обеспечивается за счет активации макрофагов, тучных клеток и увеличения продукции провоспалительных цитокинов. Гипервирулентный штамм *Cl. difficile* риботипа NAP1/027 продуцирует бинарный токсин (*Cl. difficile* toxin), который усиливает адгезию и колонизацию микроба, образует на мембране энтероцитов комплекс, способный нарушать структуру цитоскелета и вызывать апоптоз энтероцитов.

**Клиническая картина.** Инкубационный период в случае *Cl. difficile*-ассоциированной диареи у детей составляет от 2 до 6 дней. В 85–92 % случаев симптомы развиваются во время приема антибиотиков, в 8–15 % имеет место отсроченное начало (до 10 недель). Ранними симптомами являются чувство абдоминального дискомфорта, болей, возможны тенезмы, вздутие живота.

Несмотря на высокую частоту инфицирования *Cl. difficile* новорожденных, симптомы диареи у них наблюдаются редко. Однако есть данные, подтверждающие патогенность *Cl. difficile* у младенцев и детей младшего возраста с описанием и регистрацией случаев CDI среди данной популяции детей.

В настоящее время выделяют 3 основные клинические формы CDI:

1. ААД — от самоограничивающихся легких форм до тяжелой холеро-подобной диареи.

2. ААК (антибиотикоассоциированный колит) различной степени тяжести до фульминантных, а иногда фатальных форм, в отдельных случаях — с рецидивирующим течением.

3. ПМК.

Легкое течение CDI характеризуется, как правило, острым началом через 5–10 дней после применения антимикробного препарата (иногда с первых дней начала антибактериальной терапии или даже спустя 10 и более недель после ее прекращения). Типичным симптомом является диарея, определяемая как увеличение частоты стула до 3 и более раз в сутки, сопровождаемое изменением консистенции (разжижением) испражнений, умеренными болями и дискомфортом в животе. Диарея протекает легко, без дегидратации. Отмена антибиотиков приводит часто к исчезновению симптомов инфекции.

Среднетяжелое течение CDI характеризуется выраженной лихорадкой, умеренной диареей с симптомами колита, болями и дискомфортом в нижних отделах живота, усиливающимися при пальпации. Стул частый, жидкий до 10–15 раз в сутки, с патологическими примесями в виде слизи и крови. Отмена антибиотиков не приводит к полному исчезновению симптомов.

Тяжелое течение CDI, согласно определению Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (2014 г.), это случаи заболевания, протекающие с явлениями тяжелого колита при наличии у пациента одного или более неблагоприятных прогностических факторов, к которым относятся:

- возраст пациента до 5 лет или  $\geq 65$  лет;
- выраженный лейкоцитоз ( $> 15 \cdot 10^9/\text{л}$ );
- снижение уровня альбумина сыворотки ( $< 25$  г/л);
- увеличение уровня креатинина сыворотки ( $\geq 133$  или  $\geq 1,5$  мкмоль/л).

ПМК — это глубокое повреждение кишечной стенки, этиологическим фактором которого является только *Cl. difficile* с формированием псевдомембран из фибрина, наслоившегося на некротизированные участки кишечного эпителия с морфологическим подтверждением. Возможны такие осложнения, как перфорация кишки, перитонит, нарушение электролитного баланса, токсический мегаколон. Летальность составляет около 30 %.

ПМК у детей независимо от возраста развивается остро, отмечается отказ от еды, лихорадка, интоксикация, диарея, срыгивания, тошнота, рвота, вздутие и боли в животе спастического характера (абдоминальные колики), болезненность при пальпации живота по ходу толстой кишки. Характерна водянистая диарея с частотой стула до 15–30 раз в сутки, нередко — с примесью крови, слизи, гноя. При развитии кишечной непроходимости диарея может быть умеренной или даже отсутствовать, наблюдается секвестрация жидкости в дилатированной атоничной толстой кишке. Характерна лихорадка 38,5–40 °С, боли в животе схваткообразного или постоянного характера.

Фульминантная форма ПМК развивается у 3–8 % пациентов с CDI и летальностью до 80 %. Пациентов беспокоят выраженные боли в нижних отделах живота или диффузного характера, диарея (часто водянистая, в редких случаях — с примесью крови), напряжение мышц передней брюшной стенки, лихорадка. Отмечается гиповолемия, лактат-ацидоз, выраженный лейкоцитоз до  $40 \cdot 10^9/\text{л}$  и более. Характерны осложнения в форме кишечной непроходимости, токсического мегаколона, перфорации толстой кишки с развитием перитонита и септического шока.

Внекишечные проявления CDI достаточно редки и включают поражение кожи, мягких тканей, бактериемию, остеомиелит и реактивный артрит. Рецидивирующее течение CDI наблюдается в 12–30 % случаев, о котором свидетельствует возобновление клинических симптомов в течение 8 недель после завершения лечения или в течение 8 недель после начала первого эпизода. Клинические проявления и симптомы рецидива, как правило, похожи на те, которые наблюдались в начальном эпизоде.

**Диагностика.** Диагностика CDI основывается на жалобах, анамнезе, факторах риска и лабораторной диагностике. При изучении анамнеза пациентов с CDI следует обращать внимание на следующие факторы риска:

- появление диарейного синдрома после антибактериальной терапии в течение последних 8 недель;
- в случае возникновения диареи через 72 часа после госпитализации в стационар;
- проведение лучевой терапии у иммунокомпроментированных пациентов без курса АБП.

В общем анализе крови при манифестных формах выявляются: лейкоцитоз, превышающий в тяжелых случаях  $15,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Лейкемоидная реакция, при которой количество лейкоцитов может превышать  $40,0\text{--}50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , является неблагоприятным прогностическим признаком.

В копрограмме можно обнаружить появление слизи, эритроцитов, увеличение количества лейкоцитов, иногда выявляются кристаллы Шарко–Лейдена.



При тяжелом течении болезни при биохимическом исследовании наблюдается гипопроteinемия, гипоальбуминемия (< 30 г/л), гиперкреатининемия (свыше 50 % от первоначального уровня), электролитные нарушения (гипокалиемия).

При ректосигмоидоскопии или колоноскопии толстой кишки выявляются воспалительные изменения СО — от очаговых участков гиперемии до изъязвлений и характерных проявлений ПМК в виде обнаружения на СО толстой кишки псевдомембран — округлых, слегка возвышающихся желтоватых бляшек из некротизированного эпителия, пропитанных фибрином. Псевдомембраны в большинстве случаев обнаруживаются в ректосигмоидном отделе толстой кишки, в редких случаях — в проксимальных отделах толстой кишки, поэтому предпочтительным методом эндоскопической диагностики ПМК является фиброколоноскопия.

Биопсия не является высокоспецифичным методом исследования, однако в большинстве случаев она позволяет провести дифференциальную диагностику ПМК с ЯК, БК и другими заболеваниями. Гистологически псевдомембраны представлены фибрином, нейтрофилами, эпителиальным детритом. В СО толстой кишки выявляют кистозное расширение желез и очаги фибринозного некроза.

Компьютерная томография при ПМК выявляет утолщение или диффузный отек стенки толстой кишки с явлениями периколита и в тяжелых случаях выпот в брюшной полости. Косвенные УЗИ-признаки ПМК: слоистость, утолщение и снижение эхогенности стенки толстой кишки, сглаженность гаустр, отек околокишечной клетчатки, инфильтрация и неоднородность эхо-структуры брыжейки сигмовидной кишки.

Учитывая высокую скорость колонизации *Cl. difficile* в раннем возрасте, необходимы следующие возрастные критерии для специфического обследования:

- дети в возрасте до 12 месяцев с болезнью Гиршпрунга или другими нарушениями моторики кишечника;
- дети в возрасте от 1 до 3 лет, у которых были исключены другие причины диареи или существует подозрение на инфекцию *Cl. difficile*;
- дети в возрасте старше 3 лет с клиническими проявлениями CDI и сопутствующими факторами риска.

Для определения CDI необходимо применять либо только тест амплификации нуклеиновых кислот (НААТ) для токсигенного штамма *Cl. difficile*, либо многоступенчатый алгоритм, состоящий из начального ИФА-теста для скрининга антигена глутаматдегидрогеназы и токсинов А и В с последующим НААТ, если ИФА-тесты являются противоречивыми.

**Лечение.** Непременным условием начала лечения CDI является отмена провоцирующего лекарственного средства, изоляция пациента в отдельную палату или бокс с целью предотвращения вспышки инфекции в стационаре.

Основные принципы лечения CDI у детей:

1. При бессимптомном носительстве *Cl. difficile* лечение не проводится.
2. Срочная отмена используемых антибиотиков.
3. Показания для назначения этиотропной терапии CDI:
  - тяжелые формы заболевания;
  - диарея, продолжающаяся после отмены АБП;
  - рецидив диареи при повторном применении АБП.
4. Препараты выбора для этиотропной терапии CDI: метронидазол, ванкомицин.

## ПАРАЗИТАРНЫЕ ГЕМОКОЛИТЫ

### АМЕБИАЗ

**Амебиаз** — антропонозная инвазия. Возбудитель амебиоза — *E. histolytica* — относится к подцарству Protozoa, типу Sarcomastigophora, классу Lobosea, отряду Amoebida, семейству Entamoebidae, роду Entamoeba. Из фекалий человека можно выявить 7 видов амеб, но только *E. histolytica* может вызывать инвазивные инфекции у человека.

**Эпидемиология.** Наиболее распространена инфекция в Индии, Южной Африке, Западной Африке (Нигерия, Гана, Бенин, Кот-д’Ивуар), в Корее и Китае, Южной и Центральной Америке. Эндемичные регионы в России — юг Приморья и районы Закавказья. Источником заражения является только человек, больной амебиозом, или носитель амеб. Механизм передачи — фекально-оральный. Заражение происходит при употреблении инфицированных цистами продуктов и воды. Восприимчивость людей к амебиозу высокая, в том числе и к реинфекции.

**Патогенез.** В тонком кишечнике оболочка цисты растворяется и образуется восемь одноядерных амеб, которые превращаются в вегетативные просветные формы (трофозоиты, *forma minuta*) и спускаются в просвет верхних отделов толстого кишечника. В этом случае человек, зараженный дизентерийной амебой, является здоровым носителем. По мере продвижения по кишечнику трофозоиты превращаются в цисты, которые выделяются с фекалиями и служат для заражения других хозяев. При некоторых неблагоприятных условиях (изменениях пищевого режима, инфекционных и неинфекционных заболеваниях кишечника и других факторах) трофозоиты могут переходить к паразитическому образу жизни, вызывая язвенное поражение кишечника. При этом просветная форма превращается в тканевую форму (*forma magna*), становясь гематофагом. Гематофаги выделяются во время острого колита, при нормализации стула они инцистируются.

Основным фактором вирулентности *E. histolytica* являются цистеиновые протеиназы. При проникновении *E. histolytica* в подслизистый слой образуется первичный очаг в виде микроабсцесса, который вскрывается

в полость кишки. Возникает язва небольших размеров. Размножающиеся амёбы достигают мышечной стенки. Наиболее часто язвенный процесс захватывает слепую кишку и прилегающую к ней восходящую часть толстой кишки, а при тяжелом течении — всю СО толстого кишечника. Характерным для амёбного процесса является отсутствие синхронности в степени развития язв: одновременно обнаруживаются мелкие эрозии, небольшие язвы, обширные поражения, заживающие язвы и рубцы после заживших язв. Гранулематозный характер воспаления вокруг амёбной язвы может привести к утолщению кишечной стенки с формированием амёбомы, требующей диффдиагностики с опухолью. При эрозии сосудов СО толстого кишечника трофозоиты попадают в портальную венозную систему, вызывая генерализацию инфекции с наиболее частым поражением печени и легких, реже — других органов.

Несмотря на раннее появление специфических антител (при амёбном абсцессе печени высокие титры антител обнаруживаются уже на 17-й день болезни) и длительное (до 10 лет) персистирование в организме, патологический процесс неуклонно прогрессирует. Это объясняется тем, что имеющаяся у трофозоитов амёб паразитарная цистеинпротеаза быстро снижает количество сывороточных и секреторных Ig.

**Клиническая картина.** Согласно классификации ВОЗ, выделяют бессимптомный и манифестный амёбиаз, в том числе кишечный (амёбная дизентерия и дизентерийный амёбный колит) и внекишечный с поражением различных органов и систем. Также выделяют *инвазивный* амёбиаз, при котором развиваются патологические изменения, и *неинвазивный* амёбиаз (или носительство амёбных цист). Бессимптомное носительство просветных форм *E. histolytica* в толстом кишечнике может отмечаться в течение многих лет, но в любой момент они могут перейти в тканевые формы, вызывающие инвазивный, или клинически выраженный, амёбиаз.

У детей клинические симптомы амёбиаза проявляются у 10 % инвазированных. При этом у 65 % заболевших развивается острый амёбный колит (дизентерия). Внекишечный амёбиаз возникает у 30–40 % больных, уже перенесших амёбный колит, у остальных 60–70 % первичными проявлениями являются амёбные абсцессы печени, легких и других органов.

**Амёбная дизентерия (дизентерийный колит).** Может протекать остро и хронически, в тяжелой, среднетяжелой и легкой формах. Инкубационный период длится от 1–2 недель до 3–4 месяцев. У детей наблюдаются лихорадка неправильного типа до 38 °С (у ослабленных детей может быть субфебрильной) 3–5 дней, снижение аппетита, общая слабость, нарушение сна, головные боли, реже — судороги, тахикардия, снижение артериального давления. Появляются боли в подвздошных областях, метеоризм, урчание, тенезмы. Нарастают симптомы дегидратации. Стул учащается до 5–10 раз в сутки с примесью слизи, крови, при длительном

течении — гноя, приобретает характер малинового желе. При пальпации живота отмечается более выраженная болезненность в области слепой и восходящей кишки. В отличие от дизентерии, для амебиаза характерны более слабая выраженность общей интоксикации и большая продолжительность кишечных расстройств. При этом следует учитывать, что примесь крови в стуле характерна для более тяжелых форм болезни.

Острые проявления инвазии могут сохраняться на протяжении 2–3 недель, а затем инвазия переходит в хроническую форму (затяжной кишечный амебиаз, первично хронический амебиаз, постдизентерийный колит). Хронический процесс протекает в виде рецидивирующей или непрерывной форм. Без адекватного лечения болезнь может протекать десятилетиями, при этом у ребенка наблюдается общее истощение, анемия, гиповитаминоз и нарушения гормональной сферы.

**Фульминантный амебиаз** является наиболее тяжелой формой инвазии и обнаруживается у 5–10 % от общего числа больных, чаще развивается у детей раннего возраста. Развитию данного амебиаза способствует иммунодефицитное состояние. Эта форма заболевания характеризуется высокой температурой, выраженной интоксикацией, жидким стулом и, как следствие, дегидратацией, понижением артериального давления, нарушением сна (иногда с бредом или сонливостью). В кишечнике быстро образуются глубокие язвы, что приводит к их прободению и перитониту.

**Диагностика.** Дифференциальная диагностика с шигеллезом представлена в прил. 3.

При ректороманоскопии в период кишечных расстройств можно обнаружить характерные язвенные изменения СО толстой кишки. Лабораторным подтверждением диагноза амебиаза служит обнаружение большой вегетативной (тканевой) формы амебы с фагоцитированными эритроцитами. Испражнения следует собирать в тщательно вымытую посуду (малейшие примеси дезинфицирующих средств приводят к гибели амеб) и проводить исследование в течение ближайших 20 минут. Серологические анализы имеют меньшее диагностическое значение.

**Лечение.** Все дети, больные амебиазом, госпитализируются. При лечении амебиаза назначается полноценная белково-витаминная диета с ограничением грубой клетчатки и жиров в периоде острой дисфункции кишечника, пробиотики. При наличии анемии препараты железа назначаются лишь после полной ликвидации инвазии (т. к. возможна активизация жизнедеятельности паразитов).

Противопаразитарное лечение показано всем пациентам, в кале которых выявлены цисты амеб, независимо от того, сопровождаются они клиническими проявлениями или нет. Лечение кишечного амебиаза проводится средствами, действующими одновременно на просветные и тканевые формы паразита — метронидазол (35–50 мг/кг/сут в 3 приема в течение

7–10 дней). Для воздействия на формы паразита, обитающие в просвете кишечника и достаточно длительное время выделяемые больным, назначают паромомицин (25–30 мг/кг/сут в 3 приема 7 дней), ниридазол 25 мг/кг/сут в течение 7–10 дней).

Фурамид применяют в тех же случаях, что и метронидазол, также из-за меньшей токсичности фурамид используют для химиопрофилактики амебиаза в очагах. Курс лечения — 5 дней. Препарат принимают по 1–2 таблетки 3 раза в день.

### БАЛАНТИДИАЗ

**Балантидиаз** (дизентерия инфузорная) — это зоонозное протозойное заболевание. Возбудитель болезни — *Balantidium coli* — относится к семейству Balantidiidae, классу Ciliata (ресничных инфузорий), подтипу Ciliophora, типу Protozoa.

**Эпидемиология.** Балантидиаз регистрируется в виде спорадических случаев, в основном среди сельских жителей, занятых свиноводством. Наибольшее число случаев болезни описано в странах Азии (Китай, Филиппины), Северной и Южной Америки (Бразилия, Венесуэла), Африки (Египет, Заир, Судан), на Гавайях. Резервуар возбудителей — свиньи. Считается, что у человека и свиньи паразитирует один вид балантидий.

Механизм заражения — фекально-оральный, пути передачи — через воду, загрязненную фекалиями свиней, через овощи, почву. Заражение человека возможно от свиней контактно-бытовым путем при уходе за животными и несоблюдении гигиенических норм. Больных и носителей балантидиаза не следует расценивать как источники заражения, т. к. в организме человека цисты образуются редко, а передача трофозоитов вегетативными формами практически невозможна.

**Патогенез.** Проглоченные цисты балантидиев достигают восходящих отделов толстой кишки, превращаясь в трофозоиты. В результате синтеза гиалуронидазы инфузории внедряются в СО толстой кишки, где формируются глубокие язвы. Язвенные дефекты расположены обычно в местах перегибов кишечной стенки, преимущественно в слепой, сигмовидной и прямой кишке. В краях язвы и в толще СО часто обнаруживаются возбудители. Поражаются мезентериальные лимфатические узлы. Паразитирование балантидиев, воспалительные процессы и гнойно-некротические изменения в толстой кишке обуславливают развитие общетоксического синдрома в клинике заболевания.

**Клиническая картина.** По данным медицинской статистики, до 90 % лиц, инвазированных балантидиями в очагах инвазии, являются носителями паразита. У остальных диагностируют острый, хронический, упорно рецидивирующий и персистирующий вялотекущий балантидиаз.

Инкубационный период длится от 5 до 30 дней (чаще от 10 до 15 дней). Инвазия у детей часто протекает остро, с переходом в хроническое рецидивирующее течение. Для острого периода характерны потеря аппетита, тошнота, головные боли, бессонница, слабость, повышение температуры тела, тахикардия, пониженное артериальное давление, аритмия, боли в животе, тенезмы. Стул до 20 раз за сутки водянистый, с гнилостным запахом и примесью слизи и крови. При пальпации отмечаются утолщение, уплотнение, спазм и болезненность толстой кишки на отдельных участках. Печень увеличена и болезненна. Развивается обезвоживание с быстрой потерей массы тела.

Острый период болезни без лечения, особенно у детей раннего возраста, может закончиться летально. Чаще клинические симптомы острой формы стихают в течение 2–4 недель, наступает ремиссия, продолжающаяся до полугода, при этом у детей сохраняются бледность кожных покровов, слабость, быстрая утомляемость, снижение аппетита, неустойчивый стул и метеоризм. Хроническая непрерывная форма балантидиаза характеризуется монотонным длительным течением с умеренно выраженными токсическими, кишечными проявлениями, наличием гепатоспленомегалии и лимфаденопатии. Без этиотропного лечения может приводить к кахексии.

**Диагностика.** В гемограмме — умеренные лейкоцитоз, эозинофилия, гипохромная анемия, увеличение СОЭ.

При ректороманоскопии и колоноскопии наблюдаются очаговые воспалительные изменения и язвы кишки.

Подтверждением диагноза служит обнаружение балантидий в испражнениях, которые исследуют не позднее 20 минут после дефекации.

**Лечение.** Лечение обычно проводится в стационаре. Этиотропные препараты применяют в виде 2–3 пятидневных циклов. Интервал между циклами — 5 дней. Назначают мономицин по 0,15 г 4 раза в сутки, метронидазол по 0,5 г 3 раза в сутки. При выраженной интоксикации назначается дезинтоксикационная, регидратационная и симптоматическая терапия. Развитие признаков острого аппендицита или кишечных осложнений балантидиаза является показанием к экстренному хирургическому вмешательству.

## АНКИЛОСТОМИДОЗЫ

**Анкилостомидозы** — антропонозы, геогельминтозы. Название «анкилостомидозы» объединяет 2 вида инвазии — анкилостомоз и некатороз. Возбудители — нематоды семейства *Ancylostomatidae*: *Ancylostoma duodenale* (кривоголовка) и *Necator americanus* (некатор), имеющие сходное строение.

**Эпидемиология.** Главные очаги инвазии расположены в районах с жарким климатом, однако возможно формирование очагов анкилостомидоза в зонах умеренного и даже холодного климата. Очаги анкилосто-

мидозов имеются в южных районах России. Некоторые распространены в южных штатах США, в Южной и Центральной Америке, Азии и Африке.

Источник инвазии — зараженный человек. Заражение происходит перкутанно, через неповрежденную кожу при контакте ее с почвой и растениями (преимущественно при некаторозе) и перорально при употреблении загрязненных продуктов питания (преимущественно при анкилостомозе и редко при некаторозе). Наибольшему риску заражения подвержены сельскохозяйственные рабочие, шахтеры, а также дети.

**Патогенез.** Оба вида паразитируют в двенадцатиперстной кишке человека. При пероральном заражении личинки проникают в толщу СО тонкой кишки, затем через 3–4 дня возвращаются в ее просвет, где созревают через 4–5 недель (*A. duodenale*) или 8–10 недель (*N. americanus*). При перкутанном заражении личинки совершают сложную миграцию: по кровеносной системе попадают в альвеолы легких, затем перемещаются к трахее и гортани, в ротоглотку, откуда заглатываются, попадая в желудок и тонкий кишечник (через 3–5 дней). В северных регионах часть личинок анкилостом остается в дремлющем состоянии в печени. Они вновь выходят в кровеносное русло с наступлением теплого времени года и превращаются в кишечных паразитов. Зрелые особи анкилостом живут в организме человека 5–6 лет, некатора — 10–15 лет. Анкилостомиды — истинные гематофаги, питаются только кровью. В патогенезе ранней инвазии главным является токсико-аллергическое воздействие паразитарных метаболитов, хронической — развитие железодефицитной анемии и гипоальбуминемии.

Личинки нескольких видов анкилостом, паразитирующих у домашних животных, также могут пронизывать кожу человека, передвигаясь в ее толще. По ходу миграции личинки в коже появляются воспаление, аллергическая реакция, сильный зуд. Однако дальнейшее развитие личинок не происходит.

**Клиническая картина.** При перкутанном заражении различают три клинические фазы анкилостомидоза:

1. Проникновение личинки через кожу. Развивается очаговый дерматит (папулезно-везикулярная сыпь), который исчезает через 7–10 суток. Возможно бактериальное инфицирование поражений.

2. Миграционная фаза. Легкий пневмонит (эозинофильные инфильтраты), бронхит, ларингит, часто возникает лихорадка. Симптомы, связанные с миграцией личинок в организме, обнаруживаются в течение 2–3 недель, затем исчезают. Ранняя фаза анкилостомидозов обычно сопровождается высокой эозинофилией (до 30–60 % и более).

3. Кишечная фаза (длительная). В хронической фазе анкилостомидозов развивается симптомокомплекс дуоденита, перидуоденита и еюнита: больных беспокоит тошнота, иногда отмечаются рвота, наклонности к диарее, характерны приступы болей, не связанные с приемом пищи. Анкило-

стомы выделяют вещества, замедляющие свертывание крови, поэтому развиваются симптомы хронического кишечного кровотечения (темный стул — мелена). Быстро, особенно у детей младшего возраста, развивается железодефицитная анемия, наблюдаются также отечность лица и конечностей, у более старших детей — язвы двенадцатиперстной кишки.

При пероральном заражении указанные симптомы не выражены.

**Диагностика.** Дифференциальная диагностика основывается на данных эпиданамнеза (пребывание в эндемичных по гельминтозу районах), сочетании поражения дыхательных путей, органов пищеварения и высокой эозинофилии. Подтверждением диагноза служит обнаружение яиц гельминтов в испражнениях.

**Лечение.** Антипаразитарные средства:

- медамин — 10 мг/кг/сут в 3 приема в течение 3 дней;
- мебендазол — 2,5–5 мг/кг/сут в 2 приема 3 дня;
- пирантел — 11–20 мг/кг (не более 1 г) во время еды 1–2 дня;
- Тиабендазол (Минтезол) — 25 мг/кг/сут (не более 3 г/сут) в 2 приема 2 дня.

При выраженной анемии назначают препараты железа, фолиевую кислоту, протеины, в особо тяжелых случаях показаны гемотрансфузии. Контроль эффективности лечения проводят через 3–4 недели.

## ШИСТОСОМОЗЫ

**Шистосомозы** — это группа тропических биогельминтозов. Возбудитель — шистосомы, или кровяные сосальщики (род *Schistosoma weinland*). У человека паразитируют пять основных видов шистосом — *S. haematobium* (возбудитель мочеполового шистосомоза) и *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* и *S. intercalatum*, вызывающие кишечный шистосомоз.

**Эпидемиология.** Шистосомоз является эндемическим заболеванием в 76 тропических странах, в том числе в странах Южной Африки, Центральной и Южной Америки, Ближнего Востока, Южном Китае, Лаосе, Камбодже, Японии, Центральной Индонезии, на Филиппинах и в дельте реки Меконг. Болезнь поражает детей в возрасте от 10 до 18 лет. Риск заражения подвержены фермеры и рыбаки пресноводных водоемов, туристы. Инвазирование происходит при контакте с зараженной водой. Это может быть при мытье рук, мытье пищи, стирке в водоеме, плавании, рыболовстве, в сельском хозяйстве и при выращивании риса.

**Патогенез.** Церкарии шистосом активно пробуравливают кожу человека и проникают в его организм. После миграции по кровеносной системе шистосомы поселяются в кровеносных сосудах: *S. haematobium* — в сосудах мочевого пузыря, остальные виды, вызывающие кишечный шистосомоз, — в сосудах кишечника и брюшной полости. Яйца паразитов разрушают стенки кровеносных сосудов, выходят в просвет мочевого пу-



зыря или кишечника и выводятся наружу при мочеиспускании или дефекации. Именно скопления яиц в кровеносных сосудах и их миграция по организму вызывают основные патологические процессы — тромбозы крупных сосудов, разрастание их стенок, некроз кровеносных сосудов и окружающих тканей, включая поражение ЦНС, фиброзное перерождение тканей печени и легких.

**Клиническая картина.** Внедрение церкария в кожу сравнивают с укусом иглой, что сопровождается появлением папулезной или пустулезной сыпи, исчезающей через 2–3 дня. Через 1–7 дней от момента заражения общее состояние ухудшается, появляются симптомы аллергии. Больные жалуются на головную боль, слабость, боли в спине, суставах. Отмечаются анорексия, лихорадка с ознобами и потливостью, эозинофильные инфильтраты в легких, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия.

Кишечный шистосомоз Мэнсона протекает с гемоколитом, явлениями проктосигмоидита, общей интоксикации. Острая стадия развивается в течение 3 месяцев после инфицирования. Повышается температура тела (лихорадка чаще ремиттирующего или неправильного типа), снижается аппетит, появляется частый жидкий стул с примесью слизи и крови, могут быть тенезмы, у некоторых больных наблюдаются тошнота и рвота. Отмечаются кашель с мокротой, одышка. Печень и селезенка умеренно увеличены.

Острота процесса стихает через 1–2 недели, а затем наблюдаются рецидивы. Через несколько лет, когда дети вырастают, при любой форме заболевания наступает поздний период хронического шистосомоза, основные проявления которого связаны с поражением органов пищеварения. Преимущественно поражаются дистальные отделы толстой кишки. При обострениях развивается дизентериеподобный симптомокомплекс: стул учащен, с примесью слизи и крови, тенезмы, в периоде ремиссии — чаще запоры. Отмечается значительное увеличение печени и селезенки, может развиться портальная гипертензия. В последующем могут развиваться обызвествление стенок мочевого пузыря, поражение половых органов, полипоз и стриктуры кишечника, хронический гепатит и цирроз печени, тромбоз сосудов легких, мозга; возможен рак мочевого пузыря.

**Диагностика.** Учитывают эпидемиологические предпосылки, увеличение печени и селезенки, эозинофилию, длительное течение.

При ректороманоскопии выявляются различной выраженности воспалительные изменения: отек и гиперемия слизистой оболочки, геморрагические изменения, язвы, полипы.

Подтверждением диагноза служит обнаружение яиц гельминта в испражнениях или в тканях кишки (эндобιοпсия). Серологические исследования имеют меньшее диагностическое значение.

**Лечение.** Терапия шистосомоза проводится празиквантелом по 20 мг/кг 2–3 раза в течение 1 дня.

## ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК) у детей в настоящее время являются частой причиной гемоколитов в возрасте от 1 до 17 лет. В последние 10–15 лет имеет место существенное нарастание частоты встречаемости данной патологии, и, с учетом тяжести ее течения и высокой вероятности неблагоприятного прогноза, знание основ диагностики и лечения данной патологии актуально.

В соответствии с porto-критериями диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей и подростков последнего пересмотра (2014 г.), разработанными Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), выделены 5 классов педиатрических воспалительных заболеваний кишечника, или PIBD-classes: типичный ЯК, атипичный ЯК, неклассифицированный колит, Крон-колит и БК.

*Язвенный колит* — хроническое рецидивирующее воспаление толстой кишки с проксимальным распространением процесса от прямой кишки различной степени выраженности. Единого критерия для точного диагноза ЯК нет. Как правило, ЯК устанавливают у пациентов, имеющих кровавую диарею, тенезмы, абдоминальную боль, при утяжелении процесса — потерю веса, слабость и тошноту. Диагноз требует эндоскопического и морфологического подтверждения.

*Болезнь Крона* — хроническое рецидивирующее заболевание, которое характеризуется трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением различных отделов ЖКТ, преобладанием изменений в подслизистом слое и возможными системными и внекишечными осложнениями. Клинические проявления БК более разнообразны и включают абдоминальную боль, учащенный стул, анемию, потерю веса, субфебрилитет и у части пациентов — наличие крови в кале.

**Эпидемиология.** Приблизительно у 20–25 % пациентов с ХВЗК первые проявления заболевания начинаются в детском или подростковом возрасте, причем за последние 10 лет частота ХВЗК с началом в детском возрасте возросла в 3 раза. БК несколько чаще встречается у мальчиков (1,8 : 1), а при ЯК гендерные факторы не оказывают существенного влияния на частоту заболевания.

Случаи ЯК с началом в детском возрасте наблюдаются у 15–20 % пациентов всех возрастов и составляют от 1 до 4 впервые выявленных случаев на 100 000 населения в год в большинстве регионов Северной Америки и Европы. Начало болезни в детстве ведет к более тяжелому течению, приводящему в 30–40 % случаев к колэктомии в течение 10 лет по сравнению с 20 % у взрослых. Приблизительно от 25 % до 30 % детей требуют

интенсивного лечения до того, как будет возможно применение стандартной терапии, используемой у взрослых.

Заболеваемость БК у детей составляет примерно 3 на 100 000 и имеет тенденцию к возрастанию. Начиная с 80-х гг., отмечается рост выявления БК в детском возрасте. Примерно у 25 % от всех пациентов заболевание начинается в возрасте до 18 лет. Учащаются случаи манифестации болезни у детей до 2 лет.

Следует также учитывать, что дети имеют обусловленные возрастом особенности, такие как рост, половое развитие, питание, особенности минерализации костей, а также подростковые проблемы: как психосоциальные, так и проблемы развития. Эти особенности накладывают свой отпечаток на подходы к диагностике и лечению ХВЗК у детей.

**Этиология** ХВЗК остается неизвестной. В последние годы формируется общее представление о ХВЗК как о болезнях, в основе которых лежит нарушение взаимодействия иммунной системы кишечника с внешними антигенами, прежде всего — микробами кишечника, что делает объектом наиболее пристального изучения инфекционные агенты и кишечную микробиоту. Обсуждается возможная роль вирусных инфекций, в частности норовируса, некоторых кишечных бактерий, а также комменсалов кишечника, при условии потери организмом иммунологической толерантности. В отношении БК предполагается, что парамиксовирусы, присутствующие в СО кишечника, индуцируют иммунный ответ с гранулематозным васкулитом и мультифокальными инфарктами. Существуют данные о том, что вакцинация против кори повышает риск развития БК.

Кроме того, в возникновении ХВЗК можно считать доказанной роль следующих групп факторов.

**Генетические факторы.** Роль наследственных факторов подтверждается повышенной распространенностью ХВЗК в семьях, где имеются случаи БК или ЯК. Предрасположенность к ХВЗК имеется у лиц с определенными антигенами системы HLA, а также у лиц с синдромами Тёрнера, Германски–Пудлака и некоторыми гликогенозами. Антинейрофильные цитоплазматические антитела, которые являются маркерами ЯК, достаточно часто выявляются у здоровых родственников пациентов с ЯК и БК. Доказана также генетическая предрасположенность к БК: риск развития БК в первом поколении родственников составляет около 10 %, показана роль CARD15/NOD2 гена в предрасположенности к развитию заболевания.

**Аллергическая теория.** Определенную роль играет сенсibilизация к белку коровьего молока. Дети, страдающие БК, в несколько раз реже находились на грудном вскармливании, чем здоровые дети.

**Нейрогенная теория.** Доказано провоцирующее влияние психосоциальных факторов и эмоционального стресса на возникновение и обострения ХВЗК.

**Иммунные нарушения.** Генетическая предрасположенность к ХВЗК реализуется на уровне иммунной системы СО кишечника. Нарушения иммунной регуляции приводят к активации Т-лимфоцитов, которые инициируют повреждение тканей и хронический воспалительный процесс. Механизм повреждения тканей реализуется лимфокинами и цитокинами, продуцируемыми Т-лимфоцитами. Кроме того, имеет место выработка антител к антигенам эпителиальных клеток кишечника. Важным звеном патогенеза является снижение продукции лейкоцитарного интерферона, что способствует недостаточной активации макрофагов для переработки антигена. У пациентов с ХВЗК в слизистой оболочке выявлено повышение количества незрелых макрофагов, недостаточно активно продуцирующих противовоспалительные цитокины, в частности, IL-6 и фактор некроза опухолей TNF- $\alpha$ . При болезни Крона преобладает Th1-тип ответа лимфоцитов, секретирующих такие провоспалительные цитокины, как IL-2 и IFN- $\gamma$ . Показано, что в СО кишечника снижен синтез естественных ингибиторов TNF- $\alpha$ . В последние годы успешное применение антител к TNF- $\alpha$  стало прорывом в терапии ХВЗК и подтвердило важность участия этого цитокина в развитии хронического воспаления; блокада IL-6 также приводит к облегчению течения колита.

**Патоморфология.** Патологический процесс при **ЯК** начинается в дистальных отделах толстой кишки и распространяется в проксимальном направлении. Воспаление может ограничиваться прямой кишкой (проктит), прямой и сигмовидной (проктосигмоидит), захватывать нисходящую (левосторонний колит), поперечно-ободочную (субтотальный колит) и всю толстую кишку (тотальный колит). По данным Е. А. Корниенко (2014 г.), у детей распределение вариантов колита существенно отличается от такового у взрослых: тотальный колит составляет 64 %, левосторонний колит — 24 %, проктосигмоидит — 8 %. Схожее распределение вариантов колита наблюдается и у детей Республики Беларусь. Поскольку протяженность процесса ассоциируется с тяжестью заболевания, у детей частота тяжелых вариантов колита значительно выше, чем у взрослых, и составляет около 25–30 %. Заболевание может начинаться сразу как тотальный колит, но чаще сначала поражаются дистальные отделы с последующим прогрессированием в дистальном направлении.

Макроскопическая картина **ЯК** характеризуется выраженным полнокровием сосудов, проявляющимся сгущением и исчезновением сосудистого рисунка, диффузной гиперемией, отеком, сглаженностью складок. В начальной стадии дефектов СО толстой кишки может не быть, но по мере прогрессирования появляются поверхностные эрозии, сначала мелкие геморрагические, затем более крупные язвы неправильной формы, имеющие тенденцию к слиянию. Рельеф СО может быть зернистым, иногда на фоне яркой отечной СО толстой кишки видны мелкие белые точки

микроабсцессов. При длительном течении в кишке могут образовываться псевдополипы как следствие регенераторной гиперплазии. В дальнейшем кишка может терять гаустрацию и укорачиваться наподобие резиновой трубки. Для ЯК типично преимущественное поражение СО толстой кишки, глубокие слои кишечной стенки обычно не вовлекаются в патологический процесс. Однако при фульминантном колите с высокой активностью воспаления язвы могут довольно глубоко проникать в мышечный слой стенки кишки с поражением нервных структур. Столь глубокое поражение может приводить к таким осложнениям, как перфорация и токсический мегаколон.

Микроскопически при ЯК в активную фазу наблюдается плотная смешанная субэпителиальная инфильтрация собственной пластинки с большим количеством нейтрофилов. Характерно преимущественное поражение эпителия крипт, их расширение, формирование крипт-абсцессов. Количество бокаловидных клеток снижено. У детей могут обнаруживаться гиперплазированные лимфоидные фолликулы в базальных отделах СО толстого кишечника. Характерны явления васкулита.

**БК** может поражать любой участок пищеварительного тракта, но по данным Е. А. Корниенко (2014 г.) у детей доминирует поражение илеоцекального отдела (70 %), поражение толстой кишки встречается в 30 %, аноректальной области — у 20 %, поражение верхних отделов ЖКТ — у 5–15 % детей. Достаточно высокой (около 50 %) является также частота сочетанного поражения тонкой и толстой кишки, что определяет важность обследования всех отделов пищеварительного тракта при подозрении на БК.

Макроскопически патологический процесс развивается медленно, распространяясь из глубины подслизистого слоя как внутрь, так и наружу, поэтому БК характеризуется глубоким трансмуральным поражением стенки кишки с утолщением и деформацией. Зоны поражения могут быть локальными и чередоваться с участками здоровой ткани, возможно асимметричное вовлечение преимущественно одной из стенок кишки. Первоначально в зоне поражения на фоне слегка отечной СО нормальной окраски могут появляться отдельные мелкие округлые афтозные язвочки с узким ободком гиперемии. Нередко кишка выглядит утолщенной, неровной, отечной, с гиперплазированными лимфоидными фолликулами. Позднее появляются отдельные глубокие продольные или поперечные щелевидные язвы, СО между которыми остается почти нормальной. Язвы могут выглядеть как узкие трещины или сливные продольные язвенные поля наподобие географической карты. СО между язвами может гипертрофироваться в виде причудливых бугристых разрастаний или по типу булыжной мостовой. Просвет кишки деформируется и сужается, кишка теряет нормальную архитектуру и гаустрацию. По мере увеличения

длительности заболевания и прогрессирования фиброза возможно развитие стеноза, а также наружных спаек и свищей.

Микроскопически для ранних стадий БК характерно незначительное воспаление СО, отек и умеренная неравномерная лимфоплазмочитарная инфильтрация СО и подслизистого слоя, обычно с примесью эозинофилов и нейтрофилов, часто с гиперплазией лимфоидных фолликулов и фолликулоподобными скоплениями лимфоидных клеток — лимфоидных агрегаций. Обычно при БК воспалительный инфильтрат бывает глубоким, трансмуральным, уходящим в мышечный слой, но иногда при поражении толстой кишки может быть поверхностным, что затрудняет трактовку. По мере нарастания длительности заболевания прогрессирует фиброз стромы. Типично формирование в подслизистом слое неспецифических гранул в виде скоплений гистиоцитарных клеток или эпителиоидноклеточных гранул, однако обнаружить их удается только у 30 % больных.

**Классификация.** Международная классификация ХВЗК как ЯК, так и БК, была принята в 2005 г. в Монреале, последний ее пересмотр проведен в 2010 г. в Париже (табл. 1).

Таблица 1

Классификация болезни Крона (Париж, 2010 г.)

Критерий	Градации	Сочетания
Возраст	До 16 лет — А1 До 10 лет — А1а От 10 до 17 лет — А1б 17–40 лет — А2 Старше 40 лет — А3	G0 — нет нарушений роста G1 — есть нарушения роста
Локализация	Терминальный илеит — L1 Изолированный колит — L2 Тонкая и толстая кишки — L3 Верхние отделы — L4 L4a — поражение выше связки Трейца L4b — поражение ниже связки Трейца, но выше дистальной трети подвздошной кишки — р — перианальные изменения — р	L1 + L4 L2 + L4 L3 + L4 L4ab
Форма	Нестенозирующая и непенетрирующая — В1 Стенозирующая — В2 Пенетрирующая — В3	В2В3 — сочетание стеноза и пенетрации Сочетание с перианальным поражением В1р, В2р, В3р

Классификация ЯК (Париж, 2010 г.) предусматривает установление диагноза «фенотипический педиатрический язвенный колит» и его подразделение прежде всего по протяженности:

- E1 — дистальный (проктосигмоидит);
- E2 — левосторонний (до селезеночного угла);
- E3 — распространенный или субтотальный (до печеночного угла);
- E4 — распространенный или тотальный (вся толстая кишка).

Возможно ретроградное поражение дистального участка подвздошной кишки, которое обычно уступает по активности поражению толстой кишки.

Porto-критерии (2014 г.) не внесли существенных изменений в классификации ЯК и БК. Дополнительно может быть отмечено ХВЗК с очень ранним началом (до 6 лет) или младенческий вариант ХВЗК (до 2 лет).

**Клинические проявления.** Несмотря на то что клинические проявления ЯК и БК имеют многие сходные черты, существует ряд критериев дифференциальной диагностики этих заболеваний. Различия в локализации патологического процесса представлены на рис. 1.

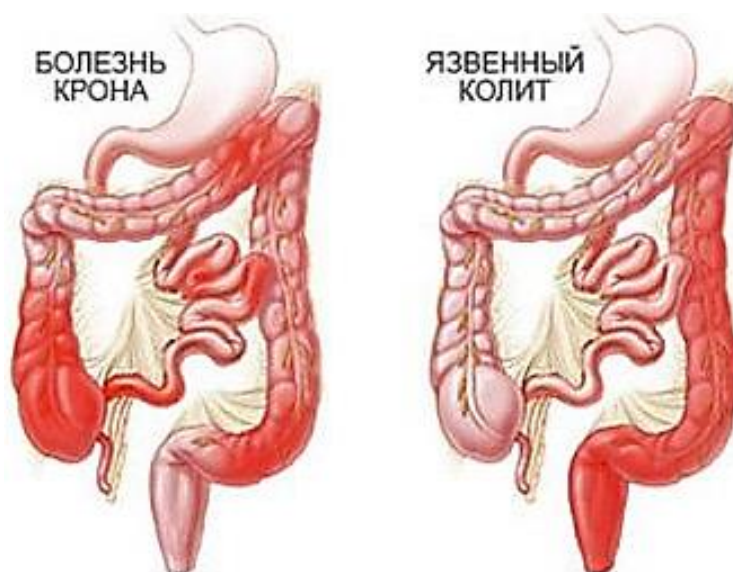


Рис. 1. Локализация поражений при ЯК и БК

Характеристика основных клинических проявлений ХВЗК и особенности эндоскопических и морфологических изменений при ЯК и БК представлены в табл. 2, 3 и 4.

Таблица 2

**Дифференциальная диагностика язвенного колита и болезни Крона**

Клинические показатели	Язвенный колит	Болезнь Крона
Кровь в кале	Часто	Нечасто
Выделение слизи и гноя	Часто	Редко
Поражение тонкого кишечника	Нет (исключая катаральный илеит)	Да
Поражение верхних отделов пищеварительного тракта	Нет	Да
Пальпация образования в брюшной полости	Редко	Иногда в правом нижнем квадранте
Экстраинтестинальные проявления	Часто	Часто
Обструкция тонкой кишки	Редко	Часто
Обструкция толстой кишки	Редко	Часто
Фистулы и перианальные поражения	Нет	Часто

Клинические показатели	Язвенный колит	Болезнь Крона
<b>Биохимические показатели</b>		
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела	Часто	Нечасто
Антитела к сахаромецетам <i>serevisiae</i>	Редко	Часто
<b>Патоморфология</b>		
Трансмуральное воспаление	Нет	Да
Деструкция крипт и крипт-абсцессы	Да	Нет
Гранулемы	Нет	Да (25–40 %)
Физзуры и прерывистость повреждений	Редко	Часто

Таблица 3

**Эндоскопические критерии дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона**

Признак	Язвенный колит	Болезнь Крона
Распространенность поражения	Распространенное, непрерывное, поражена вся окружность кишки	Ограниченное, сегментарное, очаговое
Вовлечение дистального отдела толстой кишки	Всегда	Менее 40 %
Поражение подвздошной кишки	Редко	50–70 %
Серозная оболочка	Не поражена	Фиброзно утолщена
Переход процесса на брыжейку	Не бывает	Возможен
Стриктуры кишки	Не характерны	Характерны
Слизистая оболочка толстой кишки	Гиперемирована, бугриста	Ярко диффузно гиперемирована, отечна
Язвы	Поверхностные, неправильной формы, могут сливаться	Афтозные, глубокие, продольные в сочетании с поперечными фиссурами
Контактная кровоточивость	Специфична	Неспецифична
Псевдополипы	Типичны	Нетипичны
Толщина стенок	Немного утолщены	Резко утолщены
Спонтанные свищи	Нетипичны	Часто
Анальные фистулы и трещины	Редко	Часто
Малигнизация	Вероятна	Не характерна

Таблица 4

**Гистологические дифференциально-диагностические признаки язвенного колита и болезни Крона**

Признак	Язвенный колит	Болезнь Крона
Воспаление затрагивает	Только слизистую оболочку	Все слои



Признак	Язвенный колит	Болезнь Крона
Подслизистый слой	Поверхностный фиброз, васкуляризация	Глубокий фиброз
Лимфоидная гиперплазия, гистиоцитарная инфильтрация	Слизистой оболочки	Всех слоев
Эпителиоидно-клеточные гранулемы	Нет	Есть в 75 %
Фиссуры	Нет	Есть, трансмуральные
Криптогенные абсцессы	Есть	Редко
Псевдололипы	Часто	Редко
Изменения сосудов	Васкулит	Лимфангит, лимфостаз, облитерация артериол
Регионарные лимфоузлы	Реактивная гиперплазия	Гранулемы в 50 %

**Клиника.** ЯК встречается с одинаковой частотой в любом возрасте. В детском возрасте возможно как острое, так и подострое течение заболевания. При подостром течении для дебюта болезни характерно появление неустойчивого стула с примесью крови, выраженность клинических проявлений иногда нарастает в течение нескольких месяцев, постепенно может нарастать дефицит массы тела. Боли в животе отмечают около 60 % детей, тенезмы и ночной стул — 15 %, анемия — 15 %. Лабораторная активность может не иметь четкой корреляции с активностью процесса, однако у половины пациентов имеет место лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышенный СРБ.

При остром течении возможно дизентериеподобное начало с быстрым развитием интоксикации и диареи слизисто-кровянистого характера, стул до 10–30 раз в день, характерен ночной стул. Практически у всех детей отмечается приступообразная боль в животе, более чем у половины — тенезмы. Характерны жалобы на слабость, снижение аппетита, может быть повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Бывает потеря массы тела и развитие ее дефицита до 2–3 степени. В анализах крови отмечается ускорение СОЭ, нейтрофильный (палочкоядерный) сдвиг лейкоцитарной формулы, снижение уровня гемоглобина и тромбоцитоз, диспротеинемия с увеличением  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов, повышение СРБ.

При ЯК возможны общие и местные осложнения. **Местные осложнения:** кишечное кровотечение, перфорация кишки с исходом в перитонит, токсическая дилатация толстой кишки, стриктура толстой кишки, параректальные свищи, аноректальные осложнения (слабость сфинктеров, энкопрез, анальные трещины, кондиломы, парапроктит) и др. **Общие осложнения:** поражение суставов, кожи, почек, печени, нарушения со стороны периферической и центральной нервной системы и др.

На фоне гастроинтестинальных симптомов могут присутствовать экстраинтестинальные проявления, которые при ЯК чаще включают:

– поражение суставов — артрит коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных, а также аксиальный артрит, ассоциированный с HLA-B27 анкилозирующим спондилитом;

– поражение печени. Неспецифическое повышение уровня аланинаминотрансферазы наблюдается часто при ХВЗК. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ), прогрессирующее воспаление и фиброз желчных протоков наблюдается у 3–5 % пациентов при тяжелом ЯК;

– поражение кожи. Узловатая эритема — наиболее частый дерматит, ассоциированный с ЯК у детей, реже наблюдается гангренозная пиодермия;

– нарушение роста — задержка роста у детей с ЯК наблюдается чаще, чем у пациентов с БК — в 10–15 % случаев.

Для объективной оценки состояния пациента и активности заболевания, а также ответа на лечение Европейская организация по изучению БК и ЯК (ЕССО) и ESPGHAN рекомендуют использовать Педиатрический индекс активности ЯК (PUCAI) (табл. 5). Оценка PUCAI проводится при каждом посещении врача, снижение индекса свидетельствует об эффективности лечения, а повышение более чем на 10 пунктов является показанием для пересмотра терапии.

Таблица 5

Педиатрический индекс активности ЯК (Turner, Detal., 2007 г.)

Показатель	Варианты	Баллы
Абдоминальная боль	Нет	0
	Незначительная	5
	Значительная	10
Ректальное кровотечение	Нет	0
	Малое количество, менее чем в 50 % дефекаций	10
	Малое количество, но в большинстве дефекаций	20
	Большое количество, более 50 % стула	30
Консистенция стула	Оформленный	0
	Частично оформленный (кашицеобразный)	5
	Жидкий	10
Количество дефекаций в сутки	1–2	0
	3–5	5
	6–8	10
	> 8	15
Дефекация в ночное время	Нет	0
	Да	10
Уровень активности	Нет ограничения	0
	Незначительное ограничение	5
	Резкое ограничение	10
Сумма баллов	От 0 до 85. Пациенты, набравшие количество баллов от 10 до 34, имеют легкую болезнь, с 35 до 64 — среднюю, выше 65 баллов — тяжелую	

В соответствии с последними рекомендациями ESPGHAN и ECCO «Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care — An Evidence-based Guideline» (2018 г.), вторым компонентом оценки активности процесса может быть количественное определение уровня кальпротектина в кале. Контроль за уровнем кальпротектина в динамике наблюдения позволяет своевременно пересматривать лечение заболевания и может быть показанием для внепланового эндоскопического обследования (при его существенном повышении).

**Диагностика язвенного колита.** Диагноз детского ЯК должен базироваться на сочетании анамнеза, осмотра и илеоколоноскопии с множественной биопсией и гистологическим исследованием биоптатов, которое выполняется совместно с гастроэнтерологами и педиатрами. Во всех случаях рекомендуется верхняя эндоскопия для исключения БК.

Начальные лабораторные исследования должны включать:

- общий анализ крови, мочи;
- копрограмму;
- определение общего белка, белковых фракций, альбумина, печеночных ферментов, уровень сывороточного железа, ферритина и СРБ.

У детей младше 2 лет необходимо дополнительное иммунологическое исследование и тесты на аллергию для исключения колита, обусловленного первичным иммунодефицитом или аллергическими состояниями.

Опорные лабораторные признаки включают анемию, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, палочкоядерный сдвиг формулы и гипоальбуминемию.

Основой диагноза является выполнение полной илеоколоноскопии и ФГДС с множественной биопсией. У пациентов с острым тяжелым колитом может применяться диагностическая сигмоскопия как изначальный тест для исследования, но последующая более высокая колоноскопия должна быть обязательно проведена. Поражение толстой кишки у детей младшего возраста (особенно моложе 1 года) может отражать аллергический колит или иммунодефицит в равной степени. Перед подтверждением диагноза при раннем начале ХВЗК должны быть также исключены классические и парциальные иммунодефициты (табл. 6).

*Таблица 6*

**Основные дифференциальные диагнозы педиатрического язвенного колита (D. Turner et al., 2012 г.)**

<b>Дифференциальный диагноз</b>	<b>Клинические данные</b>	<b>Исследования</b>
Инфекционные колиты (часто)	Острое начало, часто с лихорадкой, иногда — с рвотой. Редко длится более 3 недель	Микробиологическое исследование кала, включая <i>C. difficile</i> и паразитов, туберкулез и иерсиниоз, если показано

<b>Дифференциальный диагноз</b>	<b>Клинические данные</b>	<b>Исследования</b>
Аллергический колит (часто в раннем возрасте)	Кожные проявления, аллергия к белку коровьего молока в анамнезе, семейный анамнез отягощен по атопии	Общий и специфические IgE, кожные пробы, биопсия толстой кишки (эозинофильная инфильтрация, лимфонодулярная гиперплазия), эффект от элиминации предполагаемого аллергена
Васкулиты (редко)	Ассоциированы с внекишечным воспалением (кожа, суставы, глаза)	HLA-B5, кожная биопсия, серологические маркеры
Иммунодефицит (редко)	Начало колита в первые месяцы жизни, часто с перианальным поражением, кожным фолликулитом или экземой, другие грибковые или бактериальные инфекции	Консультация иммунолога в каждом случае раннего начала колита IL-10 генотипирование и (или) функциональные тесты, NBT-тест или генетическое тестирование — для исключения хронической гранулематозной болезни или общего переменного иммунодефицита

Эндоскопическое исследование рекомендуется проводить при установлении диагноза и существенном изменении терапии, а также когда клинические признаки непонятны. Колоноскопия у детей не рекомендуется в качестве рутинного обследования в момент нетяжелого обострения и в течение ремиссии с позиций своевременного выявления онкологии при давности заболевания до 8 лет.

Фекальные воспалительные маркеры, такие как кальпротектин или лактоферрин, эффективны для дифдиагностики колита и невоспалительной диареи, однако в подавляющем большинстве случаев у пациентов с ЯК присутствует кровавая диарея, которая является индикатором воспаления толстой кишки. Следовательно, фекальные маркеры в начале заболевания не всегда необходимы, но их определение может быть полезно как дополнительный тест для контроля за эффективностью лечения.

Серологические маркеры (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к сахаромикетам *cerevisiae*) могут быть полезными для дифдиагностики ЯК от БК; диагноз ЯК должен быть пересмотрен в случаях с позитивными *anti-saccharomyces cerevisiae* антителами.

Иммунологические тесты для типирования и для детей до 2 лет включают фенотипирование лимфоцитов (Т, В, NK, NK-Tcells) и определение уровня иммуноглобулинов. Аллерготесты у младенцев основаны в основном на пищевой непереносимости. Исследование на IL-10 должно быть показано для младенцев до 1 года и может быть основано на функциональных или генетических анализах.

У детей с ЯК показано проведение УЗИ органов брюшной полости для контроля за состоянием печени, желчного пузыря, поджелудочной железы как при установлении диагноза, так и на фоне проводимой терапии. Особое место занимает УЗИ толстого кишечника, которое зачастую дает ориентиры при решении вопроса о необходимости колоноскопии, может дать информацию о протяженности процесса, если из-за тяжести состояния выполнена ректоскопия, помогает отслеживать динамику процесса на фоне терапии индукции и поддержания ремиссии.

**Лечение язвенного колита.** Стартовая терапия ЯК определяется степенью вовлечения кишечника в патологический процесс и его активностью в данный момент на основании определения педиатрического индекса активности (PUCAI) (табл. 6). Педиатрический индекс активности ЯК определяется подсчетом данных об активности болезни и не включает эндоскопию или лабораторные маркеры и может легко выполняться ежедневно. В целом, PUCAI < 10 указывает на ремиссию, 10–34 — легкую активность болезни, 35–64 — среднюю, > 65 баллов — тяжелую. Клинически достоверный ответ на лечение устанавливается при снижении PUCAI на 20 баллов.

В соответствии с объединенным ECCO и ESPGHAN, основанным на доказательствах Консенсусами и Рекомендациями по ведению педиатрического ЯК (2012 г., 2018 г.), стратегия терапии, направленной на индукцию ремиссии ЯК у детей, представлена в прил. 5.

В процессе терапии индукции ремиссии и в дальнейшем при терапии поддержания ремиссии необходимо периодически определять общий анализ крови, альбумин, ферменты печени, и воспалительные маркеры. Уровни кальпротектина > 100–150 мг/г указывают на воспаление СО толстой кишки.

**Клиника.** Большинство детей с БК — это подростки, средний возраст которых составляет 12 лет, хотя заболевание может возникнуть в любом возрасте. Классическая триада симптомов: боли в животе, диарея и потеря массы тела — выявляются в момент установления диагноза. Обычно БК развивается более медленно, чем ЯК, поэтому сначала могут появиться неспецифические признаки: утомляемость, вялость, бледность, потеря массы, задержка физического развития, анемия с выраженным снижением уровня сывороточного железа, необъяснимая лихорадка.

Болевые ощущения наблюдаются у 80 % пациентов и обычно локализируются в околопупочной или подвздошных областях в зависимости от локализации процесса. Параумбиликальные боли предполагают тонкокишечную локализацию воспаления. Они, как правило, схваткообразные и усиливаются после приема пищи. Иногда начальные проявления БК имитируют острый аппендицит. До 20 % детей могут иметь инфильтрат в правой подвздошной области. Левосторонняя локализация болевых

ощущений наблюдается реже, ослабление болей после дефекации соответствует поражению толстой кишки.

Большинство пациентов ( $\frac{2}{3}$ ) имеют диарею различной тяжести как в дневные, так и в ночные часы. В редких случаях могут наблюдаться запоры. Императивные позывы и тенезмы не характерны. Выделение крови отсутствует или носит непостоянный характер, в отличие от ЯК. Профузное кровотечение, требующее для его остановки заместительных трансфузий или операции, наблюдается редко.

Системные проявления БК наблюдаются у 70 % детей. Наиболее часто отмечается задержка роста и полового развития. У 25 % детей рост ниже 3 центилей от их возрастной нормы, 50 % детей истощены. Эти изменения носят вторичный характер и связаны с анорексией, потерей белков, электролитов кишечником, реже — с мальабсорбцией.

Синдром мальабсорбции является ведущим при обширном распространении патологического процесса в тонкой кишке. Симптомы белково-энергетической недостаточности, имеющие место у большинства этих пациентов, отражают как тяжесть, так и длительность процесса.

При толстокишечной локализации диарея встречается чаще, чем при тонкокишечной форме, характерен кашицеобразный, жидкий стул до 10 раз в сутки (кровянистый стул при поражении нисходящей и сигмовидной кишок). Тенезмы не характерны.

Отсутствие аппетита, обусловленное БК, может быть столь значительным, что возникает предположение о нервной анорексии, особенно при выраженной потере массы тела.

У ряда пациентов наиболее серьезной жалобой, а иногда и первым признаком болезни, могут быть перианальные проявления, которые характеризуются отеком складок кожи вокруг сфинктера с трещинами и изъязвлениями самого сфинктера, образованием свищей, проникающих в брюшную полость, во влагалище или мочевого пузыря и развитием параректальных абсцессов. Перианальные проявления могут быть первым симптомом болезни.

Для оценки индивидуальной активности и динамики заболевания целесообразно использовать балльную оценку симптомов, последний из рекомендуемых индексов — Pediatrics Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) — представлен в табл. 7. При расчете учитываются только клинические (но не эндоскопические) критерии.

Таблица 7

#### Педиатрический индекс активности болезни Крона PCDAI

Критерии	Варианты	Баллы
Боли в животе	Нет	0
	Малой интенсивности	5
	Сильной интенсивности	10

<b>Критерии</b>	<b>Варианты</b>	<b>Баллы</b>
Стул, частота, консистенция	0–1 раз в день, жидкий без примесей крови	0
	2–5 раз в день, с небольшой примесью крови	5
	Более 6 раз в день	10
Самочувствие, активность	Нет ограничения активности	0
	Умеренное ограничение активности	5
	Значительное ограничение активности	10
Масса тела	Нет снижения массы тела	0
	Снижение массы тела на 1–9 %	5
	Снижение массы тела более 10 %	10
Рост	Ниже одного центиля	0
	От 1–2 центилей	5
	Ниже двух центилей	10
Болезненность в животе	Нет болезненности	0
	Болезненность, отмечается уплотнение	5
	Выраженная болезненность	10
Параректальные проявления	Нет	0
	Активная фистула, болезненность, абсцесс	10
Внекишечные проявления	Нет	0
	Одно	5
	Более двух	10
Гематокрит (Ht) до 10 лет	> 33	0
	28–32	2,5
	< 28	5
Ht (девочки 11–19 лет)	> 34	0
	29–34	2,5
	< 29	5
Ht (мальчики 11–14 лет)	> 35	0
	30–34	2,5
	< 30	5
Ht (мальчики 15–19 лет)	> 37	0
	32–36	2,5
	30–32	5
СОЭ	< 20	0
	20–50	2,5
	> 50	5
Альбумин (g/dl)	> 3,5	0
	3,1–3,4	5
	< 3,0	10
<b>Интерпретация PCDAI</b>	< 10 баллов — отсутствие активности или ремиссия БК; 11–30 — легкая или среднетяжелая форма; 30–100 — тяжелая форма	
<b>Клинический ответ на лечение</b>	Снижение индекса на 15 баллов и более, суммарный индекс менее 30 баллов	
<b>Утрата ответа на лечение</b>	Увеличение индекса на 15 баллов или PCDAI более 30 баллов	

По течению БК и характеру осложнений выделяют стриктурирующую, свищевую и воспалительную формы заболевания.

Для *стриктурирующей формы* характерна обструкция — важный признак естественного течения БК. На ранних этапах к преходящим явлениям кишечной непроходимости приводят отек кишечной стенки и спазм, в более поздних — рубцовое сужение и обтурация суженного сегмента непереваренной пищей.

*Свищевая форма* отличается особенной тяжестью. Свищи и абсцессы возникают уже в первые годы заболевания и служат частой причиной хирургического лечения. Свищи могут быть бессимптомными, они разнообразны и изредка заканчиваются слепо с формированием внутрибрюшных абсцессов, которые иногда обнаруживаются случайно при рентгенологическом исследовании с барием. Зона поражения в толстой кишке чревата образованием свищей с желудком, двенадцатиперстной кишкой, мочевым пузырем или влагалищем. Хотя перфорация при БК носит «прикрытый» характер, у 1–2 % пациентов она может быть в свободную брюшную полость с развитием разлитого перитонита. У некоторых больных ректальные свищи вместе с упорными трещинами в области анального прохода и околопрямокишечными абсцессами могут быть первыми проявлениями болезни.

Внекишечные проявления БК включают:

- поражение глаз (кератит, увеит, конъюнктивит, эписклерит);
- изменения слизистой оболочки рта (афтозный стоматит);
- поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия);
- суставные проявления (артралгии, артрит, анкилозирующий спондилоартрит).

Артриты напоминают по клинике ревматоидный, с характерными симптомами симметричного поражения суставов и утренней скованностью. Реже наблюдаются обструктивный гидронефроз, нефролитиаз, склерозирующий холангит, реактивный гепатит.

**Диагностика болезни Крона.** Диагноз БК основывается на клинических данных и данных обязательных обследований, включающих лабораторное, рентгенологическое, эндоскопическое и гистологическое исследования.

В ОАК обращают внимание на количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу, гематокрит, гемоглобин, СОЭ. В биохимическом анализе крови оценивают уровень ферментов печени (АлАт, АсАт, ГГТП, ЩФ), билирубин, амилазу, общий белок и его фракции, фибриноген, протромбин, СРБ, уровень сывороточного железа, ферритина. Интерпретация основных изменений представлена в табл. 8.



## Интерпретация основных показателей в анализах крови

Показатель	Изменение	Интерпретация	ЯК	БК
Гемоглобин, эритроциты	Снижение	Анемия в результате кровопотери, хронического воспаления, нарушения всасывания железа, В <sub>12</sub> , фолатов	++	+++
Тромбоциты	Повышение, нехарактерно для инфекционных гемоколитов	Неспецифический показатель активности воспаления	+++	+
Лейкоциты	Повышение, нейтрофильный сдвиг влево	Показатель воспаления на слое инфекции	++, п/яд. сдвиг	+
СОЭ	Повышение	Показатель активности, повышается не у всех	+	+
СРБ	Повышение	Показатель активности	+	++
Общий белок, альбумины	Снижение	Потеря белка при активном воспалении в кишечнике, недостаточный синтез в печени	+	++
$\alpha_2$ - и $\gamma$ -глобулины	Повышение	Показатель активности	++	+++
Уровень сывороточного железа	Снижение	Латентный (или явный при анемии) дефицит железа	++	+++
Ферритин	Может быть повышен при активности	Острофазный белок	+	+
АлАт, АсАт	Повышение	Признаки цитолиза	Признаки первичного склерозирующего холангита или аутоиммунного гепатита	
ЩФ, ГГТП, билирубин	Повышение	Признаки холестаза	ПСХ	
$\alpha$ -амилаза	Повышение	Реактивный панкреатит	Осложнение терапии	
Фибриноген	Повышение	Показатель активности	+	++
Протромбин	Снижение	Недостаточный синтез белка в печени	+	+

**Эндоскопия.** Илеоколоноскопия с проведением множественной биопсии при подозрении на БК в большинстве случаев позволяет установить правильный диагноз, поскольку при этом заболевании имеет место высокая вероятность поражения терминального отдела подвздошной кишки и вовлечения в патологический процесс прямой кишки. Эндоскопические данные включают пятнистую гиперемию, эрозии, диффузно

утолщенные складки с зернистостью, афтами и продольными язвами. Следует обратить внимание на частое обнаружение у детей лимфоидной гиперплазии терминального отдела подвздошной кишки как варианта нормы. В связи с тем, что при БК часто глубокие слои кишечной стенки поражаются сильнее, изменения СО, выявленные при эндоскопии, могут быть лишь верхушкой айсберга. ФЭГДС обязательна при подозрении на ХВЗК, в особенности на БК, поскольку у 80 % пациентов имеются те или иные признаки повреждения пищевода, желудка и ДПК в виде мелких эрозий и даже язв. Поскольку при БК возможно изолированное поражение тонкой кишки, при подозрении на таковое показано проведение энтероскопии или видеокапсульной эндоскопии. У каждого из методов имеются свои достоинства и недостатки: при энтероскопии возникают трудности осмотра всей тонкой кишки, требуется длительный наркоз, но можно взять биопсию; при видеокапсульной эндоскопии, позволяющей достаточно малоинвазивным способом осмотреть всю тонкую кишку, не имеется возможности для биопсии.

**Рентгенологическое исследование.** Обзорный снимок брюшной полости делают пациентам с тяжелыми формами БК и ЯК для исключения осложнений: перфораций, токсического мегаколона, кишечной непроходимости. Рентгеноконтрастное исследование (пассаж бария и ирригография) позволяют установить локализацию, характер и тяжесть поражения, наличие подслизистого отека, псевдодивертикулов и свищей. Отек СО выглядит как расширение и сглаженность клапанных образований в кишке. Афтозные язвы определяются как мелкие вкрапления задерживающегося бария, окруженные венчиком отечной слизистой. Т. к. изъязвления прогрессируют, они могут сливаться с образованием обширных обнаженных участков слизистой, имеющих вид булыжной мостовой. Воспаление в исходе ведет к фиброзу и характерному симптому шнура. Ложная мешотчатость появляется в результате асимметричного укорочения кишечника, что характерно для брыжеечного края тонкой кишки. Свищи исходят из трансмуральных язв, проходя через всю толщу кишки и проникая в прилежащие структуры. Это могут быть простые изолированные ходы или звездчатый комплекс, распространяющийся в различных направлениях. При рентгенологическом исследовании выявляется сегментарность поражения тонкой и толстой кишки, чередование пораженных и непораженных сегментов.

**Компьютерная томография.** КТ наиболее информативна для диагностики поражения тонкой кишки, внекишечных процессов и осложнений, таких как абсцессы, флегмоны, увеличение лимфатических узлов, перфорации, свищи, стенозы. Она обязательна при остро возникших болях в животе, подозрении на осложнения. Для улучшения визуализации пациент должен принять перед исследованием от 1,3 до 2 литров жидкости (маннитол,

полиэтиленгликоль) или разведенную в очень низкой концентрации бариевую взвесь. Дополнительно проводят внутривенное контрастирование.

**Магнитно-резонансная томография** предпочтительна в детском возрасте, поскольку при почти равной информативности не дает лучевой нагрузки. Для адекватной визуализации при проведении МР-энтерографии необходимо заполнить кишечник жидкостью — за 1 час до исследования нужно выпить около 2 литров воды с 25 г разведенного в ней маннитола или 2,5 литра раствора полиэтиленгликоля.

**УЗИ брюшной полости** позволяет выявить наличие конгломератов в брюшной полости (спаечный процесс, межкишечные абсцессы) и уточнить толщину стенки толстой кишки при БК. Классическим УЗ-признаком воспалительных изменений в стенке кишечника, выявляемым при поперечном сечении, служит обнаружение конфигурации в виде кольца — так называемый симптом мишени. В продольном сечении наблюдается протяженное анэхогенное утолщение стенки кишки.

**Данные лабораторных исследований.** В анализе крови могут быть выявлены анемия, обусловленная дефицитом железа и фолиевой кислоты, тромбоцитоз, повышение СОЭ и белки острой фазы воспаления — СРБ, альфа-1-кислый гликопротеин, альфа-1-антитрипсин. При длительно текущем заболевании из-за потери белка и мальабсорбции развиваются гипоальбуминемия, дефицит витаминов, электролитов и микроэлементов.

В процессе диагностики заболевания имеет значение определение уровня антител к сахаромицетам *cerevisiae* (ASCA). Методом контроля полной ремиссии БК у детей может быть определение уровня кальпротектина в кале.

**Лечение болезни Крона.** Стратегия терапии индукции и поддержания ремиссии БК у детей, согласно Консенсусному руководству ЕССО и ESPGHAN по лечению БК у детей (2014 г.) представлена на рис. 2.

Для детей и подростков, продолжающих расти, терапией первого ряда для индукции ремиссии является полное энтеральное питание по причине его отличного профиля безопасности и эффективности. У большинства пациентов с БК, возникшей в детском возрасте, для поддержания ремиссии требуется применение иммуносупрессоров.

**Цели лечения болезни Крона у детей.** Традиционно к задачам лечения БК у детей относят облегчение симптомов, нормализацию линейного роста и улучшение качества жизни при минимальной токсичности лекарственных препаратов. Представление о том, что достижение заживления СО может потенциально изменять естественное течение заболевания и приводить к снижению потребности в выполнении хирургических вмешательств, делает достижение глубокой ремиссии (подразумевается заживление слизистой) желаемой целью лечения. Раннее начало применения биологических препаратов и иммуносупрессоров приводит к увеличению

частоты заживления СО и достижения клинической ремиссии у взрослых пациентов, также были получены первые доказательства эффективности данного метода у пациентов детского возраста, страдающих БК.



Рис. 2. Лечение болезни Крона

## ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ КИШЕЧНИКА

Недостаточная изученность этиологической структуры и факторов риска развития ХВЗК — основная причина, из-за которой неспецифические колиты занимают особую позицию в структуре заболеваемости детского возраста.

ХВЗК описываются как сложные многофакторные заболевания, при которых сочетание эффектов генетических изменений хозяина, аберрантного иммунного ответа, факторов окружающей среды и микробиома влияют на начало и прогрессирование заболевания. В настоящее время ХВЗК рассматриваются как состояния, возникшие вследствие нарушения взаимодействий между иммунной системой и микробиотой кишечника в результате несоответствующей воспалительной реакции и несбалансированного взаимодействия между просветом кишечника и иммунной системой СО ЖКТ.

Пищеварительный тракт является крупнейшим лимфоидным органом в организме человека и содержит множество различных типов клеток, включая энтероциты, бокаловидные клетки, энтероэндокринные клетки, клетки Панета, а также Т- и В-клетки, макрофаги, дендритные клетки и врожденные лимфоидные клетки. Несмотря на то что эти клетки постоянно сталкиваются с антигенами, в первую очередь в форме пищи и бактерий, иммунные реакции в кишечнике жестко регулируются для поддержания гомеостаза. Иммунные изменения, обнаруживаемые при воспалительных заболеваниях кишечника у детей, рассматривают как фактор, во многом определяющий течение заболевания, способствующий поддержанию воспалительного процесса и снижающий эффективность репаративных процессов. Изучение последствий генетических aberrаций у пациентов с моногенными дефектами, вызывающими ХВЗК, позволяет точно проанализировать взаимосвязь «генотип – фенотип». Таким образом, выявление моногенных дефектов, лежащих в основе ХВЗК, позволяет не только пациентам поставить генетический диагноз, но и дать неоценимую информацию о том, как работает иммунная система. Здесь мы рассмотрим генетические дефекты, лежащие в основе ПИД и фенотипически проявляющиеся колитами.

Крупномасштабные полногеномные ассоциативные исследования выявили ряд однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с ХВЗК, и ежегодные исследования выявляют дополнительные локусы, влияющие на риск развития ХВЗК, хронических колитов. Фенотипически, как ХВЗК, также могут проявляться и моногенные болезни, часто следуя менделевским способам наследования. Можно предположить, что многофакторные (полигенные) и моногенные ХВЗК возникают в результате спектра различных патогенных генетических поражений, которые влияют на общие ключевые пути развития ХВЗК. Полигенные многофакторные ХВЗК могут представлять собой сложные заболевания, объединяющие эффекты генетической предрасположенности хозяина и триггеров окружающей среды.

Существует классификация ХВЗК у детей в зависимости от возраста, в котором возможен дебют заболевания (табл. 9).

Таблица 9

#### Подгруппы детской ХВЗК

Подгруппы	Возраст начала
ХВЗК новорожденных Neonatal IBD	< 28 дней
ХВЗК с началом в младенчестве Ю-IBD (infantile-onset IBD)	< 2 лет
ХВЗК с очень ранним началом ВЕО-IBD (very early-onset IBD)	< 6 лет
ХВЗК с ранним началом ЕО-IBD (early-onset infantile)	< 10 лет
ХВЗК с началом у детей	< 17 лет

Выделение возрастных подгрупп пациентов с ХВЗК крайне важно. Так, большинство моногенных расстройств могут проявляться в возрасте до 6 лет и даже до 1 года. Примерно пятая часть детей с ХВЗК в возрасте до 6 лет и  $\frac{1}{3}$  детей с ХВЗК в возрасте до 3 лет относятся к группе неклассифицированных ХВЗК (или неопределенный колит), что отражает отсутствие усовершенствованного инструмента фенотипирования пациентов этих подгрупп ХВЗК. Например, аберрации гена XIAP (X-связанный ингибитор апоптоза), хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) или другие дефекты нейтрофилов стартуют в возрасте от 2 до 6 лет, а с 7-летнего возраста наблюдается значительный рост количества пациентов, у которых диагностируется полигенное ХВЗК. Это приводит к относительному увеличению моногенных ХВЗК в возрастной группе с дебютом заболевания до 6 лет. Генетические аберрации могут играть важную роль в развитии ХВЗК, особенно у маленьких детей. ХВЗК с очень ранним началом и ХВЗК у детей раннего возраста, отличаются по многим аспектам, включая подтипы заболевания, локализацию поражений, поведение при заболевании и генетически обусловленные риски. Частота неклассифицированных ХВЗК составляет 7 % при ХВЗК с очень ранним началом по сравнению с 2 % при раннем начале. Более того, у 25 % детей с ХВЗК с очень ранним началом, изначально диагностированных как ЯК или неклассифицированное ХВЗК, диагноз был со временем переклассифицирован. Пациенты с очень ранним началом ХВЗК обычно имеют тяжелое течение болезни, проявляющееся выраженными болями в животе и часто диареей с примесью крови и слизи. Большинство этих пациентов получают иммуносупрессивное лечение, некоторым требуется хирургическое вмешательство во время болезни. Моногенное ХВЗК обычно имеет рефрактерное течение, поэтому пациенту может потребоваться раннее лечение биологическими препаратами или нетрадиционный подход, такой как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Это чаще пациенты, не отвечающие на традиционное лечение, с высокой смертностью и с повышенной предрасположенностью к злокачественным новообразованиям. Пациенты с дефектами передачи сигналов IL-10, дефицитом IPeX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome), WAS (Wiskott–Aldrich syndrome) и XIAP могут быть кандидатами на ТГСК. Очень важно определить генетическую основу заболевания для каждого пациента перед выбором терапии. Моногенное ХВЗК у пациентов с очень ранним началом ХВЗК отличается от ХВЗК с ранним началом, от ХВЗК у детей и от ХВЗК у взрослых. Моногенные с очень ранним началом ХВЗК имеют высокие показатели заболеваемости и смертности, и для них могут потребоваться другие стратегии лечения. Более того, моногенное ХВЗК с очень ранним началом может быть принципиально отличным от немонагенных форм ХВЗК с очень ранним началом. Важно

отметить, что основным фактором, определяющим индивидуальный прогноз, является конкретная мутация гена, вызывающего заболевание. Когда мы подозреваем моногенное ХВЗК, наиболее важным клиническим признаком является ранний возраст начала болезни. Кроме того, отсутствие эффекта от традиционной терапии, отягощенный семейный анамнез по ХВЗК, аутоиммунитет, рецидивирующие инфекции, перианальное заболевание, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, кишечная непроходимость, поражения кожи и опухоли могут быть признаками моногенного ХВЗК.

Пациенты с очень ранним началом ХВЗК могут быть носителями широкого спектра генетических aberrаций. Дети старшего возраста и взрослые имеют похожие полигенные формы ХВЗК. В отличие от ХВЗК у взрослых ХВЗК с очень ранним началом, является редким заболеванием, при котором мутации в причинных генах могут быть унаследованы по менделевским способам наследования. Спектр различных иммунопатологических процессов может лежать в основе воспаления ЖКТ и указывать на то, что ЖКТ является исключительно чувствительным участком для иммунных нарушений. Есть неоспоримые доказательства связи первичных иммунодефицитных состояний у пациентов с ХВЗК. ПИД могут проявляться с фенотипом, подобным ХВЗК, иногда как начальное проявление болезни. Локусы ХВЗК также значительно обогащены генами, участвующими в ПИД, которые характеризуются дисфункциональной иммунной системой, приводящей к тяжелым инфекциям. Гены, участвующие в этом процессе, коррелируют со сниженными уровнями циркулирующих Т-клеток или их определенных подмножеств, таких как Th17 (клетки памяти, или Т-регуляторные клетки). Поиск менделевских причин ХВЗК вероятно наиболее полезен, когда заболевание включает внекишечные аутоиммунные проявления и/или гистопатологию кишечника, нетипичную для ХВЗК. В случаях с очень ранним началом ХВЗК, проявляющихся энтероколитом, мы также должны проводить дифференциальную диагностику с гастроинтестинальными проявлениями аллергии на БКМ, эозинофильными гастроэнтеритами, инфекционными гемоколитами и ПИД с воспалением кишечника.

Секвенирование следующего поколения может стать важным диагностическим инструментом у детей с подозрением на генетические дефекты, особенно у детей с очень ранним началом ХВЗК и тяжелыми фенотипами заболевания. Секвенирование полного генома может использоваться для анализа пациентов с подозрением на моногенное ХВЗК, несмотря на некоторые ограничения. Альтернативным вариантом для диагностики моногенного ХВЗК может быть целевое секвенирование нескольких генов-кандидатов.

*ПИД*, также называемые *врожденными нарушениями иммунитета*, представляют собой гетерогенную группу тяжелых генетически детерми-

нированных заболеваний, вызванных необратимым нарушением того или иного звена иммунной системы.

Проявляются ПИД повышенной восприимчивостью к инфекциям, аутовоспалительным заболеваниям, аллергии и/или развитию злокачественных опухолей.

В классификации врожденных ошибок иммунитета / ПИД, составленной Комитетом экспертов Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS), описаны клинические и лабораторные особенности 404 иммунологических заболеваний и 430 известных генетических дефектов, связанных с моногенными, менделевскими формами. Т. к. существует фенотипическая и клиническая гетерогенность в группах пациентов с мутациями в одном и том же гене, каждое расстройство в классификации перечислено только один раз, хотя отдельные расстройства, обусловленные мутациями в одном и том же гене, но с разными способами наследования и патогенными механизмами, перечислены по отдельности. Таким образом, в классификации 2019 г. несколько генов появляются более одного раза.

Классификация 2019 г., предложенная IUIS, делит ПИД на 10 групп.

Согласно классификации врожденных ошибок иммунитета / ПИД около 20 % генетических дефектов, лежащих в основе ПИД, могут привести к воспалению кишечника. Следует отметить, что некоторые дефекты генов в подгруппах ПИД проявляются воспалением кишечника, в то время как другие дефекты генов в той же группе — нет.

На сегодняшний день благодаря секвенированию следующего поколения описано более 300 моногенных заболеваний, сопровождающихся клинической симптоматикой ХВЗК.

Обзор известных в настоящее время генетических поломок, которые играют важную роль в развитии ХВЗК на фоне ПИД, особенно у маленьких детей, представлен нами в табл. 1–10 (прил. 4).

К первой группе относятся иммунодефициты с дефектами клеточного и гуморального звена иммунитета (комбинированные иммунодефициты), которые приведены в табл. 1 прил. 6.

**Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН)** представляет собой группу генетических дефектов, которые препятствуют развитию Т-клеток. Мутации в любом из генов, лежащих в основе ТКИН, могут быть связаны с тяжелой иммунной дисрегуляцией и вызывать патологию, подобную ХВЗК. Частичные дефекты Т-клеток, в частности, гипоморфные мутации, при которых белки и/или молекулярные функции нарушены, но может наблюдаться остаточная активность, часто приводят к ХВЗК.

При мутации **гена MALT1** развивается комбинированный иммунодефицит с недостатком Т-регуляторных клеток. Мутация гена MALT1 была описана у младенца мужского пола, у которого развилась генерализованная сыпь, воспаление кишечника и тяжелые инфекции.



Мутации в гене **ICOS** вызывают дефицит ICOS, проявляющийся общим переменным иммунодефицитом, включая спленомегалию, аутоиммунные проявления, рецидивирующие бактериальные инфекции и ХВЗК.

Синдром Оменна — мутации в **RAG1** и **RAG2** вызывают ТКИН, характеризующийся эритродермией, десквамацией, алопецией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, повышенным уровнем IgE в сыворотке крови и часто колитом.

При генетической аберрации **IL2RG** недостаток функции IL2RG приводит к почти полному отсутствию Т- и НК-лимфоцитов и нефункциональных В-лимфоцитов и проявляется фенотипически ТКИН, часто с хронической диареей. Следует отметить, что клиническая картина схожа с синдромом Оменна.

Мутации в **DOCK2** приводят к развитию комбинированного иммунодефицита, проявляющегося ранними инвазивными бактериальными и вирусными инфекциями, воспалением кишечника, лимфопенией.

Дефицит **ZAP70**, характеризующийся дефицитом CD4- и CD8-Т-клеток из-за нарушения передачи сигналов Т-клеточного рецептора, также может проявляться при ХВЗК.

В результате мутации гена **CD3G** снижается функция Т-регуляторных клеток, что приводит к нарушению регуляции и вероятно, лежит в основе патомеханизма при ХВЗК.

Мутации в гене **IL21**, важном регуляторе передачи сигналов STAT1, STAT3 и STAT5, вызывают раннее начало ХВЗК и общие переменные заболевания, подобные иммунодефициту.

Комбинированные иммунодефициты с синдромальными признаками, имеющие в клинике поражение кишечника, представлены в табл. 2 (прил. 6).

Фенотипически мутации в **TTC7A** с полной потерей функции гена обычно приводят к признакам ТКИН со множественными атрезиями кишечника, эксфолиативным энтероколитом. Гипоморфные мутации гена проявляются фенотипически ХВЗК, как правило, ХВЗК с ранним началом. В основе патогенеза при данной мутации лежит повышение апоптоза, что вызывает нарушение кишечного эпителия, способствуя поддержанию воспаления.

Трихогепатоэнтерический синдром (Trichohepatoenteric syndrome, THES) является врожденной энтеропатией и возникает в результате мутаций в гене **TTC37**. Клинически проявляется диареей, задержкой роста, изменениями волос и аномалиями лица, а также иммунодефицитным состоянием, проявляющимся низким уровнем защитного иммуноглобулина, что ведет, в частности, к отсутствию выработки антител при вакцинации.

Мутации в **SKIV2L** фенотипически также вызывают трихогепатоэнтерический синдром, характеризующийся хронической диареей, заболеванием печени, изменениями волос и высокой смертностью в раннем

детстве от тяжелой инфекции или цирроза печени. SKIV2L является важным негативным регулятором противовирусного ответа. Значимым триггером противовирусного иммунитета являются аномальные нуклеиновые кислоты, которые образуются в процессе репликации вируса. Одновременно мутации, нарушающие метаболизм нуклеиновых кислот, могут приводить к аутовоспалительным расстройствам.

При **синдроме Вискотта–Олдрича** (Wiskott–Aldrich syndrome, WAS) у некоторых пациентов развивается ХВЗК или ХВЗК-подобный гастроэнтероколит. При синдроме Вискотта–Олдрича отмечается дефект в Т-регуляторных клетках, что в свою очередь может влиять на микробиом кишечника и способствовать развитию колита.

Аутосомно-доминантные мутации GOF в **STAT3** приводят к нарушению развития Т-регуляторных клеток, способствуя развитию мультисистемного аутоиммунного заболевания, которое может включать аутоиммунный энтероколит (аутоиммунную энтеропатию или целиакию), инсулинозависимый сахарный диабет и аутоиммунные гематологические нарушения.

**ORAI1** и **STIM1** образуют комплекс, который жизненно важен для поддержания кальциевого гомеостаза клеток цито- и эндоплазматического ретикулума и особенно важен в контексте  $Ca^{2+}$ -зависимой активации Т-клеток. Пациенты с дефицитом ORAI1 или STIM1 характеризуются серьезными дефектами активации Т-клеток с проявлениями колита.

В 3-й группе представлены первичные иммунодефицитные состояния, в основе которых лежат преимущественно дефекты антителообразования. В табл. 3 (прил. 6) отражены ПИД, фенотипически проявляющиеся ХВЗК. При дефектах гуморального иммунитета молекулярные механизмы фенотипического проявления ХВЗК все еще остаются не изучены. Нарушение продукции антител, особенно низкий уровень IgA, может способствовать развитию дисбиоза кишечника, но дефекты, связанные с дефицитом антител, сами по себе не приводят к кишечным заболеваниям. Патомеханизм в этом случае скорее всего связан с комбинированными дефектами Т- и В-клеток.

Некоторые из дефицитов антител, которые могут проявляться при ХВЗК, включают:

- селективный дефицит IgA с неизвестным дефектом гена, приводящий к нарушению созревания В-клеток в плазматические клетки, секретирующие IgA;
- агаммаглобулинемия из-за дефицита ВТК или PIK3R1, приводящего к отсутствию IgM, IgG и IgA зрелых В-клеток;
- X-связанный гипер-IgM синдром из-за дефицита CD40LG, приводящий к дефектной костимуляции, жизненно важной для пролиферации В-клеток и переключения класса;

– вызванный активацией дефицит цитидин дезаминазы (**AICDA**) с нарушением переключения классов иммуноглобулинов в В-клетках.

При мутации **PTEN** у пациентов с синдромом опухоли гамартомы развивается аутоиммунитет, обширная аденоидная лимфоидная гиперплазия, требующая лечения стероидами и аденотомии, гиперплазия тимуса и неопределенный колит, гипогаммаглобулинемия.

Мутации в **TRNT1** вызывают сложное мультисистемное заболевание, включая иммунодефицит В-лимфоцитов и инфантильные эпизоды циклической асептической лихорадки с рвотой и диареей, характеризующиеся выраженным дисбалансом электролитов во время этих эпизодов.

Среди функциональных групп ПИД 4-ю группу представляют заболевания **иммунной дисрегуляции** (табл. 4 прил. 6) и чаще всего проявляются ХВЗК-подобным фенотипом (до 40 % различных генетических дефектов).

Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL) вызывается рецессивными мутациями, нарушающими цитотоксическую функцию, и характеризуется лихорадкой, спленомегалией, цитопенией, высоким уровнем триглицеридов / низким фибриногеном, гемофагоцитозом, высоким содержанием ферритина. Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз типа 5 инициируется мутациями в гене **STXBP2**. Хотя симптомы поражения ЖКТ не являются характерной чертой пациентов с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом типа 2, дефицит **MUNC18-2** часто сопровождается колитом. Было описано, что белки MUNC18-2 широко экспрессируются в эпителиальных тканях, таких как ткани почек и кишечника, с локализацией на апикальной поверхности плазматической мембраны. Таким образом, MUNC18-2 может быть важен для поддержания целостности эпителия в эпителиальных клетках кишечника.

Мутации в гене **CASP8**, который кодирует протеазу, инициирующую апоптоз и регулирующие иммунные ответы, были недавно описаны как вызывающие ХВЗК у младенцев, что является основным клиническим проявлением.

*Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром* (X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP) — это редкий иммунодефицит, вызываемый мутациями в генах **SAP/SH2D1A** или **XIAP**, характеризуется тяжелой иммунной дисрегуляцией, которая проявляется восприимчивостью к лимфопролиферативному заболеванию, вызванному вирусом Эпштейна–Барр, или гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу, лимфоме и дисгаммаглобулинемии.

Так, Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа (X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP2) вызывается мутацией в гене **XIAP**. Это редкий ПИД, симптомы которого часто проявляются в воз-

расте от 2 до 6 лет, хотя могут возникать и позже. XIAP регулирует апоптоз и активацию ядерного фактора-κВ, он экспрессируется во всех гематopoэтических клетках. Мутации в этом белке характеризуются тяжелой иммунной дисрегуляцией, могут также вызывать развитие X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. часто связаны с хронической инфекцией вируса Эпштейна–Барр, спленомегалией, лихорадкой, колитом или ХВЗК и рецидивирующими инфекциями. У младенцев с агрессивным колитом, перианальными свищами и рефрактерной ХВЗК были выявлены мутации в гене, кодирующем XIAP.

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа (XLP1) обусловлен мутацией в гене **SH2D1A**. Три крупные делеции в гене SH2D1A были связаны с желудочно-кишечными симптомами в виде колита и гастрита. Предполагается, что колит при XLP1 и при XLP2 клинически и патоморфологически отличаются друг от друга.

Открытие двуаллельных мутаций в генах **рецептора IL-10**, представляющих воспаление кишечника в качестве основного фенотипа, подчеркнуло ключевую роль IL-10 в функции T-регуляторных клеток, особенно кишечника. Дефекты в генах рецептора IL-10 (IL10RA и IL10RB) и сам IL-10 приводят к раннему началу энтероколита, включающему гипервоспалительные иммунные ответы в кишечнике из-за отмены, индуцированной IL-10 передачи сигналов и, следовательно, неправильной функции T-регуляторных клеток. Точно так же иммунные дефекты могут привести к воспалению кишечника. Дети с мутациями IL10RA проявляли фенотип ХВЗК, имели анальные свищи и нуждались в раннем хирургическом вмешательстве, т. к. они плохо отвечали на медикаментозное лечение.

X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome) вызывается мутациями в гене **FOXP3** — главном регуляторе развития и функции T-регуляторных клеток, что может вызывать системный аутоиммунитет и тяжелую энтеропатию, связанную с эозинофильным воспалением.

Дефицит **LRBA** вызван мутацией в одноименном гене и представляет собой синдром аутоиммунитета, лимфопролиферации и гуморального иммунодефицита. Преобладающие клинические симптомы включают идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитическую анемию, энтеропатию. Многие пациенты страдают ХВЗК, проявляющимися стойкой диареей. Другие клинические признаки могут включать гепатоспленомегалию, рецидивирующие бородавки, задержку роста, аллергический дерматит и артрит. Указывается, что дефицит LRBA также был связан с сахарным диабетом 1-го типа. Существует значительное клиническое фенотипическое совпадение с заболеванием, вызванным гаплонедоста-

точностью CTLA4. У таких пациентов развиваются аутоиммунная тромбоцитопения и аномальная лимфоцитарная инфильтрация нелимфоидных органов, включая легкие, мозг и ЖКТ, что приводит к энтеропатии.

Дефицит **ITCH** характеризуется дисморфическими особенностями, нарушением нормального развития, гепатомегалией, спленомегалией и задержкой моторного развития. На сегодняшний день у двух из десяти пациентов с недостаточностью ITCH описана аутоиммунная энтеропатия и хроническая диарея с лимфоцитарным воспалением собственной пластинки.

У людей с мутациями **PERD** развивается дефицит пролидазы, характеризующийся кожными язвами, умственной отсталостью и рецидивирующими инфекциями. У пациентов может быть спленомегалия, а в некоторых случаях — гепатоспленомегалия. Также могут возникнуть диарея, рвота и обезвоживание.

Дефектная адаптация лимфоцитов к гиперосмотическому стрессу недавно стала одним из новых механизмов, лежащих в основе ПИД и ХВЗК. У пациента с гаплонедостаточностью ядерного фактора активированных Т-клеток 5 (NFAT5) обнаружена аутоиммунная энтероколотия, необъяснимые инфекции и воспаление кишечника. Дальнейшее обследование выявило дефицит подкласса IgG, нарушение антиген-индуцированной пролиферации лимфоцитов, снижение продукции цитокинов CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами и уменьшение количества НК-клеток. NFAT5 представляет собой белок фактора транскрипции, который активируется в ответ на осмотический стресс. У пациентов с дефицитом NFAT5 регуляция функции иммунных клеток и клеточная адаптация к гиперосмотическому стрессу отменяются, что и приводит к характерному фенотипу.

Группа 5 ПИД представляет врожденные дефекты количества или функции фагоцитов. Заболевания, проявляющиеся колитами, ХВЗК, представлены в табл. 5 (прил. 6).

Новые данные свидетельствуют о том, что функция нейтрофилов играет важную роль в целостности кишечника, на что указывают ХВЗК у пациентов с количественным или качественным дефицитом нейтрофилов. Функция нейтрофилов в кишечнике не ограничивается уничтожением бактерий, которые инвазировались в СО. Во время воспалительной реакции нейтрофилы также способствуют привлечению других иммунных клеток, высвобождая медиаторы, необходимые для разрешения воспаления, и тем самым способствуют заживлению СО. У пациентов с дефектами нейтрофилов и патологией кишечника выявили несколько важных механизмов.

Нейтрофильная никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза (НАДФН-оксидаза) представляет собой ферментный комплекс, ответственный за образование супероксида и других активных форм кислорода в фагоцитирующих клетках. Мутации в генах **CYBB** и **CYBA**, **NCF1**, **NCF2** и **NCF4** приводят к неактивации никотинамидадениндинуклео-

тидфосфатоксидазы и снижают иммунитет хозяина против определенных бактерий и грибов. Эти дефекты вызывают хроническое гранулематозное заболевание, которое характеризуется иммунодефицитом и может вызывать воспаление кишечника, подобное ХВЗК.

Мутации в **G6PC3**, кодирующем каталитическую субъединицу глюкозо-6-фосфатазы, вызывают тяжелую врожденную нейтропению типа IV и предрасполагают пациентов к развитию ХВЗК.

Дефицит адгезии лейкоцитов типа 1 (LAD1) вызывается мутациями в гене **ITGB2**, интегрине, участвующем в клеточной адгезии и передаче сигналов, опосредованных клеточной поверхностью. Клинически заболевание характеризуется задержкой отделения пуповины, повторяющимися тяжелыми инфекциями, плохим заживлением ран и стойким лейкоцитозом. Эти клинические особенности являются следствием нарушения адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, отсутствия трансмиграции в воспаленные ткани, а также недостаточностью фагоцитоза и хемотаксиса гранулоцитов, моноцитов и лимфоидных клеток. У некоторых пациентов развивается ХВЗК-подобный фенотип, скорее всего, из-за сложной патологии, вызванной дисрегуляцией лейкоцитов в кишечнике, которая нарушает защиту СО и регуляцию иммунного ответа.

Механизмы, управляющие аномалиями кишечника у пациентов с мутациями **WAS**, скорее всего, имеют более широкую этиологию и, как и у пациентов с дефицитом адгезии лейкоцитов типа 1, не ограничиваются дефектами нейтрофилов. Дефект в Т-регуляторных клетках и увеличение количества аутореактивных В-клеток, вероятно, являются основными причинами ХВЗК/ХВЗК-подобного колита у таких пациентов. Нарушенные Т-регуляторные клетки также могут влиять на микробиоту кишечника, приводя к дисбиозу и развитию колита.

Дефекты врожденного иммунитета описаны в 6-й группе ПИД. Генетические дефекты, ассоциированные с фенотипом колитов, представлены в табл. 6 (прил. 6).

Подмножество генов ПИД приводит к менделевской восприимчивости к микобактериальной болезни. Некоторые аутосомные гены, связанные с восприимчивостью к микобактериальной болезни, расположены в локусах ХВЗК: **IL12B**, **IFNGR2**, **STAT1**, **IRF8**, **TYK2**, **STAT3**.

Группа 7 ПИД представляет аутовоспалительные заболевания, которые также фенотипически могут проявляться колитами (табл. 7, прил. 6).

Системные аутовоспалительные заболевания обозначают группу состояний дисрегуляции иммунитета, которые обычно проявляются в раннем детстве лихорадкой и признаками воспаления, характерными для конкретных заболеваний. Изучение дефектов генов, лежащих в основе повторяющихся воспалительных эпизодов, выявило ключевые иммунные пути, лежащие в основе стойкого воспаления, такие как чрезмерная пере-

дача сигналов IL-1, конститутивная активация ядерного фактора каппа В (NF-κB) и хроническая передача сигналов IFN типа I.

ХВЗК с очень ранним началом описаны как сопутствующий фенотип ряда системных аутовоспалительных заболеваний. Многие из точных причинных механизмов все еще постулируются, но вполне вероятно, что молекулярные дефекты, лежащие в основе ХВЗК в этих аутовоспалительных состояниях, нарушают тонкий гомеостаз иммунных клеток, эпителиальных клеток и микробиоты в кишечнике, хронически активируя провоспалительные пути и типы клеток.

Дефицит мевалонаткиназы из-за патогенных мутаций в гене **MVK** проявляется синдромом гипер-IgD (hyper-IgD syndrome, HIDS), а также полиартралгией или неэрозивным артритом крупных суставов, шейной лимфаденопатией, абдоминальной болью, рвотой, диареей и различными кожными поражениями, включая макулопапулезные, узелковые и пятнистые высыпания.

У пациентов с мутациями **PLCG2** развивается аутовоспаление, дефицит антител и иммунная дисрегуляция (autoinflammation, antibody deficiency and immune dysregulation APLAID). APLAID проявляется рецидивирующими волдырями на коже, бронхиолитом, артралгией, воспалением глаз, энтероколитом (описан один пациент с язвенным колитом), отсутствием аутоантител и легким иммунодефицитом со снижением циркулирующих антител классов IgM и IgA, уменьшением количества В-клеток памяти и уменьшением количества естественных клеток Т-киллеров (NKT).

Мутации в двух генах, кодирующих компоненты инфламмосомы **NLRC4** и **MEFV**, могут вызывать моногенные аутовоспалительные заболевания, которые могут проявляться ХВЗК. Рецессивные и постулируемые аутомно-доминантные мутации в **MEFV**, гене, кодирующем внутриклеточный сенсор пирин/маренострин, вызывают семейную средиземноморскую лихорадку (familial mediterranean fever, FMF). Обострения FMF проявляются лихорадкой, перитонитом и реже неэрозивным олигоартритом, но могут включать и колит.

Имеются данные, что активация гетерозиготных мутаций в **NLRC4** вызывает рецидивирующие лихорадки и тяжелое системное воспаление, подобное синдрому активации макрофагов (MAS). На сегодняшний день у трех из четырех зарегистрированных пациентов развился энтероколит.

Мутации в ДНК-полимеразе гена альфа-1 (**POLA1**) вызывают X-сцепленное рецессивное ретикулярное пигментное расстройство, включающее раннее начало ХВЗК. Другие клинические проявления: плохое зрение, светобоязнь, рецидивирующие респираторные инфекции, гастроэнтерит, колит, гиперпигментация, гипогидроз, гиперкератоз.

Пациенты с мутациями в **ADAM17** имеют ранний пустулезный дерматит, короткие и ломкие волосы, частые кожные бактериальные инфекции, кардиомиопатию и диарею с ранним началом.

Спектр нарушений чувствительности к бактериям, лежащих в основе воспаления кишечника, расширяется за счет новых двуаллельных мутаций в **ALPI**. **ALPI** — это кишечная щелочная фосфатаза, которая, как считается, участвует в детоксикации липополисахаридов и предотвращении бактериальной транслокации в кишечнике. Мутации в **ALPI** отменяют регуляцию взаимодействий хозяина и микробиоты и сдерживают воспалительные реакции хозяина, вызывая тяжелую диарею с ранним началом, потерю веса и выраженное язвенное поражение на протяжении от поперечной ободочной кишки до прямой кишки.

**NOD2** давно изучен и признан вероятным геном в патогенезе БК, где он регулирует врожденный иммунитет посредством провоспалительных реакций, индуцированных NF-κB. Интересно, что дефекты одного гена с участием **NOD2** вызывают синдром Блау — воспалительное заболевание, фенотипически характеризующееся триадой: гранулематозным полиартритом, дерматитом и увеитом, но без воспаления кишечника. Постулируется, что дефекты генов, которые напрямую не нарушают функцию **NOD2**, а скорее дисрегулируют собственно передачу сигналов **NOD2**, действительно присутствуют при ХВЗК. Самым первым открытием, связывающим ХВЗК с дефектной передачей сигналов **NOD2** без мутаций **NOD2**, был дефицит **XIAP**. Идентификация пациентов с гомозиготными мутациями **TRIM22** предоставила дополнительные связи **NOD2** с ХВЗК с очень ранним началом

Дефекты системы комплемента (табл. 8 прил. 4), как правило, проявляются без воспаления кишечника (95 % известных дефектов генов не вызывают ХВЗК).

Система комплемента состоит из большого количества отдельных белков плазмы и белков аутологичной клеточной поверхности. Дефицит белков комплемента в основном проявляется в виде рецидивирующих бактериальных инфекций из-за недостаточного бактериального клиренса и аутоиммунных реакций. Однако в литературе появляются сообщения о случаях дефицита комплемента, сопровождающихся ХВЗК или симптомами, подобными ХВЗК.

Идентификация дефицита **MASP2** подчеркнула потенциально жизненно важную роль правильной активации системы комплемента при колите. У одного пациента гомозиготная мутация в гене **MASP2** вызвала дефектную активацию системы комплемента через лектин, связывающий маннозу, и привела к развитию ЯК, и позже — к многоформной буллезной эритеме. Следовательно, **MASP2** может быть модулятором патогенеза ХВЗК, но это требует дополнительных триггеров для развития фенотипа ХВЗК.



Дефицит **фиколина 3** (FCN3) впервые был зарегистрирован у пациента с иммунодефицитом и рецидивирующими инфекциями, клинические проявления которых соответствуют комплементопатиям. Было показано, что два пациента с врожденным дефицитом FCN3 страдали тяжелым, потенциально смертельным некротическим энтероколитом.

Определены двуаллельные мутации в **CD55** у пациентов с ХВЗК с ранним началом, проявляющееся тяжелой энтеропатией с потерей белка. CD55 представляет собой белок, регулирующий связывание комплемента, присутствующий на аутологичных клетках. Этот белок предотвращает активацию каскада комплемента на поверхности клеток. Он делает это путем связывания с C3b и C4b (двух конвертаз комплемента) и подавляет их активность. На сегодняшний день в литературе описано всего 18 пациентов с мутациями в CD55, страдающие энтеропатией с потерей белка, и у 6 из них развилось воспаление кишечника с гистологически подтвержденными лимфоцитарными инфильтратами или язвами СО. Однако степень воспаления у них не такая выраженная, как у других пациентов с ХВЗК с ранним началом.

Группа 9 в классификации ПИД представлена патологией недостаточности костного мозга, связь с фенотипом колита представлена в табл. 9 (прил. 6).

При мутации генов **DKC1** и **RTEL1** возникают дефекты теломер, лежащих в основе врожденного дискератоza и иногда проявляются ХВЗК. В этих случаях появление воспаления ЖКТ встречается в качестве одного из первых симптомов. Начало воспаления пищеварительного тракта может быть связано с нарушением функции эпителиального барьера, что подтверждается обнаружением обширного апоптоза в СО кишечника, приводящего к нарушению эпителия и активации иммунной системы кишечника. Однако вполне вероятно, что дефицит Т-клеток играет дополнительную патогенную роль в возникновении воспаления кишечника при этих заболеваниях.

**Лечение.** Терапия пациентов с ХВЗК с очень ранним началом, в принципе, не отличается от лечения пациентов с ХВЗК у взрослых. Эти пациенты получают стандартную терапию, которая часто включает комбинацию аminosалицилатов, кортикостероидов, иммуномодуляторов, антибиотиков и/или биопрепаратов. Эти лекарства призваны контролировать воспаление кишечника, ослабляя иммунную систему. Однако из-за неоднородного клинического ответа пациентов на такую терапию трудно определить общие клинические рекомендации для их лечения. В более тяжелых случаях может быть выполнена резекция кишечника для уменьшения воспалительных участков в ЖКТ.

Выявление основных генетических причин заболевания может сильно повлиять на принятие клинического решения пациентам с мутацией в из-

вестных болезнетворных генах. Например, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в настоящее время является единственной лечебной терапией для пациентов с дефицитом IL-10R, приводит к положительному клиническому исходу у некоторых пациентов с дефицитом LRBA.

В случае генетической мутации в гене, который влияет как на иммунный, так и на эпителиальный барьер (например, дефицит TTC7A), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток не корректирует эпителиально-внутренний дефект и энтеральную толерантность. Это еще раз подчеркивает важность выявления основной генетической причины ХВЗК, необходимость проведения дополнительных исследований, чтобы выяснить роль дефектов генов.

Таким образом, молекулярный фон ХВЗК чрезвычайно сложен из-за его многофакторного патогенеза. Исследования всего генома установили важность мутаций, влияющих на гены с различными ролями в коммуникации между хозяином и микробиомом.

Применение секвенирования следующего поколения продолжает ускорять быструю идентификацию новых дефектов генов, редких или распространенных; расширять иммунологические и клинические фенотипы состояний, возникающих из-за известных генных дефектов и даже известных вариантов, и осуществлять генно-специфическую терапию. Эти достижения способствуют лучшему пониманию молекулярных, клеточных и иммунологических механизмов заболевания, тем самым расширяя иммунологические знания при одновременном улучшении ведения пациентов и их семей. Применение секвенирования следующего поколения служит ценным ресурсом для молекулярной диагностики людей с наследственными иммунологическими нарушениями, а также для научного анализа клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе врожденных ошибок иммунитета и связанных с ним заболеваний человека.

Хотя в настоящее время не существует исчерпывающего и удовлетворительного объяснения различной частоты фенотипа ХВЗК при дефектах отдельных генов, можно предположить, что:

– из-за небольшого количества пациентов и, следовательно, небольшого размера выборки при редких заболеваниях возможно, что определенные фенотипы ПИД еще не зафиксированы, особенно когда речь идет о болезни, описанной в настоящее время только с одним пациентом;

– наши знания о явных эффектах генетических аберраций являются неполными, следовательно, вполне вероятно, что в некоторых дефектах генов присутствует контрмеханизм, который может поддерживать псевдогомеостатическое состояние в кишечнике, не вызывая таким образом фенотип, подобный ХВЗК.

## ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ (ПА), ПРОТЕКАЮЩИЕ С ЯВЛЕНИЯМИ ГЕМОКОЛИТА

Неуклонный рост аллергических заболеваний остается в центре внимания ученых.

Согласно Российским федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией (2015 г.), **пищевая аллергия (ПА)** — это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции) или клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные), или их сочетание (реакции смешанного типа). Термин «пищевая гиперчувствительность» не отражает патогенетические механизмы ПА, поэтому их применение в отношении иммунологических реакций на пищу в настоящее время нецелесообразно.

ПА не является нозологическим диагнозом, однако ее целесообразно включать при установлении диагнозов заболеваний, в основе патогенеза которых лежит ПА.

**Эпидемиология.** В раннем возрасте частота ПА составляет 6–8 %, у подростков — 2–4 %, у взрослых — 2 %. У детей с атопическим дерматитом ПА составляет 30 %, причем около  $\frac{1}{3}$  детей имеют аллергию к белку коровьего молока, а при аллергии на БКМ наиболее часто обнаруживают кожные проявления (от 5 % до 90 %), и, наоборот, аллергическое поражение ЖКТ имеют, по данным разных исследователей, от 32 % до 60 % пациентов с аллергией на БКМ.

В соответствии с Российскими федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией (2015 г.), а также с рекомендациями ESPGHAN, определены пищевые аллергены, наиболее часто вызывающие аллергические реакции посредством стимуляции выработки IgE-опосредованного или клеточного иммунного ответа — так называемая «большая восьмерка» продуктов, в которую входят:

1. Белок коровьего молока. Термическая обработка БКМ не снижает его аллергенность. Из всего спектра БКМ наибольшей аллергенностью обладают бета-лактоглобулин, альфа-лактоальбумин, бычий сывороточный глобулин, гамма-глобулин, альфа- и бета-казеины.

2. Куриное яйцо содержит около 13 белковых аллергенов. Белки термолабильны, интенсивная термическая обработка снижает их аллергенность. Однако толерантность к ним развивается труднее.

3. Соя. В некоторых случаях причиной возникновения аллергических реакций может быть соя или продукты, в состав которых входит соевый белок. После термической обработки аллергенность данного продукта

усиливается; только у 20 % детей с возрастом возможно развитие толерантности.

4. Арахис. Относится к наиболее частым аллергенам. Может иметь перекрестную реакцию с горохом, бобами и соей. Термическая обработка усиливает аллергенность. С возрастом в 20 % случаев развивается толерантность.

5. Орехи. В группу орехов входят грецкие, пекан, фисташки, кешью, бразильские, буковые, фундук, каштаны, миндаль. Они содержат белки, обладающие высокой аллергенностью и склонностью к перекрестным реакциям.

6. Белки злаков. Наибольшей аллергенностью обладает глиадин пшеницы и глютен ржи, ячменя, овса. Реже наблюдается аллергия на белки кукурузы, риса, гречихи. К 4 годам в 50 % случаев формируется толерантность к глиадину.

7. Рыба. Ее аллергенность не уменьшается от термической обработки, и аллергия к этому продукту сохраняется всю жизнь. Треска при варке дает запах и может стать ингаляционным аллергеном.

По данным ВОЗ, наиболее часто наблюдается аллергия на арахис, и ее частота составляет 25,2 %, на втором месте по частоте находится молоко (21,1 %), затем — морепродукты (17,2 %), орехи (13,1 %), яйца (9,8 %), рыба (6,2 %), пшеница (5 %), соя (4,6 %).

Классификация заболеваний ЖКТ при ПА представлена в табл. 10.

*Таблица 10*

**Заболевания ЖКТ, обусловленные ПА**

<b>IgE-зависимые</b>	<b>Эозинофильные заболевания (смешанные IgE- и не IgE-зависимые)</b>	<b>Клеточно-опосредованные</b>
Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность	Эозинофильный эзофагит	Проктоколит, индуцированный пищевыми белками
Оральный аллергический синдром	Эозинофильный гастрит	Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками
	Эозинофильный гастроэнтерит	Энтероколитический синдром
	Эозинофильный гастроэнтероколит	—

**Диагностика пищевой аллергии.** Для гастроинтестинальных заболеваний, обусловленных ПА, единого общепризнанного диагностического теста нет. Существенную роль играет оценка анамнеза, которая включает наличие причинно-значимых аллергенов, характер аллергической реакции, клинических симптомов и их тяжести, воспроизводимость реакции, присутствие ко-факторов и отягощенного семейного анамнеза, а также сопутствующей патологии, в особенности аллергической.

Далее проводят определение сенсibilизации к пище, что бывает достаточно сложно. Кожные тесты и оценка IgE могут лежать в основе диагноза, однако IgE-сенсibilизация не всегда сопровождается клинической картиной ПА и наоборот; поэтому необходим тщательный учет анамнестических данных, и иногда анамнез может иметь определяющее значение. Большая роль отводится диагностической элиминационной диете, оценка эффективности которой проводится через 2–4 недели. Решающее значение придается анамнезу и провокационным тестам.

При подозрении на эозинофильное поражение СО ЖКТ (эзофагит, гастрит, гастроэнтерит или энтероколит) для подтверждения диагноза требуется обязательное эндоскопическое исследование с проведением множественной биопсии с последующим морфологическим исследованием биоптатов. При клеточно-опосредованных реакциях также возможно проведение эндоскопического и морфологического исследования, показания к которым определяются тяжестью этих реакций.

В табл. 11 представлены основные симптомы, характерные для гастроинтестинальной патологии, обусловленной ПА. Особый интерес с точки зрения дифференциальной диагностики болезней, протекающих с симптомами гемоколита, представляют заболевания, в основе которых лежат клеточно-опосредованные (не IgE-зависимые) реакции с поражением тонкой и толстой кишки — проктоколит, индуцированный пищевыми белками, энтероколит, индуцированный пищевыми белками, и аллергическая энтеропатия.

Таблица 11

**Ведущая симптоматика при гастроинтестинальных проявлениях ПА**

<b>Расстройства</b>	<b>Ключевые симптомы</b>
<b>IgE-зависимые</b>	
Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность	Острая тошнота, рвота, боль в животе, диарея
Оральный аллергический синдром	Оральный зуд и отек в полости рта
<b>Смешанные IgE- и не IgE-зависимые</b>	
Эозинофильный эзофагит	Дисфагия, тошнота и рвота после приема пищи, боль в животе
Эозинофильный гастроэнтерит	Тошнота, абдоминальная боль, диарея, мальабсорбция, отставание в развитии
<b>Клеточно-опосредованные</b>	
Проктоколит, индуцированный пищевыми белками	Кровавый стул, слизь в кале, нормальное развитие
Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками	Повторная рвота, мальабсорбция, анемия хроническая диарея, задержка развития
Энтероколит, индуцированный пищевыми белками	Тошнота, повторная рвота, диарея — в течение 2 часов после приема продукта, задержка развития, летаргия, дегидратация
Целиакия	Диарея, мальабсорбция, задержка развития

**Проктоколит, индуцированный пищевыми белками** (food protein-induced allergic proctocolitis, FPIAP, ПИПБ) — вариант гастроинтестинальной формы ПА, не IgE-опосредованное заболевание, вызванное иммунным ответом против пищевых белков и характеризующееся наличием слизи и/или крови в стуле у внешне здорового младенца с нормальным физическим развитием. Это заболевание часто встречается в амбулаторной практике педиатра, однако настороженность в отношении его недостаточная.

Выраженность клинических симптомов ПИПБ может быть от слизи и прожилок крови в стуле до кровавого стула и диареи. Обычно заболевание дебютирует на 1–4-й неделе жизни (реже — с первых дней) и наблюдается в течение первых 6 месяцев. В 60 % случаев ПИПБ встречается у детей, находящихся на естественном вскармливании. В этом случае иммунный ответ направлен на продукты, входящие в рацион матери. Чаще всего аллергическая реакция развивается на белки коровьего молока и сои, реже — на яйца, орехи, арахис и морепродукты, входящие в рацион матери. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, реакция, как правило, развивается на белки коровьего молока и сои, входящие в состав смесей. ПИПБ является наиболее частой причиной ректального кровотечения у грудных детей. Появление крови в стуле связано с повышенной ранимостью воспаленной слизистой толстой кишки, в ряде случаев — с наличием эрозий. Кровь может быть смешана со слизью или быть в виде вкраплений и прожилок (что часто ошибочно расценивают как проявление перианальных трещин). Кровопотеря, как правило, минимальна и не ведет к развитию гематологических изменений. Слизь в кале (в виде прожилок или тяжей) может быть единственным проявлением ПИПБ. При микроскопии в слизи обнаруживают повышенное количество лейкоцитов, значительная часть которых представлена эозинофилами.

Иногда основные симптомы ПИПБ ассоциируются с кишечной коликой и увеличением частоты опорожнения кишечника. Важно помнить, что несмотря на наличие таких серьезных симптомов, как слизь и кровь в стуле, дети практически всегда выглядят здоровыми и хорошо прибавляют в весе. Это следует учитывать в дифференциальной диагностике ПИПБ с другими заболеваниями (например, кишечными инфекциями, воспалительными заболеваниями кишечника), при которых, как правило, наряду с симптомами гемоколита имеют место тяжелое состояние ребенка, обезвоживание, плохие весовые прибавки или похудание, а также выраженные гематологические изменения.

Необходимо иметь в виду, что у детей с ПИПБ маркеры атопии (атопический дерматит, отягощенный аллергический семейный анамнез, повышение уровня эозинофилов в крови) встречаются не намного чаще, чем в обычной популяции. Редко можно обнаружить повышение титра общего

и специфических IgE, а также положительные кожные прик-тесты. Это объясняется IgE-независимым механизмом развития данного заболевания, и поэтому вышеуказанные тесты для диагностики не проводятся. Диагноз основывается на исключении других заболеваний, протекающих с кровью в стуле (гастроэнтерит, инфекции, анальные трещины или мальформации аноректальной зоны) и эффективности элиминационной диеты матери или младенца при искусственном вскармливании. После исчезновения симптомов можно на короткий срок вернуться к прежнему питанию для подтверждения диагноза.

**Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками** (enteropathy induced by food proteins, EIFP, ЭИПБ) в литературе наименее описана, часто ее объединяют с синдромом энтероколита, индуцированного пищевыми белками. Заболевание характеризуется хронической диареей, рвотой, мальабсорбцией и плохой прибавкой в весе, реже отмечается кровь в стуле. Симптомы возникают чаще всего вследствие употребления БКМ. *Дополнительными признаками* могут быть вздутие живота, чувство быстрого насыщения и перианальный дерматит. В тяжелых случаях может развиваться белоктеряющая энтеропатия, которая сопровождается гипопроотеинемией, отеками, сонливостью, бледностью, гипотензией, гипотермией. Чаще всего заболевание развивается у детей первых месяцев жизни, находящихся на искусственном вскармливании, в результате иммунной реакции на белки коровьего молока или сои. Реже ЭИПБ может быть вызвана злаками, овсом, яйцами, рисом, курицей, рыбой и морепродуктами. В этих случаях заболевание дебютирует в зависимости от сроков введения причинных продуктов. ЭИПБ может дебютировать после острого вирусного гастроэнтерита. Это может быть связано как с реализацией замаскированной гиперчувствительности, так и с патологической иммунной реакцией слизистой кишечника в ответ на поступление антигенов в период повышенной проницаемости кишечного барьера. Реже ЭИПБ развивается у детей, находящихся на естественном вскармливании. При этом симптомы могут появиться даже в течение первых двух недель жизни. У таких пациентов может быть реакция одновременно на многие продукты, входящие в рацион кормящей матери. В этой группе низкие прибавки в массе отмечаются примерно в 25 % случаев, причем нередко с рождения, поэтому при недостаточных прибавках массы у младенцев следует помнить и о ЭИПБ. Как и проктоколит, индуцированный пищевыми белками, при рассматриваемой патологии уровень IgE-антител чаще всего не повышается. ЭИПБ ассоциируется преимущественно с гастроинтестинальными симптомами (рвота, абдоминальная боль, диарея). В некоторых случаях наблюдается повышение уровня эозинофилов в периферической крови.

Только у некоторых пациентов бывает отягощенная наследственность, высокий уровень общего IgE, положительные прик-тесты, а также экзема,

крапивница, ангионевротический отек и анафилактические реакции в анамнезе. В тяжелых случаях для диагностики возникает необходимость выполнения эндоскопии и гистологического исследования. Наиболее характерным эндоскопическим признаком ЭИПБ является лимфонодулярная гиперплазия (симптом «булыжной мостовой»). При гистологическом исследовании обнаруживают атрофию, мононуклеарную инфильтрацию собственной пластинки слизистой тонкой кишки в сочетании с увеличением числа интраэпителиальных лимфоцитов, которые очень напоминают целиакию. Но при ЭИПБ не повышается титр антител к тканевой трансглутаминазе и реже обнаруживают HLA-маркеры глютенной энтеропатии (DQ2 и DQ8). В отличие от целиакии, ЭИПБ, как правило, проходит через 1–2 года. Кроме того, при установлении диагноза ЭИПБ требуется исключение лактазной недостаточности и муковисцидоза в связи с наличием диарейного синдрома и признаков мальабсорбции. *Вызванный коровьим белком энтеропатический синдром* — редкая болезнь, обычно проявляющаяся диареей, потерей в весе, различными степенями рвоты, периодической гипопроотеинемией и стулом с кровью. При искусственном вскармливании в этом случае показан перевод ребенка на питание аминокислотными смесями, реже эффективным оказывается использование смесей с высоким гидролизом белка. Окончательный диагноз устанавливают с помощью элиминационной диеты и провокационного теста.

***Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками*** (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES, ЭКИПБ) относится к неотложным состояниям в педиатрии ввиду возможности развития серьезных осложнений, включая гиповолемический шок. В качестве самостоятельной нозологической единицы ЭКИПБ был внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра в 2015 г. (K52.2). Несмотря на тяжесть клинических проявлений, настороженность врачей к данному состоянию остается довольно низкой. Необходимость обобщения существующих данных и определения единого диагностического подхода и тактики ведения пациентов легла в основу создания международного консенсуса по диагностике и ведению синдрома энтероколита, индуцированного пищевыми белками, опубликованном в журнале аллергологии и клинической иммунологии (J. Allergy Clin. Immunol.) в 2017 г. В этом консенсусе ЭКИПБ определяется как не IgE-опосредованный вариант ПА, дебютирующий преимущественно на первом году жизни. Патогенетические механизмы развития ЭКИПБ включают участие антиген-специфических Т-лимфоцитов, аутоантител и цитокинов, которые приводят к развитию воспалительных изменений в ЖКТ. Предполагается, что данный воспалительный процесс приводит к повышению проницаемости кишечной стенки и перераспределению жидкости между внутренней средой организма и просветом кишечника. Несмотря на то что патогенез ЭКИПБ



имеет не IgE-опосредованный механизм, у некоторых пациентов в качестве сопутствующей патологии могут отмечаться атопические заболевания, включая атопический дерматит, а также IgE-опосредованные формы ПА. Наиболее частыми триггерами ЭКИПБ являются коровье молоко, соя и злаки (рис, овес). К значимым пищевым аллергенам относятся также рыба, яйца, мясо птиц и ракообразные. ЭКИПБ, индуцированный смесями на основе коровьего молока или соевого белка, в типичных случаях дебютирует в более раннем возрасте.

Различают следующие варианты ЭКИПБ: *ранний* (с началом до 9 месяцев) и *поздний* (с началом старше 9 месяцев), *легкая* и *умеренная степень тяжести* (повторная рвота с диареей или без нее, бледность, умеренно выраженная слабость) и *тяжелая форма* (повторная рвота фонтаном с диареей или без нее, диарея, бледность, слабость, дегидратация, гипотония, шок, метгемоглобинемия, метаболический ацидоз). Выделяют также острый ЭКИПБ, когда симптомы возникают при периодическом попадании аллергена в организм, рвота начинается обычно спустя 1–4 часа, сопровождается слабостью и бледностью, диарея может развиваться в течение 24 часов, обычно — через 5–10 часов после употребления аллергена, и исчезновение симптомов отмечается обычно в течение суток после устранения аллергена. В промежутке между приступами состояние ребенка удовлетворительное, отставание в физическом развитии обычно не наблюдается. Хронический ЭКИПБ развивается при ежедневном попадании аллергена в организм (например, вскармливание смесью на основе коровьего молока или соевого белка). Симптомы включают повторную рвоту, стойкую диарею, недостаточную прибавку массы тела или отставание в развитии. Нормализация состояния обычно достигается в течение 3–10 дней после перевода на элиминационную диету; в тяжелых случаях может потребоваться проведение инфузионной терапии или временный перевод на парентеральное питание. Повторное введение причинного аллергена спустя период элиминационной диеты обычно приводит к развитию острых проявлений ЭКИПБ.

Клиническая характеристика легких и среднетяжелых форм ЭКИПБ представлена в табл. 12 (на след. стр.).

Следует отметить, что у младенцев первых 2 месяцев жизни с ЭКИПБ, индуцированным коровьим молоком или соей, достоверно чаще отмечаются диарея с примесью крови в стуле и отставание в физическом развитии по сравнению с детьми более старшего возраста, у которых единственным проявлением ЭКИПБ может быть рвота.

При проведении лабораторного обследования пациентов с хроническим ЭКИПБ могут быть выявлены анемия, гипоальбуминемия, нейтрофильный лейкоцитоз и эозинофилия. Указанные изменения часто требуют проведения дифференциальной диагностики с септическим процессом

при первичном обследовании. Дополнительными лабораторными маркерами ЭКИПБ могут являться тромбоцитоз, метгемоглобинемия и метаболический ацидоз.

Таблица 12

**Клиническая характеристика легких и тяжелых форм острого ЭКИПБ, 2017 г.**

<b>Критерий</b>	<b>Легкий-среднетяжелый</b>	<b>Тяжелый</b>
Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>– рвота (начало через 1–4 ч после употребления аллергена, продолжительность от 30 мин до 6 ч, могут быть эпизоды рвоты с примесью желчи);</li> <li>– снижение физической активности;</li> <li>– бледность;</li> <li>– самостоятельное исчезновение симптомов;</li> <li>– возможно проведение оральной регидратации в домашних условиях</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– рвота (начало через 1–4 ч после употребления аллергена, продолжительность от 30 мин до 6 ч), рвота фонтаном, повторная (&gt; 4 эпизодов), рвота желчью, позывы на рвоту;</li> <li>– выраженная водянистая диарея, возникает в течение 24 ч, может быть примесь крови в стуле;</li> <li>– снижение физической активности – от умеренной до выраженной слабости;</li> <li>– бледность;</li> <li>– дегидратация;</li> <li>– возможны артериальная гипотония, увеличение живота, гипотермия;</li> <li>– необходимость госпитализации и проведения инфузионной терапии</li> </ul>
Лабораторные параметры	<ul style="list-style-type: none"> <li>– нейтрофильный лейкоцитоз;</li> <li>– тромбоцитоз;</li> <li>– примесь лейкоцитов или эозинофилов в кале</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– нейтрофильный лейкоцитоз;</li> <li>– тромбоцитоз;</li> <li>– метаболический ацидоз;</li> <li>– метгемоглобинемия;</li> <li>– примесь лейкоцитов или эозинофилов в кале</li> </ul>

При исследовании кала у пациентов с острым FPIES часто выявляют слизь и лейкоциты, наличие явной или скрытой крови. Аналогичные изменения отмечаются при хроническом ЭКИПБ часто в сочетании с появлением в кале эозинофилов и непереваренных остатков пищи.

При проведении верхней эндоскопии у пациентов с хроническим ЭКИПБ обнаруживают отечность и гиперемию слизистой желудка, наличие эрозий в антральном отделе. В отсутствие диареи у пациентов колоноскопия может не выявить никаких патологических изменений. У пациентов, страдающих диареей, при проведении эндоскопического исследования могут отмечаться смазанность сосудистого рисунка, спонтанная кровоточивость, эрозивные и язвенные дефекты слизистой. При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки изменения варьируют от незначительной лимфоцитарной инфильтрации до выраженной полиморфноклеточной инфильтрации собственной пластинки и желез с наличием крипт-абсцессов, деструкцией поверхностного эпителия. В течение нескольких часов после употребления причинного

аллергена обычно отмечаются выраженная гиперемия и кровоточивость слизистой. Морфологическая картина при этом характеризуется выраженными воспалительными изменениями со значительным количеством эозинофилов в клеточном инфильтрате. При проведении морфологического исследования СО тонкой кишки у ряда пациентов может отмечаться частичная атрофия ворсин, при этом клинически энтеропатия характеризуется симптомами мальабсорбции углеводов, водянистой диареей, наличием в стуле непереваренных остатков пищи. Визуальные и морфологические изменения могут полностью исчезать в течение 2 дней после элиминации причинного аллергена из рациона ребенка.

Первичная диагностика основывается на анализе анамнестических данных и клинической картины, а также результатах диетодиагностики (исчезновение симптомов при элиминации причинного аллергена из рациона ребенка). Подробный сбор анамнеза в отношении характера специфических симптомов, времени их возникновения после употребления предполагаемого аллергена, состояния ребенка при повторном употреблении продукта в подавляющем большинстве случаев позволяет клинически диагностировать острый ЭКИПБ и определить значимые пищевые аллергены. В случае возникновения сомнений на этапе первичной диагностики (преимущественно в отношении хронического ЭКИПБ) возможно использование провокационных тестов с пищевыми аллергенами. Провокационные пробы при этом должны быть четко обоснованными (потенциальная польза от их проведения должна превышать существующие риски) и проводиться строго в медицинских учреждениях под контролем специалистов. В соответствии с международным консенсусом, рутинное исследование уровня специфических IgE с целью определения значимого в развитии ЭКИПБ аллергена не рекомендуется, поскольку патогенез данного состояния опосредован не IgE-зависимыми механизмами. Однако аллергологическое обследование может быть рекомендовано пациентам с сопутствующими атопическими заболеваниями (атопическим дерматитом или IgE-опосредованными вариантами пищевой аллергии). Кроме того, эксперты указывают на то, что существует определенная доля пациентов с так называемым атипичным ЭКИПБ, у которых при первичном обследовании все же могут быть выявлены специфические IgE к причинным аллергенам. Авторы консенсуса подчеркивают, что в настоящее время отсутствуют какие-либо четкие лабораторные критерии, позволяющие подтвердить диагноз ЭКИПБ, однако указывают на целесообразность комплексного обследования ребенка, в частности с целью исключения иных патологических состояний, имеющих сходную с ЭКИПБ клиническую симптоматику (табл. 13).

## Дифференциальная диагностика ЭКИПБ

Состояние	Клиническая характеристика
Инфекционный гастроэнтерит	Контакт с больными в анамнезе, повышение температуры, единичный эпизод заболевания
Сепсис	Инфузионная терапия в качестве монотерапии не приносит эффекта
Некротизирующий энтероколит	Новорожденные и младенцы первого месяца жизни, быстрое нарастание клинической симптоматики, примесь крови в стуле, характерные изменения на рентгенограммах брюшной полости
Анафилаксия	Симптомы появляются в течение нескольких минут – 2 ч после попадания аллергена в организм, повышен уровень общего и специфических IgE, возможна уртикарная сыпь
Пищевая непереносимость	Характерный наследственный анамнез
Наследственные нарушения обмена (нарушения цикла мочевины, мальабсорбция фруктозы, ацидемии, нарушения $\beta$ -окисления жирных кислот, дефекты митохондриального окисления и т. д.)	Задержка психомоторного развития, неврологические нарушения, органомегалия, реакция на употребление фруктозы (при мальабсорбции фруктозы)
Непереносимость лактозы	Клиническая картина развивается после употребления цельного молока или кисломолочных продуктов, содержащих лактозу, и характеризуется повышенным газообразованием, метеоризмом, диареей, рвотой
Неврологические заболевания (синдром циклической рвоты)	Отсутствует взаимосвязь с употребляемыми продуктами питания
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Симптоматика со стороны верхних отделов ЖКТ, рвота повторная, но не приводит к развитию дегидратации
Болезнь Гиршпрунга	Задержка отхождения мекония, выраженное увеличение живота
Эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит	Отсутствует четкая взаимосвязь с употребляемыми продуктами, клиника персистирует более стойко, рвота менее интенсивная, дисфагия, может отмечаться повышенный уровень специфических IgE к пищевым аллергенам
Целиакия	Отсутствует временная взаимосвязь между возникновением симптомов и употреблением продуктов, прогрессирующее нарастание синдрома мальабсорбции, повышенный уровень специфических антител в сыворотке
Иммунные энтеропатии (включая ХВЗК, аутоиммунную энтеропатию, поражение ЖКТ при ПИД)	Редко отмечаются в младенчестве. Отсутствует взаимосвязь с употреблением определенных продуктов

Состояние	Клиническая характеристика
Пороки развития ЖКТ (включая незавершенный поворот кишечника, синдром Ледда и т. д.)	Отсутствует взаимосвязь с употребляемыми продуктами, характерные изменения на рентгенограмме брюшной полости
Коагулопатии	Отсутствует взаимосвязь с употребляемыми продуктами
Недостаточность $\alpha 1$ -антитрипсина	
Первичные иммунодефициты	

## ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ГЕМОКОЛИТОВ

Выделение свежей неизменной крови из анального отверстия чаще свидетельствует о локализации источника кровотечения в дистальном отделе толстой кишки. Выделение крови темного цвета характерно в тех случаях, когда источник кровотечения находится в верхних отделах ЖКТ (тонкая кишка, двенадцатиперстная кишка, желудок). Кровотечения из прямой кишки составляют почти 50 % всех желудочно-кишечных кровотечений и характеризуются наличием алой неизменной крови. Свежая кровь может выделяться при поражении сигмовидной и нисходящей ободочной кишки. При массивных кровотечениях неизменная кровь может выделяться из прямой кишки при расположении источника кровотечения в проксимальных отделах ЖКТ.

У детей раннего возраста причиной появления крови в стуле может быть *кишечная инвагинация*. Она наблюдается чаще всего в возрасте от 4 до 10 месяцев жизни, редко — после 1 года. Инвагинация часто наступает у здоровых, хорошо упитанных детей грудного возраста и связывается с кишечными и респираторными инфекциями, которые вызывают гиперплазию лимфоидной ткани и ускоренную перистальтику кишечника. Встречаются случаи развития инвагинации после быстрого введения нового вида прикорма. Различают острую и хроническую форму инвагинации. Острая форма проявляется в виде типичной картины полной кишечной непроходимости. При хронической форме отсутствуют значительные нарушения кровообращения в инвагинате и проходимость кишечника сохранена; отмечается повторяемость более 1 раза. У детей грудного возраста в 98–99 % случаев преобладает острая форма. Клиническая картина характеризуется острым началом. Боль внезапная, ребенок резко начинает беспокоиться и кричать, родители могут отметить точное время появления боли. После такого внезапного начала отмечаются приступы коликообразных болей, длящихся до 1–2 минут, после чего наступают интервалы успокоения на срок от 15 до 30 минут. Во время приступа ребенок проявляет двигательное беспокойство, сильно плачет, подтягивает колени к животу, отказывается от еды. В интервалах между болями полностью успо-

каивается, может даже играть и заснуть. С течением времени такие интервалы укорачиваются и в стадии прогрессирования заболевания исчезают совсем. Через несколько часов после этого появляется рвота, часто с примесью желчи. Развивается картина кишечной непроходимости: прекращается отхождение кала, газы не выпускаются, живот вздувается. Параллельно с этим развиваются признаки интоксикации: первоначальное беспокойство сменяется вялостью, отмечается дегидратация и токсикоз. Прожилки крови в испражнениях или только чистая кровь (также наличие крови на перчатке при ректальном исследовании по типу малинового желе) появляются в первые 12 часов (в 70 %), что является важным, но поздним симптомом. В диагностике более существенное значение является прощупывание внедренной кишки в виде опухоли. При пальпации обнаруживается колбасовидная масса плотной и эластичной консистенции; сначала она прощупывается в илеоцекальной области, потом — в правом подреберье или эпигастральной области. Это патогномичный симптом, который появляется обычно между 12-ю и 18-ю часами после начала заболевания. В изолированных случаях боль в животе при инвагинации не бывает очень сильной, даже остается незамеченной неопытной матерью. Поэтому она начинает волноваться при появлении рвоты с примесью желчи или после отхождения слизисто-кровявого кала. Наличие или отсутствие выделения газов обнаруживается введением катетера в прямую кишку, наружный конец которого помещают в сосуд с водой: при выделении газов они выделяются пузырьками.

Для диагностики инвагинации используют или вдувание воздуха для выявления инвагината, или рентгенологическое исследование кишечника с контрастированием бариевой взвесью (контрастная ирригоскопия). При заполнении толстой кишки барием контраст не достигает илеоцекальной области, получается дефект в наполнении кишки в виде кокарды или полулунной тени. Наличие болей в области живота, вздутия, мягкость живота, отсутствие повышения температуры, нарастание признаков интоксикации должны навести на мысль о кишечной непроходимости. При пальцевом исследовании обнаруживаются кровь, нередко и сам инвагинат.

Кровавый стул, которому предшествует боль в животе с локализацией в околопупочной области, сопровождающаяся коликами, характерен для изъязвившегося *дивертикула Меккеля* (дивертикул подвздошной кишки). Является врожденной аномалией тонкой (подвздошной) кишки, связанной с нарушением обратного развития проксимального отдела желточного протока (между пупком и кишечником), когда остается необлитерированной его проксимальная часть. Дивертикулярная болезнь широко распространена в развитых странах. Обусловлено это характером питания, в частности — дефицитом растительной клетчатки в течение длительного времени. При дивертикуле Меккеля стенка кишки в месте ее вы-

пачивания может быть выстлана кислотопродуцирующим эпителием желудочного типа, что и является непосредственной причиной образования пептической язвы и кровотечения. Встречается нечасто, но среди мальчиков в 2–4 раза чаще. Большая часть случаев протекает бессимптомно. Основными симптомами у детей младше 2 лет являются кровотечения и кишечная непроходимость. Как правило, кровотечения безболезненны, происходят малыми порциями, которые повторяются каждые 3–4 месяца, первые испражнения обычно темного цвета, затем появляется алая кровь без сгустков и слизи, что приводит к анемии.

Редко наблюдаются совершенно черные испражнения, в других случаях отмечаются кровянистые испражнения кофейно-красного цвета. В отличие от кровотечений другого происхождения, при дивертикуле Меккеля не бывает кровавой рвоты. Кишечная непроходимость обусловлена в данном случае инвагинацией, которая возникает у более старших детей (в отличие от обычной инвагинации у грудных детей). Для распознавания дивертикулярной болезни важно обращать внимание на другие ее проявления: нарушение кишечной проходимости, образование свищей, расширение толстой кишки, перфорации дивертикулов и пр. Решающее значение в диагностике имеет рентгенологическое исследование.

При частых запорах нередко у детей любого возраста может возникнуть **анальная трещина** — это дефект СО ануса, возникающий из-за ее разрыва плотными каловыми массами при запорах.

При этом наблюдается выделение алой крови в самом конце акта дефекации (кал с прожилками крови или несколько капель крови в конце испражнения). Сам акт дефекации в таких случаях бывает болезненным, и дети сдерживают позывы, усугубляя ситуацию. Во время осмотра заднего прохода при его осторожном растяжении трещина обнаруживается на задней комиссуре или же, если трещины не видно, боль появляется при пальцевом обследовании прямой кишки. Трещина является входными воротами для инфекции, появляется опасность возникновения острого парапроктита, характеризующегося частыми рецидивами и образованием параректальных свищей.

Труднее бывает поставить диагноз в тех случаях, когда источником кровотечения являются **полипы** (одиночный или диффузный полипоз кишечника). Локализация — нижние отделы толстой кишки. Часто встречаются наследственные формы полипоза.

При этом выделение крови с фекалиями происходит в конце акта дефекации, нередко отмечаются периодические боли в области живота, иногда диарея с примесью слизи и крови (примесь крови бывает достаточно обильной), возможно профузное кровотечение при отрыве полипа на ножке. Возможны явления хронической анемии. При полипах дистального отдела толстой кишки для установления диагноза достаточно пальце-

вого исследования и ректоскопии. Для выявления полипов восходящей, ободочной и нисходящей части толстой кишки необходимо проведение фиброколоноскопии. При пальцевом исследовании полип прощупывается в виде мягкой, скользящей под пальцами небольшой опухоли. У детей очень часто бывает запор, и в таких случаях на оформленном кале можно увидеть продольную борозду, образовавшуюся при прохождении его мимо полипа. В некоторых случаях наступает пролапс полипа, но в вертикальном положении ребенка спонтанно вправляется.

Часто причиной окровавленного кала и загрязнения белья кровью может быть **пролапс ануса или СО прямой кишки**. В таком случае из заднего прохода высовывается красное набухшее кольцо СО (постоянно или только при дефекации), четко отличающееся от мягкого красного полипа, висящего на ножке. Когда имеет место пролапс ануса, при пальцевом исследовании сфинктера, выпадающего из заднего прохода, палец не может проникнуть вглубь, а когда речь идет о пролапсе СО прямой кишки, палец проникает глубоко. В таких случаях важно также исключить возможность хронической инвагинации с выпавшим инвагинатом при частично сохраненной проходимости.

При проведении дифференциальной диагностики гемоколитов также нужно помнить о такой патологии как **ангиома прямой кишки**, особенно при локализации ее недалеко от ануса.

Примесь незначительного количества алой крови к каловым массам наблюдается при **геморрое**. Для диагностики проводят пальцевое исследование прямой кишки и наружный осмотр.

Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся ректальными кровотечениями у детей представлена в табл. 14, 15 и прил. 7.

Таблица 14

**Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся ректальными кровотечениями у детей**

Состояние	Возраст	Характеристика крови				Боль	Сопутствующие явления и симптомы
		цвет	количество	отношение к калу	отношение к дефекации		
Анальные трещины, эрозии и др.	Менее 2 лет	Алый, яркий	Мало	На кале	Во время и после	Выражена	Кровь видна на коже в области ануса
Колит	Любой	Яркий или темный	Мало	На кале и смешана с ним	Во время	Тенезмы	Понос, гной и слизь в кале
Полипы в прямой кишке	2–5 лет	Яркий	Мало, но может быть много	На кале и смешана с ним	Во время, но иногда после	Не свойственна	Анемия, неясные боли в животе



Состояние	Возраст	Характеристика крови				Боль	Сопутствующие явления и симптомы
		цвет	количество	отношение к калу	отношение к дефекации		
Инвагинация	До 2 лет	Малинового желе	Мало	Смешана	Во время, иногда после	Выражена	Консистенция крови желеобразная, внезапное начало, боли в животе, пустая ампула прямой кишки
Поражение верхних отделов пищеварительного тракта	Любой	Коричневый	Мало и много	Смешана	Во время	Не связана с дефекацией	Симптомы желудочно-кишечных заболеваний
Системные заболевания	Любой	От яркого до коричневого	Мало и много	Смешана	Во время	Не связана с дефекацией	Симптомы основного заболевания

Таблица 15

**Заболевания, сопровождающиеся кишечным кровотечением**

Болезнь	Особые признаки
<b>Общая кровоточивость</b>	
Мелена новорожденных	2–5-й день жизни, гипопротромбинемия
Сепсис	Сосудистая пурпура и/или тромбоцитопения
Гемофилия	Кишечные кровотечения редки
Тромбоцитопения и лейкоз	Микроч кровотечения часты в остром периоде болезни, в финале нередки значительные кровотечения
Тромбопатия фон Виллебранда–Юргенса	Упорные кровоизлияния в слизистые оболочки
Абдоминальная пурпура Шёнлейна–Геноха	Колика, рвота желчью и кровью, кровь в стуле или дегтеобразный стул
<b>Локальное воспаление</b>	
Сальмонеллез	Стул в виде гороховой каши с примесью крови
Бактериальная дизентерия	Множественный слизистый стул с кровью
Язвенный колит	Кровь и слизь в кале, обрывки пленок
Регионарный энтерит, болезнь Крона	Возможна примесь крови при обострении
Варикоз вен пищевода	Дегтеобразный стул, рвота чаще светлорасной кровью, другие признаки портальной гипертензии
Грыжа диафрагмального отверстия диафрагмы	Возможна рвота с примесью крови

Болезнь	Особые признаки
<b>Другие причины</b>	
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	Дегтеобразный стул или скрытая кровь в стуле
Дивертикул Меккеля, энтерогенные кисты с островками желудочного эпителия	Дегтеобразный стул или скрытая кровь, обильное острое кровотечение, чаще без боли
Полипы (в т. ч. синдром Пейтца–Егерса), опухоли	Дегтеобразный стул, при низком расположении светлая кровь, скрытая кровь
Язвы прямой кишки, геморрой, анальные трещины	Наложения крови и слизи на поверхности стула или капли чистой крови
Супраанальные повреждения слизистой оболочки инородным телом (катетер, термометр)	Наложения свежей крови
<b>Острая кишечная непроходимость</b>	
Инвагинация	Многочисленные порции слизи с кровью или маленькие порции кала
Заворот	Многочисленные небольшие порции слизи с кровью или небольшие порции светлой крови, скрытая кровь

## ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕСЯ ГЕМОКОЛИТОМ

**Пеллагра** возникает вследствие дефицита никотиновой кислоты, что обусловлено длительным приемом пищи с малым содержанием этого витамина или триптофана, который в организме метаболизируется в никотиновую кислоту. Поражение толстой кишки при пеллагре проявляется поносом с примесью крови в стуле, болезненностью толстой кишки при пальпации. Болезнь развивается преимущественно в тропических странах.

**Новообразования кишечника** протекают с кишечными кровотечениями, а иногда и с расстройством стула, что нередко служит поводом для направления таких заболевших в инфекционный стационар. Рак толстой кишки чаще локализуется в области прямой, сигмовидной и нисходящей кишок. Отсутствие лихорадки и выраженных проявлений общей интоксикации, преобладание кровотечения над диареей заставляет думать о возможности новообразований. Примерно в половине случаев они обнаруживаются во время ректороманоскопии, при более высоких локализациях используются фиброколоноскопия и рентгенологическое исследование.

Помимо рака, могут наблюдаться **злокачественная лимфома толстой кишки, лимфогранулематоз кишечника**, при которых чаще поражается область слепой кишки.

Кишечные кровотечения могут быть следствием *эндометриоза толстой кишки* (обычно поражается сигмовидная кишка). Характерна связь болей и кишечных кровотечений с менструальным циклом (появляются только во время менструаций).

Дегтеобразный стул сопутствует кровотечению *при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки*. Наличие симптомов язвенной болезни и данные ФЭГДС позволяют установить диагноз.

Боли в животе, жидкий стул с примесью слизи и крови могут быть проявлением абдоминального синдрома *при болезни Шёнлейна–Геноха*, реже наблюдаются другие причины (*туберкулез кишечника, диффузный семейный полипоз, гемангиома толстой кишки* и др.).

### ТАКТИКА ВРАЧА ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ГЕМОКОЛИТА У РЕБЕНКА

Необходимо придерживаться следующего алгоритма:

1. Подробный опрос (жалобы, анамнез заболевания и жизни, эпидемиологический анамнез, пищевой анамнез).
2. Физикальный осмотр (оценка перитонеальных симптомов, перистальтики, осмотр стула, выявление внекишечной симптоматики).
3. Лабораторные исследования (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, коагулограмма по показаниям, копрограмма, бактериологическое исследование кала, исследование кала на кампилобактер, амебиаз, гельминты и простейшие, токсины А и В *Cl. difficile*, кальпротектин).
4. Инструментальный мониторинг (УЗИ ОБП, эндоскопические и лучевые методы исследования).
5. При подозрении на острую хирургическую патологию — рентген-диагностика, осмотр хирурга, ректальное исследование.
6. При подозрении на ХВЗК — осмотр гастроэнтеролога.
7. При подозрении на ПИД — консультация иммунолога, при возможности — геномное секвенирование.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2001. 527 с.
2. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. Москва : Триада М, 1998. С. 348–380.
3. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова. Москва, 2015. 27 с.
4. Ванденплас, И. Комментарии к практическим рекомендациям ESPGHAN по диагностике и лечению аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста / И. Ванденплас, И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия (прил. К журн. Consilium Medicum). 2016. № 3. С. 7–12.
5. Захарова, И. Н. Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками (FPIES): современные принципы диагностики и лечения на основании анализа положений международного консенсуса / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия (прил. к журн. Consilium Medicum). 2018. № 1. С. 15–22.
6. Хронические воспалительные заболевания толстой кишки у детей / И. Н. Захарова [и др.]. Москва, 2010. 99 с.
7. Кастюкевич, Л. И. Клинические особенности течения кишечной инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, у детей первого года жизни / Л. И. Кастюкевич, Р. Н. Манкевич // Актуальные проблемы педиатрии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 5 ноября 2015 г. / отв. ред. проф. Н. С. Парамонова. Гродно : ГрГМУ, 2015. С. 106–109.
8. Колхир, П. В. Доказательная аллергология и иммунология / П. В. Колхир. Москва : Практическая медицина, 2010. 528 с.
9. Корниенко, Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Е. А. Корниенко. Москва, 2014. 207 с.
10. Надирбекова, Р. А. Сравнительная характеристика течения дизентерии у детей до года и от одного года до трех лет / Р. А. Надирбекова, Р. М. Кадырова, З. К. Джолбунова // Вестник КГМА имени И.К. Ахунбаева. 2017. № 1. С. 157–161.
11. Болезнь Крона у детей: современные подходы к лечению и особенности клинических проявлений и диагностики / О. Н. Назаренко [и др.] // Педиатрия. Восточная Европа. Т. 5. № 4. С. 558–566.
12. Николаева, И. В. Современные стратегии диагностики и лечения *clostridium difficile*-инфекции (обзор литературы) / И. В. Николаева, И. В. Шестакова, Г. Х. Муртазина // Acta biomedica scientifica. 2018. № 1. Т. 3. С. 34–42.
13. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус / А. С. Потапов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2013. № 12 (3). С. 18–30.
14. Румянцев, В. Г. Болезнь Крона в детском возрасте / В. Г. Румянцев, Н. Е. Щиголева // Consilium Medicum. 2002. Т. 04. № 6. С. 11–17.
15. Behrens, R. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Children and Adolescents : Practice Manual / R. Behrens. 2004. 83 p.
16. Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes with an emphasis on IBD-Unclassified in children: a multicenter study from the Pediatric IBD Porto group of ESPGHAN / L. Birimberg-Schwartz [et al.] // J. Crohns Colitis. 2017. № 11. P. 1078–1084.

17. *Non-IgE-mediated* gastrointestinal food allergies in children / J. C. Caubet [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017. № 28. P. 6–17.
18. *Clinical* features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience / J. C. Caubet [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. № 134. P. 382–389.
19. *Das, K. M.* Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: New insights into autoimmune pathogenesis / K. M. Das // *Dig. Dis. Sci.* 1999. № 44. P. 1.
20. *Diorio, C.* Guideline for the management of *Clostridium difficile* infection in children and adolescents with cancer and pediatric hematopoietic stem-cell transplantation recipients / C. Diorio, P. D. Robinson, R. A. Ammann // *J. Clin. Oncol.* 2018. № 36 (31). P. 3162–3171.
21. *Primary* prevention of allergic disease through nutritional interventions / D. M. Fleischer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013. № 1. P. 29–36.
22. *Guidance* for the nutrition management of gastrointestinal allergy in pediatrics / M. Groetch [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013. № 1. P. 323–331.
23. *Guidelines* for the diagnosis and management of food allergy in the United States : report of the NIAID-sponsored expert panel // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 6.
24. *Hatchette, T. F.* Infectious diarrhea: when to test and when to treat / T. F. Hatchette, D. Farina // *CMAJ.* 2011. № 183. P. 339–344.
25. *Epidemiology* and clinical manifestations of enteroaggregative *Escherichia coli* / J. B. Hebbelstrup [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* 2014. № 27. P. 614–630.
26. *Hwang, J. B.* Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome / J. B. Hwang, S. M. Sohn, A. S. Kim // *Arch. Dis. Child.* 2009. № 94. P. 425–428.
27. *Jarvinen, K.* Food protein-induced enterocolitis syndrome: current management strategies / K. Jarvinen, A. Nowak-Wegrzyn // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013. № 1. P. 317.
28. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study / Y. Katz [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. № 127 (3). P. 647–653.
29. *Khot, P. D.* Novel approach for differentiating *Shigella* species and *Escherichia coli* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry / P. D. Khot, M. A. Fisher // *J. Clin. Microbiol.* 2013. № 51. P. 3711–3716.
30. *Diagnostic* approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children : ESPGHAN GI Committee practical guidelines / S. Koletzko [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. № 55 (2). P. 221–229.
31. *The ESPGHAN* Revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents / A. Levine [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. № 58. P. 795–806.
32. *Mamula, P.* Pediatric Inflammatory bowel disease / P. Mamula, J. E. Markowitz, R. N. Baldassano // Springer. 2008. P. 665.
33. *EAACI* Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy / F. Muraro [et al.] // *Allergy.* 2014. № 69 (8). P. 1008–1025.
34. *Nicholson, M. R.* Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Children: Patient Risk Factors and Markers of Intestinal Inflammation / M. R. Nicholson, J. D. Crews, J. R. Starke // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017. Vol. 36. P. 379.

35. *International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary* — Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / A. Nowak-Węgrzyn [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. № 139 (4). P. 1111–1126.
36. *Consensus Guidelines ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease* / F. M. Ruemmele [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014. № 8. P. 1179–1207.
37. *Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population* / M. A. Ruffner [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013. № 1. P. 343–349.
38. *Examination of the enterotoxigenic Escherichia coli population structure during-human infection* / J. W. Sahl [et al.] // *MBio.* 2015. № 6 (3).
39. *Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom* / B. K. Sandhu [et al.] // *JPGN.* 2010. № 50 (1). P. 1–13.
40. *Shigellosis : seminar* / K. L. Kotloff [et al.] // *Lancet.* 2018. Vol. 391. P. 801–812.
41. *The diagnosis of food allergy : a systematic review and meta-analysis* / K. Soares-Weiser [et al.] // *Allergy.* 2014. № 69. P. 76–86.
42. *Management of Pediatric Ulcerative Colitis: joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines* / D. Turner [et al.] // *JPGN.* 2012. Vol. 55 (3). P. 340–361.
43. *Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study* / D. Turner [et al.] // *Gastroenterology.* 2007. № 133. P. 423.
44. *Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: Ambulatory care — an evidence-based guideline from European crohn's and colitis organization and European society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* / D. Turner [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. № 67-2. P. 257–291.
45. *Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children : a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the porto IBD working group of ESPGHAN* / D. Turner [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology.* 2011. № 106. P. 574–588.
46. *Evaluation of a real-time multiplex PCR for the simultaneous detection of Campylobacter jejuni, Salmonella spp., Shigella spp./EIEC and Yersinia enterocolitica in fecal samples* / P. Van Lint [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015. № 34. P. 535–542.
47. *Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline* / C. Venter [et al.] // *Clin. Transl. Allergy.* 2017. № 7. P. 26.
48. *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines* / World Allergy Organization (WAO) // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. № 21. Suppl. 21. P. 1–125.

**Алгоритм диагностического поиска при наличии у больного крови в испражнениях**



**Дифференциальный диагноз инвагинации и дизентерии  
у детей раннего возраста**

<b>Симптомы</b>	<b>Инвагинация</b>	<b>Дизентерия</b>
Начало заболевания	Внезапное, среди полного здоровья. Резкое беспокойство, нормальная или субфебрильная температура	Острое начало, нерезкое беспокойство, при токсической форме — менингоэнцефалитический синдром, лихорадка
Характер болей	Резкие приступы болей (иногда кратковременное шоковое состояние), резкое двигательное беспокойство во время болей, в интервалах между приступами дети дремлют	Приступы нерезких болей перед дефекацией
Рвота	После появления боли однократная или повторная	Не всегда
Живот	Умеренно вздут, во время приступов болей иногда видна перистальтика; во время интервалов живот мягкий; в 70–80 % случаев пальпируется инвагинат в виде колбасовидного валика	Мягкий, втянутый, иногда спастически сокращенная сигма
Дефекация	Задержка дефекации и выделения газов. Только в первые часы возможно выделение каловых масс из нижних отделов кишечника; позже выделение крови или кровянистой слизи	Постепенное нарастание кишечных явлений; каловые массы жидкие с примесью слизи и зелени; затем слизь, прожилки крови в кале, иногда слизь с прожилками крови
Состояние заднего прохода	Сомкнут	Податливость или зияние
Тенезмы	Нет	Есть
Ректальное исследование	Ампула прямой кишки пуста, на пальце кровь или кровянистая слизь	Ампула прямой кишки содержит слизистые выделения с примесью крови



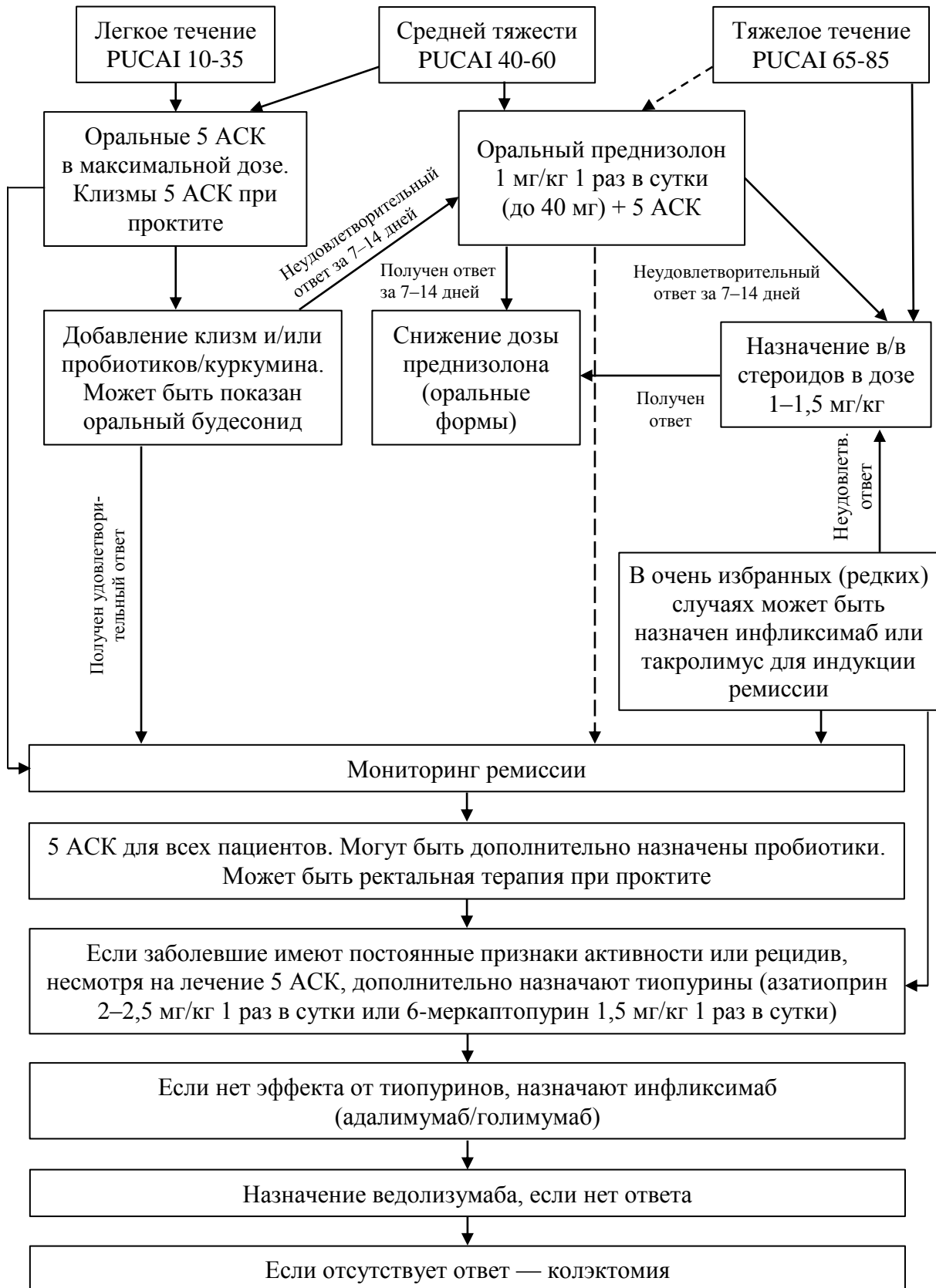
### Дифференциальная диагностика шигеллеза и амебиаза

Критерий	Шигеллез	Амебиаз
Эпиданамнез	Антропоноз, распространен повсеместно	Антропоноз, распространен в странах с жарким климатом
Начало болезни	Острое	Постепенное
Течение болезни	Острое	Длительное, часто затяжное и хроническое
Интоксикация, лихорадка	Характерны, разной степени выраженности	Не характерны, не выражены
Толстая кишка	Боль в левой подвздошной области, спазм и уплотнение сигмы	Боль в правой половине живота, уплотнение слепой и восходящей толстой кишки
Стул	Частый, жидкий, скудный со слизью и прожилками крови («ректальный плевок»)	Кашицеобразный, обильный с большим количеством слизи, пропитанной кровью («малиновое желе»)
Эндоскопическая картина слизистой оболочки толстой кишки	Диффузный катар, очаговые изменения (геморрагии, эрозии, язвы)	Малоизмененная слизистая оболочка, глубокие язвы с подрывными краями
Гемограмма	Незначительный лейкоцитоз с нейтрофилезом	Анемия, эозинофилия
Внекишечные проявления	Септический шок, ГУС, синдром Рейтера	Похудание, гепатомегалия, абсцессы печени, легких, головного мозга

### Дифференциальная диагностика гемоколитов

Симптом	Показатель
Гемоколит с лихорадкой	
Похудание	Новообразование, ХВЗК
Эозинофилия	Гельминтозы
Нет эффекта от лечения антимикробными средствами	ХВЗК, протозооз
Абсцессы печени, легких	Амебиаз
Контакт со свиньями	Балантидиаз
Употребление фаст-фуда	ЭГЭ
Тенезмы, ложные позывы	Шигеллезы, ЭИЭ
Антибиотики в анамнезе	СДИ, ПМК
Гемоколит без лихорадки	
Постепенное начало	Новообразование, ХВЗК, амебиаз

**Медикаментозное ведение язвенного колита у детей**



## ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ КИШЕЧНИКА

Таблица 1

Иммунодефициты с дефектами клеточного и гуморального звена иммунитета (комбинированные иммунодефициты)

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
<b>1. Т-В+ тяжелый комбинированный иммунодефицит/недостаточность (ТКИН)</b>								
Дефицит $\gamma$ c (ТКИН, вызванный дефектом общей $\gamma$ -цепи, дефицит CD132)	IL2RG	XL	308380	Очень сильно снижены	В норме либо повышены	Снижены	Снижение NK	D81.2
Дефицит CD3 $\delta$	CD3D	AR	186790	Очень сильно снижены	В норме	Снижены	NK в норме, отсутствуют $\gamma/\delta$ Т-клетки	D81.2
Дефицит CD3 $\epsilon$	CD3E	AR	186830	Очень сильно снижены	В норме	Снижены	NK в норме, отсутствуют $\gamma/\delta$ Т-клетки	D81.2
<b>2. Т-В-ТКИН</b>								
Дефицит RAG	RAG1 RAG2	AR	179615 179616	Очень сильно снижены	Очень сильно снижены	Снижены	Нормальное количество NK-клеток, но повышен риск отторжения трансплантата, предположительно из-за активированных NK-клеток	D81.1
Дефицит DCLRE1C (Артемис)	DCLRE1C	AR	605988	Очень сильно снижены	Очень сильно снижены	Снижены	Нормальное количество NK-клеток, но повышен риск отторжения трансплантата, предположительно из-за активированных NK-клеток, радиочувствительность	D81.1

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	OMIM	Т-клетки	В-клетки	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
Дефицит ДНК лигазы IV	LIG4	AR	601837	Очень сильно снижены	Очень сильно снижены	Снижены	Нормальное количество НК-клеток, радиочувствительность, микроцефалия	D81.1
Дефицит аденозин дезаминазы (АДА)	ADA	AR	608958	Очень сильно снижены	Снижены, снижаются	Снижены, снижаются	НК снижены, нарушения со стороны костной ткани, может наблюдаться альвеолярный протеиноз, когнитивные нарушения	D81.3
Активирующий дефект в RAC2	RAC2	AD GOF	602049	Очень сильно снижены	Очень сильно снижены	Снижены, нарушен специфический гуморальный ответ	Рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, лимфопролиферация; нейтропения	D81.1
<b>3. Комбинированный иммунодефицит/недостаточность (КИН), обычно менее тяжелый, чем ТКИН</b>								
Дефицит CD40 лиганда (CD154)	CD40LG	XL	308230	В норме или снижены	Присутствуют sIgM <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> наивные В-клетки; IgG <sup>+</sup> , IgA <sup>+</sup> , IgE <sup>+</sup> В-клетки памяти отсутствуют	IgM в норме или повышен, другие изотипы Ig снижены	Тяжелые и оппортунистические инфекции, идиопатическая нейтропения; гепатит и холангит, криптоспоридийная инфекция, холангиокарцинома; аутоиммунные цитопении; периферические нейроэктодермальные опухоли	D81.8
Дефицит CD40	CD40	AR	606843	В норме	–	–	Нейтропения, оппортунистические инфекции, заболевания ЖКТ, желчевыводящих путей и печени, криптоспоридийные инфекции	D81.8
Дефицит ICOS	ICOS	AR	604558	В норме	В норме	Снижены	Частые инфекции, аутоиммунные проявления, гастроэнтерит, гранулемы	D81.8

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	OMIM	Т-клетки	В-клетки	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
Дефицит ICOSL	ICOSLG	AR	605717	Снижены	Снижены	Снижены	Частые бактериальные и вирусные инфекции, нейтропения	D81.8
Дефицит CD3 $\gamma$	CD3G	AR	186740	Нормальное количество, но снижена экспрессия TCR	В норме	В норме	Иммунодефицит и аутоиммунные проявления различной степени тяжести	D81.8
Комбинированный иммунодефицит с гипоморфными и активирующими мутациями в ZAP-70	ZAP70	AR (LOF/GOF)	617006	CD8 снижены, CD4 в норме или снижены	В норме или снижены	IgA в норме, IgM снижен, IgG в норме или снижен; нарушен синтез защитных Ат в ответ на вакцинацию	Выраженные аутоиммунные проявления (буллезный пемфигоид, воспалительный колит)	D81.8
Дефицит МНС II класса, группы А, В, С, D	CIITA	AR	600005	CD4+ Т клетки снижены, снижена экспрессия МНС II на лимфоцитах	В норме	В норме или снижены	Отсутствие прибавки в весе, инфекции дыхательного и пищеварительного тракта, заболевания печени / желчевыводящих путей	D81.7
	RFXANK	AR	603200					
	RFX5	AR	601863					
	RFXAP	AR	601861					
Дефицит IKAROS	IKZF1	AD DN	603023	Отсутствие Т-клеток памяти	Отсутствие В-клеток памяти	Снижение Ig	Частые синусно-легочные инфекции, ранняя манифестация КИН пневмоцистозом	D81.8
Дефицит DOCK8	DOCK8	AR	243700	Т-клеточная лимфопения, снижены наивные CD8 Т-клетки, повышены истощенные CD8+	Повышено общее содержание В-клеток, снижены В-клетки памяти, нарушена периферическая В-кле-	IgM снижен, IgG и IgA в норме/повышены, очень высокий уровень IgE, слабый гуморальный ответ	Снижено содержание НК клеток и их функция нарушена. Эозинофилия, частые инфекции, вирусные, грибковые и стафилококковые инфекции кожи, тяжелая	D81.8

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	OMIM	Т-клетки	В-клетки	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
				ТЕМ клетки, снижены МАИТ, НКТ, повышены $\gamma\delta$ Т-клетки; нарушена пролиферация; мало Трег, и их функция нарушена	точная толерантность		атопия / аллергические заболевания, злокачественный диатез	
Дефицит DOCK2	DOCK2	AR	603122	Снижены	В норме	IgG в норме или снижен, слабый гуморальный ответ	Ранние инвазивные бактериальные и герпесвирусные инфекции, нормальное количество НК-клеток, но их функция нарушена. Слабый пролиферативный ответ в гематопозитических и негематопозитических клетках	D81.8
Дефицит TCR $\alpha$	TRAC	AR	615387	Отсутствие TCR $\alpha\beta$ за исключением минорной CD3-dim TCR $\alpha\beta$ популяции; большинство Т-клеток $\gamma\delta$ ; слабый пролиферативный ответ	В норме	В норме	Частые бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, иммунодисрегуляция и аутоиммунные проявления, диарея	D81.8
Дефицит MALT1	MALT1	AR	615468	Нормальное количество, нарушена пролиферация	В норме	Нормальные уровни, нарушен специфический гуморальный ответ	Бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, диарея	D81.8

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
Дефицит BCL10	BCL10	AR	616098	Нормальное количество, мало Т-клеток памяти и Treg, нарушена пролиферация в ответ на антигены и анти-CD3	Нормальное количество, снижены переключенные В-клетки памяти	Снижены	Частые бактериальные и вирусные инфекции, кандидоз, гастроэнтерит	D81.8
Дефицит IL-21	IL21	AR	615767	Нормальное количество, нормальная / нарушенная функция	Снижены, снижены переключенные В-клетки памяти	Гипогаμμαглобулинемия, нарушен специфический гуморальный ответ; повышен IgE	Тяжелый колит с ранней манифестацией, частые синуситы, легочные инфекции	D81.8
Дефицит IKKB	IKKB	AR	615592	Нормальное количество, отсутствуют Treg и $\gamma/\delta$ Т-клетки, нарушена активация TCR	Нормальное количество, нарушена функция	Снижены	Частые бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, оппортунистические инфекции	D81.8
Гаплонедостаточность RelA	RELA	AD	618287	В норме / повышены	В норме	В норме	Хронические изъязвления слизистой оболочки, нарушена активация NFkB; снижена продукция провоспалительных цитокинов	D81.8
Дефицит c-Rel	REL	AR	164910	В норме, снижены CD4+ Т-клетки памяти, нарушена пролиферация	Снижены, преимущественно наивные; мало переключенных В-клеток памяти, нарушена пролиферация	Снижены, нарушен специфический гуморальный ответ	Частые инфекции, вызываемые бактериями, микобактериями, сальмонеллой и оппортунистическими микроорганизмами. Дефект врожденного иммунитета	D81.8

## Комбинированные иммунодефициты с синдромальными проявлениями

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	T-клетки	B-клетки	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
<b>1. Иммунодефициты с врожденной тромбоцитопенией</b>								
Синдром Вискотта–Олдрича (WAS LOF)	WAS	XL	300392	Прогрессивное снижение количества, нарушен ответ лимфоцитов на стимуляцию анти-CD3	Нормальное количество	Снижен IgM и гуморальный ответ на липополисахариды, часто повышен IgA и IgE	Тромбоцитопения с маленьким размером тромбоцитов, экзема, частые бактериальные / вирусные инфекции, кровавая диарея, лимфома, аутоиммунные заболевания, IgA-нефропатия. У пациентов с XL-тромбоцитопенией отмечается более поздняя манифестация осложнений и большая продолжительность жизни, но со временем у них развиваются те же осложнения, что и у пациентов с WAS	D82.0
Дефицит WIP	WIPF1	AR	602357	Снижены, нарушен ответ лимфоцитов на стимуляцию анти-CD3	В норме либо снижены	В норме, за исключением повышенного IgE	Тромбоцитопения с нормальным либо маленьким размером тромбоцитов, частые бактериальные либо вирусные инфекции, экзема, кровавая диарея, отсутствует белок WAS	D82.8
Arp2/3-опосредованный дефект	ARPC1B	AR	604223	В норме	Нормальное количество	В норме, за исключением повышенных	Легкая тромбоцитопения с нормальным размером тромбоцитов, частые	D82.8



Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	T-клетки	B-клетки	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
разветвления филаментов						уровней IgA и IgE	инвазивные инфекции; колит, васкулит, аутоантитела (ANA, ANCA), эозинофилия; дефект A $\alpha$ 2/3 опосредованного разветвления филаментов	
<b>2. Дефекты репарации ДНК, кроме приведенных в предыдущей таблице</b>								
Синдром Блума	BLM	AR	604610	В норме	В норме	Снижены	Низкорослость, лицевые аномалии фоточувствительная эритема; недостаточность костного мозга; лейкоз, лимфома; хромосомная нестабильность	Q82.8
Иммунодефицит с центральной нестабильностью и лицевыми аномалиями (ICF типы 1, 2, 3, 4)	DNMT3B	AR	602900	Снижены или в норме, может быть снижена пролиферация в ответ на ФГА	Снижены или в норме	Гипогамаглобулинемия или агамаглобулинемия, переменное снижение уровня антител	Признаки лицевого дисморфизма, задержка развития, макроглоссия; бактериальные/оппортунистические инфекции; мальабсорбция; цитопении; злокачественные новообразования; множественные кольцевые хромосомы 1, 9, 16	D84.8
	ZBTB24	AR	614064	Снижены или в норме	–	–	–	
	CDCA7	AR	609937	Снижены или в норме, может быть снижена пролиферация в ответ на ФГА	–	–	Признаки лицевого дисморфизма, задержка развития, макроглоссия; бактериальные / оппортунистические инфекции; мальабсорбция; цитопении; злокачествен-	
	HELLS	AR	603946	Снижены или в норме	–	–		

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	T-клетки	B-клетки	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
							ные новообразования; множественные кольцевые хромосомы 1, 9, 16	
<b>3. Тимические дефекты с дополнительными врожденными аномалиями</b>								
Дефицит крылатой спирали FOXN1 (атимия)	FOXN1	AR	601705	Сильно снижены	В норме	Снижены	Тяжелые инфекции; дефект развития эпителия тимуса, иммунодефицит; врожденная алоpecia, дистрофия ногтей; дефект нервной трубки	D82.8
<b>5. Гипер-иммуноглобулин E-синдром (HIES)</b>								
AD-HIES Дефицит STAT3 (синдром Иова)	STAT3	AD LOF (доминантно-негативная)	147060	Общее количество в норме; Th17, фолликулярные T-хелперы, MAIT, NK-T-клетки снижены, Tregs могут быть повышены; нарушен ответ на цитокины, активирующие STAT3	В норме, снижены B-клетки памяти, повышена экспрессия BAFF, нарушен ответ на цитокины, активирующие STAT3	Очень высокий уровень IgE, снижение продукции специфических антител	Характерные черты лица (широкая носовая перегородка); бактериальные инфекции (фурункулы, абсцессы легких, пневматоцеле), вызванные <i>S. aureus</i> , аспергиллез легких, <i>Pneumocystis jirovecii</i> ; экзема, кандидоз кожи и слизистых; повышенная мобильность суставов, остеопороз и переломы костей, сколиоз, задержка смены молочных зубов; аневризмы сосудов сердца и головного мозга	D82.4
Дефицит CARD11 (гетерозигота)	CARD11	AD LOF (доминантно-негатив-	617638	Общее количество в норме, но нарушена активация и проли-	В норме или снижены	Повышен IgE, снижена продукция специфических антител;	Вариабельная атопия, экзема, пищевые аллергии, эозинофилия; кожные вирусные инфекции,	D82.4

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
		ная)		ферация Т-лимфоцитов; сдвиг в сторону Th2		нарушена активация через сигнальные пути NF-κB и mTORC1	частые инфекции дыхательных путей; лимфома; КИН	
<b>7. Ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом (EDA-ID)</b>								
EDA-ID, вызванная дефицитом NEMO/IKBKG (эктодермальная дисплазия, иммунодефицит)	IKBKG	XL	300248	В норме или снижены, нарушена активация TCR	В норме; снижены В-клетки памяти и изотип-переключенные В-клетки	Снижены, у некоторых пациентов повышены IgA, IgM, слабый специфический гуморальный ответ, отсутствуют антитела к полисахаридным антигенам	Ангидротическая эктодермальная дисплазия (у некоторых); различные инфекции (бактерии, микобактерии, вирусы, грибы); колит; конические зубы, переменные дефекты кожи, волос и зубов; дисфункция моноцитов	Q82.4
EDA-ID, вызванная мутацией IKBA GOF	NFKBIA	AD GOF	164008	Общее количество Т-лимфоцитов в норме, нарушена активация TCR	Нормальное количество В-лимфоцитов, нарушена активация BCR, снижены В-клетки памяти и отсутствуют изотип-переключенные В-клетки памяти	Снижены IgG и IgA, повышен IgM, слабый специфический гуморальный ответ, отсутствуют антитела к полисахаридным антигенам	Ангидротическая эктодермальная дисплазия (у некоторых); различные инфекции (бактерии, микобактерии, вирусы, грибы); колит; переменные дефекты кожи, волос и зубов; нарушена функция Т-клеток и моноцитов	Q82.4
<b>8. Дефекты кальциевых каналов</b>								
Дефицит ORAI-1	ORAI1	AR	610277	В норме, нарушена TCR-опосредованная активация	В норме	В норме	Аутоиммунные проявления; EDA; не прогрессирующая миопатия	D81.8
Дефицит STIM1	STIM1	AR	605921					D81.8

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	T-клетки	B-клетки	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
<b>9. Другие дефекты</b>								
Иммунодефицит с множественными атрезиями кишечника	TTC7A	AR	609332	Варьируют, в некоторых случаях при скрининге TREC отсутствуют или снижены; при рождении могут иметь фенотип ТКИН	В норме или снижены	Значительно снижены IgG, IgM, IgA	Бактериальные (сепсис), грибковые и вирусные инфекции; множественные атрезии кишечника, часто с внутриутробным многоводием и ранней смертью	Q43.8
Трихо-гепато-энтерический синдром (THES)	TTC37 SKIV2L	AR	222470 614602	Нарушена продукция ИФН $\gamma$	Варибельное снижение переклоченных В-клеток памяти	Гипогамаглобулинемия, может быть нарушен гуморальный ответ	Инфекции дыхательных путей; IUGR; признаки лицевого дисморфизма, курчавые волосы; упорная диарея с ранним началом, цирроз печени; аномалии тромбоцитов	D82.8

Таблица 3

### Дефекты преимущественно антителообразования

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
<b>1. Значительное снижение изотипов сывороточных иммуноглобулинов со значительным снижением или полным отсутствием В-лимфоцитов, агаммаглобулинемия</b>						
Дефицит ВТК, X-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA)	ВТК	XL	300300	Все изотипы снижены у большинства пациентов, у некоторых пациентов детектируемый уровень иммуноглобулинов	Тяжелые бактериальные инфекции, нормальное количество про-В-клеток	D80.0
Дефицит p85	PIK3R1	AR	615214	Все изотипы снижены	Тяжелые бактериальные инфекции, цитопении, про-В-клетки снижены или отсутствуют	

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
<b>2. Выраженное снижение как минимум двух изотипов сывороточных иммуноглобулинов со снижением или нормальным количеством В-лимфоцитов, фенотип ОВИН</b>						
Синдром активации p110δ (APDS)	PIK3CD GOF	AD	615513 (APDS1)	IgM в норме / повышен, снижены IgG и IgA	Тяжелые бактериальные инфекции; снижены В-клетки памяти и повышены транзиторные В-лимфоциты, ВЭБ ± CMV виремия, лимфаденопатия/спленомегалия, аутоиммунные проявления, лимфопролиферация, лимфома	D83.1
	PIK3R1	AD	616005 (APDS2)	–	Тяжелые бактериальные инфекции; снижены В-клетки памяти и повышены транзиторные В-лимфоциты, лимфаденопатия/спленомегалия, лимфопролиферация, лимфома; задержка развития	D83.1
Дефицит PTEN (LOF)	PTEN	AD	158350	В норме / снижены	Частые инфекции, лимфопролиферация, аутоиммунные проявления; задержка развития	D83.1
Дефицит TRNT1	TRNT1	AR	612907	Дефицит В-клеток и гипогаммаглобулинемия	Врожденная сидеробластная анемия, глухота, задержка развития	D83.8
Дефицит NFKB1	NFKB1	AD	164011	IgG, IgA, IgM в норме или снижены, В-клетки в норме или снижены, снижены В-клетки памяти	Частые сино-легочные инфекции, ХОБЛ, ВЭБ-ассоциированная пролиферация, аутоиммунные цитопении, алоpecia и аутоиммунный тиреоидит	D83.8
Дефицит IKZF1 IKAROS	IKZF1	AD (гаплонедостаточность)	603023	Снижены IgG, IgA, IgM, В-клетки снижены или в норме; содержание В-клеток и уровень Ig снижается с возрастом	Снижены про-В-клетки, частые сино-легочные инфекции; повышен риск ОЛЛ, аутоиммунных заболеваний, фенотип ОВИН	D83.8
Дефицит RAC2	RAC2	AR	602049	Снижены IgG, IgA, IgM, В-клетки снижены или в норме; снижен Ат ответ после вакцинации	Частые сино-легочные инфекции, селективный дефицит IgA; постстрептококковый гломерулонефрит; крапивница	D83.8
<b>3. Выраженное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным уровнем IgM и нормальным количеством В-клеток, гипер IgM</b>						
Дефицит AID	AICDA	AR	6055258	IgG и IgA снижены, IgM повышен; В-клетки памяти в норме, но есть дефект соматической гипермутации	Бактериальные инфекции, увеличены лимфоузлы и герминальные центры; аутоиммунные проявления	D80.5

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Иммуноглобулины (Ig)	Сопутствующие проявления	МКБ-10
		AD	605257	IgG отсутствует или снижен, IgA не детектируется, IgM повышен; В-клетки памяти в норме с ненарушенной соматической гипермутацией	Бактериальные инфекции, увеличены лимфоузлы и герминальные центры. Мутации однозначно локализуются в экспорте сигнала из ядра	D80.5

Таблица 4

### Заболевания иммунной дисрегуляции

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Циркулирующие Т-клетки	Циркулирующие В-клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
<b>1. Семейный гемофагоцитарный лимфогистеоз (синдромы FHL)</b>								
Дефицит STXBP2/Munc 18–2 (FHL5)	STXBP2	AR или AD	601717	–	–	–	–	D76.1
<b>3. Дефекты регуляторных Т-клеток</b>								
ИРЕХ, X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии	FOXP3	XL	300292	В норме	В норме	Дефицит (и/или нарушенная функция) CD4+, CD25+, FOXP3+ регуляторных Т-клеток (Tregs)	Аутоиммунная энтеропатия, ранний диабет, тирозит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, экзема, повышенный уровень IgE и IgA	K63.9
Дефицит CD25	IL2RA	AR	147730	В норме или снижены	В норме	Отсутствуют CD4+, C25+ с нарушением функции Tregs	Лимфопролиферация, аутоиммунные проявления, нарушена пролиферация Т-клеток in vitro	D81.2
Дефицит CD122	IL2RB	AR	618495	Повышены CD8 Т-клетки памяти, снижены Tregs	Повышены В-клетки памяти	Снижение экспрессии IL2Rβ, нарушение регуляции сигнала в ответ на	Лимфопролиферация, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунная гемолитическая анемия,	D84.8

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Циркулирующие Т-клетки	Циркулирующие В-клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
						IL-2/IL-15; повышенное содержание незрелых NK клеток	дерматит, энтеропатия, гипергаммаглобулинемия, частые вирусные инфекции (ВЭБ, ЦМВ)	
CTLA4 гаплонедостаточность (АЛПС-5)	CTLA4	AD	123890	Снижены	Снижены	Нарушена функция Tregs	Аутоиммунные цитопении, энтеропатия, интерстициальная болезнь легких, инфильтрация лимфоцитами нелимфоидных органов, частые инфекции	D84.8
Дефицит LRBA	LRBA	AR	606453	Количество CD4 в норме или снижено, нарушение регуляции Т-клеток	Количество В-клеток снижено или в норме	У большинства пациентов снижены IgG и IgA	Частые инфекции, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные проявления	D84.8
Дефицит DEF6	DEF6	AR	610094	Незначительная CD4 и CD8 лимфопения	Количество В-клеток снижено или в норме	Нарушена функция Tregs	Энтеропатия, гепатоспленомегалия, кардиомиопатия, частые инфекции	D84.8
GOF мутация в гене STAT3	STAT3	AD GOF	102582	Снижены	Снижены	Усиление STAT3 сигналинга, приводящее к усилению дифференцировки в сторону Th17, лимфопролиферации и аутоиммунным проявлениям. Снижение количества Tregs и нарушение их функции	Лимфопролиферация, аутоиммунные поражения солидных органов, частые инфекции	D84.8

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Циркулирующие Т-клетки	Циркулирующие В-клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
Дефицит BACH2	BACH2	AD	605394	Прогрессирующая Т-клеточная лимфопения	Нарушение формирования В-клеток памяти	Гаплонедостаточность транскрипционного фактора, критичного для линейной спецификации	Лимфоцитарный колит, синусо-легочные инфекции	D84.8
Дефицит FERMT1	FERMT1	AR	173650	В норме	В норме	Внутриклеточное накопление IgG, IgM, IgA и C3 в коллоидных тельцах под базальной мембраной	Дерматоз, характеризующийся врожденными волдырями, атрофией кожи, светочувствительностью, хрупкостью и шелушением кожи	D84.8
<b>4. Иммунодефициты с аутоиммунными проявлениями и с лимфопролиферацией или без нее</b>								
APCED (APS-1), аутоиммунная полиэндокринопатия с кандидозом и эктодермальной дистрофией	AIRE	AR или AD	240300	В норме	В норме	AIRE является контрольной точкой для отрицательной селекции аутореактивных Т-лимфоцитов в тимусе и дифференцировки Tregs	Аутоиммунные проявления: гипопаратиреоз, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, диабет, дисфункция половых желез и другие нарушения; гипоплазия зубной эмали, очаговая алопеция, энтеропатия, В <sub>12</sub> -дефицитная анемия; хронический кандидоз кожи и слизистых	E31.0
Дефицит ITCH	ITCH	AR	606409	Не оценивались	Не оценивались	Дефицит Itch может вызвать иммунную дисрегуляцию, влияя как на индукцию анергии в аутореактивных эффекторных Т-клетках, так и на генерацию Tregs	Хроническое заболевание легких с ранним началом (интерстициальный пневмонит), аутоиммунные проявления (тиреоидит, диабет I типа, хроническая диарея / энтеропатия и гепатит), неспособность развиваться, отсутствие прибавки в весе, лицевой дисморфизм	D84.8



Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Циркулирующие Т-клетки	Циркулирующие В-клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
JAK1 GOF	JAK1	AD GOF	147795	Не оценивались	Не оценивались	Гиперактивация JAK1	Гепатоспленомегалия, эозинофилия, эозинофильный энтерит, заболевания щитовидной железы, нарушения роста, вирусные инфекции	D84.8
Дефицит пролидазы	PEPD	AR	613230	В норме	В норме	Пептидаза D	Характерна продукция аутоантител, хронические кожные язвы, экзема, инфекции	D84.8
<b>5. Болезни иммунодисрегуляции с колитом</b>								
Дефицит IL-10	IL10	AR	124092	В норме	В норме	Отсутствие секреции функционального IL-10	Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), фолликулит, частые заболевания дыхательных путей, артрит	K52.8
Дефицит IL-10R	IL10RA	AR	146933	В норме	В норме	Лейкоциты не отвечают на IL-10	ВЗК, фолликулит, частые заболевания дыхательных путей, артрит, лимфома	K52.8
	IL10RB	AR	123889	В норме	В норме	Лейкоциты не отвечают на IL-10 и IL-22, IL-26, IL-28A, IL-28B и IL-29		
NFAT5 гаплонедостаточность	NFAT5	AD	604708	В норме	В норме	Снижены В-клетки памяти и плазматбласты	ВЗК, частые синусо-легочные инфекции	K52.8
Дефицит TGFB1	TGFB1	AR	618213	В норме	В норме	Снижена пролиферация Т-лимфоцитов в ответ на анти-CD3	ВЗК, иммунодефицит, частые вирусные инфекции, микроцефалия и энцефалопатия	K52.8
RIPK1	RIPK1	AR	618108	Снижены	В норме / снижены	Снижена активация сигнальных путей MAPK, NFkB	Частые инфекции, ВЗК с ранней манифестацией, прогрессирующий полиартрит	K52.8

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Циркулирующие Т-клетки	Циркулирующие В-клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
<b>6. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС, синдром Канале–Смита)</b>								
АЛПС-FAS	TNFRSF6	AD AR	134637	Повышено содержание TCR $\alpha/\beta$ + CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup> дважды негативных (ДН) Т клеток	В норме, снижены В-клетки памяти	Дефект FAS-опосредованного апоптоза	Спленомегалия, аденопатии, аутоиммунные цитопении, повышенный риск развития лимфомы, IgG и IgA в норме или повышены, повышено содержание сывороточных FasL, IL-10, витамина B <sub>12</sub>	D47.9
АЛПС-каспаза 8	CASP8	AR	601763	Незначительно повышены ДН Т клетки	В норме	Дефект апоптоза и активации лимфоцитов	Аденопатии, спленомегалия, бактериальные и вирусные инфекции, гипогаммаглобулинемия	D47.9
<b>7. Иммунодефициты с восприимчивостью к ВЭБ и лимфопролиферативными состояниями</b>								
Дефицит SAP (XLP1)	SH2D1A	XL	300490	В норме или повышены активированные Т-лимфоциты	Снижены В-клетки памяти	Снижены NK-клетки и цитотоксическая активность CTL	Клинические и иммунологические проявления, запускаемые ВЭБ-инфекцией: HLH, лимфопролиферация, апластическая анемия, лимфома	D82.3
Дефицит XIAP (XLP2)	XIAP	XL	300079	В норме или повышены активированные Т-лимфоциты; iNKT-клетки снижены / в норме	В-клетки памяти в норме или снижены	Повышенная чувствительность Т-клеток к CD95-зависимому апоптозу и усиленная гибель клеток, вызванная активацией (AICD)	Гипогаммаглобулинемия, отсутствуют iNKT клетки, ВЭБ-инфекция, спленомегалия, лимфопролиферация, HLH, колит, ВЗК, гепатит, снижены iNKT клетки	D82.3
Дефицит CD137 (41BB)	TNFRSF9	AR	602250	В норме	В норме	Снижен IgG и IgA, слабый ответ на Т-зависимые и Т-независимые антигены, снижена	ВЭБ-индуцированная лимфопролиферация, В-клеточная лимфома, хроническая активная ВЭБ-инфекция	D82.3

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Циркулирующие Т-клетки	Циркулирующие В-клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
						Т-клеточная пролиферация, секреция ИФНу, цитотоксичность		
Х-сцепленный иммунодефицит с дефектом магниевых каналов, ВЭБ-инфекцией и неоплазией (XMEN)	MAGT1	XL	300853	Снижены CD4, снижены тимические мигранты, инверсия соотношения CD4/CD8, снижены MAIT клетки, нарушена пролиферация в ответ на стимуляцию CD3	Нормальное количество В-лимфоцитов, снижены В-клетки памяти	Прогрессирующая гипогаммаглобулинемия, снижены NK клетки и цитотоксическая активность CTL из-за нарушения экспрессии NKG2D	ВЭБ-инфекция, лимфома, вирусные инфекции, инфекции дыхательных путей и ЖКТ, дефект гликозилирования	D81.8

Таблица 5

### Врожденные дефекты количества или функции фагоцитов

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Пораженные клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
<b>1. Врожденные нейтропении</b>							
Дефицит G6PC3 (SCN4)	G6PC3	AR	611045	Н	Дифференцировка клеток миелоидного ряда, хемотаксис, продукция $O_2^-$	Структурные пороки сердца, урогенитальные аномалии, глухота внутреннего уха и венозные ангиоэктазии туловища и конечностей	D70.0
Гликогеноз тип 1b	G6PT1	AR	602671	Н + М	Дифференцировка клеток миелоидного ряда, хемотаксис, продукция $O_2^-$	Гипогликемия натощак, лактоацидоз, гиперлипидемия, гепатомегалия	E74.0

2. Дефект подвижности								
Дефицит адгезии лейкоцитов 1 типа (LAD1)	ITGB2	AR	600065	Н + М + Л + NK	Адгезия, хемотаксис, эндоцитоз, цитотоксичность T/NK	Задержка отпадания пуповины, кожные язвы, пародонтит, лейкоцитоз	D84.8	
3. Дефекты кислородного взрыва								
Х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), gp91phox	СУВВ	XL	306400	Н + М	Киллинг (нарушение продукции O <sub>2</sub> )	Инфекции, аутовоспалительный фенотип, ВЗК, фенотип Маклеода у пациентов с делециями, распространяющимися на смежный локус Kell	D71	
	Аутосомно-рецессивная ХГБ	СУВА	AR					608508
		СУВС1						618334
		NCF1						608512
		NCF2						608515
NCF4	613960							
					Инфекции, аутовоспалительный фенотип	—		

916

Таблица 6

## Дефекты врожденного иммунитета

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Пораженные клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
1. Наследственная восприимчивость к микобактериальным заболеваниям (MSMD)							
Дефицит β1 цепи рецепторов ИЛ-12 и ИЛ-23	IL12RB1	AR	601604	Л + NK	Секреция ИФН-γ	Восприимчивость к инфекциям, вызываемым микобактериями и сальмонеллой	D84.8
Дефицит ИЛ-12p40 (ИЛ-12 и ИЛ -23)	IL12B	AR	161561	М			
Дефицит ИЛ-12Rβ2	IL12RB2	AR	601642	Л + NK			
Дефицит ИЛ-23R	IL23R	AR	607562	Л + NK			
Дефицит рецептора 1 ИФН-γ	IFNGR1	AR	209950	М + Л	Связывание и сигналинг ИФН-γ		

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Пораженные клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
Дефицит рецептора 2 ИФН- $\gamma$	IFNGR2	AD	615978	М + Л	Сигналинг ИФН- $\gamma$		
		AR	147569	М + Л			
Дефицит STAT1	STAT1	AD LOF	614892	М + Л	–		
Дефицит gp91 phox в макрофагах	CYBB	XL	300645	Только макрофаги	Киллинг (нарушение продукции $O_2^-$ )	Изолированная чувствительность к микобактериальным инфекциям	D84.8
Дефицит IRF8	IRF8	AD	614893	М + Л	Нарушение дифференцировки ДК и Th1*	Восприимчивость к микобактериальным инфекциям	D84.8
		AR	226990	М	У некоторых пациентов отмечается недостаток циркулирующих моноцитов и ДК, снижение числа и нарушение функции НК-клеток	Восприимчивость к микобактериям и множеству других инфекционных агентов, включая ВЭБ	
Дефицит Tyk2	TYK2	AR	611521	М + Л	Нарушен ответ клеток на ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-23 и ИФН I типа	Восприимчивость к внутриклеточным бактериям (микобактерия, сальмонелла) и вирусам	D84.8
Дефицит ROR $\gamma$ T	RORC	AR	602943	Л + НК	Отсутствие функционального белка ROR $\gamma$ T, дефект продукции ИФН $\gamma$ , полное отсутствие Т-клеток, продуцирующих ИЛ-17A/F	Восприимчивость к инфекциям, вызываемым микобактериями и кандидой	D84.8
Дефицит JAK1	JAK1	AR LOF	147795	Н + Л	Снижена активация JAK1 в ответ на цитокины, снижена продукция ИФН $\gamma$	Восприимчивость к инфекциям, вызываемым микобактериями и вирусами, уротелиальная карцинома	D84.8
<b>3. Предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям</b>							
Дефицит STAT1	STAT1	AR LOF	600555	Лейкоциты и другие клетки	STAT1-зависимый ИФН- $\alpha/\beta$ , $\gamma$ и $\lambda$ ответ	Тяжелые вирусные инфекции, микобактериальные инфекции	D84.8
Дефицит CD16	FCGR3A	AR	146740	НК клетки	Измененная функция НК-клеток	Тяжелые герпесвирусные инфекции, в частности VZV, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), и ВПЧ	D84.8

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОММ	Пораженные клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
<b>5. Восприимчивость к инвазивным грибковым инфекциям</b>							
Дефицит CARD9	CARD9	AR	607212	Мононуклеарные фагоциты	Сигнальный путь CARD9	Инвазивная кандидозная инфекция, глубокие дерматофитозы, другие инвазивные грибковые инфекции	D84.8
<b>6. Предрасположенность к кандидозу кожи и слизистых</b>							
STAT1 GOF	STAT1	AD GOF	600555	T-клетки, В-клетки, моноциты	Мутация, приводящая к избыточной функции STAT1, вызывающая нарушение дифференцировки IL-17-продуцирующих T-клеток	СМС, различные грибковые, бактериальные и вирусные (ВПГ) инфекции, аутоиммунные проявления (тироидит, диабет, цитопении), энтеропатия	B37.2
<b>9. Другие врожденные дефекты иммунитета, связанные с лейкоцитами</b>							
IRF4 гаплонедостаточность	IRF4	AD	601900	L + M	IRF4 является плеiotропным транскрипционным фактором	Болезнь Уиппла	D84.8

Таблица 7

### Аутовоспалительные заболевания

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОММ	T-клетки	В-клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
<b>1. Интерферонопатии 1-го типа</b>								
X-сцепленное ретикулярное пигментное расстройство	POLA1	XL	301220	Не оценивались	Не оценивались	POLA1 необходим для синтеза цитозольной РНК: ДНК и ее дефицит приводят к увеличению выработки интерферона I типа	Гиперпигментация, характерные лицевые аномалии, поражение легких и желудочно-кишечного тракта	E85.0 + L99.0*
<b>2. Дефекты, затрагивающие инфламмосомы</b>								
Семейная средиземно-	MEFV	AR LOF	249100	Зрелые гранулоциты, активирован-	Повышена опосредованная инфлам-	Периодическая лихорадка, серозит	–	E85.0

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
морская лихорадка				ные цитокинами моноциты	мосомами индукция IL1 $\beta$	и воспаление, отвечающие на колхицин. Предрасположенность к васкулиту и воспалительным заболеваниям кишечника		
				AD	134610	Зрелые гранулоциты, активированные цитокинами моноциты		
Дефицит мевалонаткиназы (синдром гипериммуноглобулинемии D)	MVK	AR	260920	Соматические и гематопозитические	Влияет на синтез холестерина, патогенез заболевания не ясен	Периодическая лихорадка и лейкоцитоз с высоким уровнем IgD	–	E85.0
Семейный холодовой аутовоспалительный синдром 2	NLRP12	AD GOF	611762	ПМЯ, моноциты	–	Не зудящая крапивница, артрит, озноб, лихорадка и лейкоцитоз после воздействия холода	–	E85.0
NLRC4-MAS (синдром активации макрофагов)	NLRC4	AD GOF	616050	ПМЯ, моноциты, макрофаги	Активирующая мутация в NLRC4 приводит к повышенной секреции ИЛ-1 $\beta$ и ИЛ-18, а также активации макрофагов	Тяжелый энтероколит и синдром активации макрофагов	–	E85.0
Семейный холодовой аутовоспалительный синдром 4			616115	–	–	–	–	–
PLAID (PLC $\gamma$ 2-ассоциированный)	PLCG2	AD GOF	614878	В-клетки, НК, тучные клетки	Мутация активирует сигнальные пути ИЛ-1	Холодовая крапивница, гипогаммаглобулинемия, наруше-	–	E85.0

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
дефицит антител и иммунодисрегуляция)						ния гуморального иммунитета, аутовоспаление		
<b>3. Состояния, не связанные с инфламмосомами</b>								
Синдром Блау	NOD2	AD	186580	Моноциты	Мутации в нуклеотидном сайте связывания CARD15, возможно нарушающие взаимодействия с липополисахаридами и передачу сигналов NF-κB	Увеит, гранулематозный синовит, камптодактилия, сыпь и невропатии черепных нервов, у 30 % развивается болезнь Крона	–	D84.8
Дефицит ADAM17	ADAM17	AR	614328	Лейкоциты и эпителиальные клетки	Дефект продукции ФНОα	Диарея с ранним началом и поражение кожи	–	D84.8
CAMPS (CARD14 опосредованный псориаз)	CARD14	AD	602723	Преимущественно кератиноциты	Мутация в CARD14 активирует сигнальный путь NF-κB и продукцию ИЛ-8	Псориаз	–	D84.8
Otulipenia/ORAS	OTULIN	AR	615712	Лейкоциты	Усиление LUBAC индукции NF-κB-активации, приводящей к высоким уровням провоспалительных цитокинов	Лихорадка, диарея, дерматит	–	E85.0
Дефицит A20	TNFAIP3	AD	616744	Лимфоциты	Дефектное ингибирование сигнального пути NF-κB	Артралгия, язвы слизистой оболочки, воспаление глаз	–	D84.8



Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Функциональный дефект	Сопутствующие проявления	МКБ-10
Дефицит ALPI	ALPI	AR	171740	Клетки эпителия кишечника	Дефицит ингибирования ЛПС в кишечнике	Воспалительное заболевание кишечника	–	D84.8
TRIM22	TRIM22	AR	606559	Макрофаги, клетки эпителия кишечника	Гранулематозный колит	Воспалительное заболевание кишечника	–	D84.8

Таблица 8

### Дефекты системы комплемента

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Лабораторные признаки	Сопутствующие проявления	МКБ-10
Дефицит MASP2	MASP2	AR	605102	Дефицит активации лектинового пути	Гнойные инфекции, воспалительные заболевания легких, аутоиммунные проявления	D84.1
Дефицит фиколина 3	FCN3	AR	604973	Отсутствие активации комплемента по пути фиколина 3	Инфекции дыхательных путей, абсцессы	
Дефицит CD55 (болезнь CHAPEL)	CD55	AR	125240	Гиперактивация комплемента на эндотелии	Энтеропатия с потерей белка, тромбоз	D84.1

Таблица 9

### Недостаточность костного мозга

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Другие клетки	Сопутствующие проявления	Подкатегория	МКБ-10
DKCX1	DKC1	XL	305000	В норме или снижены	В норме или снижены	ГСК	Недостаточность костного мозга, фиброз легких и печени, дистрофия ногтей, лейкоплакия, сетчатая пигментация кожи; микроцефалия, задержка развития нервной системы	Врожденный дискератоз	Q82.8
DKCA1	TERC	AD	127550						
DKCA2	TERT	AD	187270						
DKCA3	TINF2	AD	604319						
DKCA4	RTEL1	AD	616373						
DKCA5	TINF2	AD	268130						
DKCA6	ACD	AD	616553						

Заболевание	Генетический дефект	Тип наследования	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Другие клетки	Сопутствующие проявления	Подкатегория	МКБ-10
DKCB1	NOLA3	AR	224230						
DKCB2	NOLA2	AR	613987						
DKCB3	WRAP53	AR	613988						
DKCB4	TERT	AR	613989						
DKCB5	RTEL1	AR	615190	–	Снижены	–	Дистрофия ногтей, лейкоплакия, недостаточность костного мозга, тяжелый В-клеточный иммунодефицит, задержка внутриутробного развития, задержка роста, микроцефалия, гипоплазия мозжечка и дисфункция пищевода		

Таблица 10

**Фенокопии врожденных дефектов иммунной системы**

122

Заболевание	Генетический дефект / предполагаемый патогенез	Циркулирующие Т-клетки	Циркулирующие В-клетки	Сывороточный Ig	Сопутствующие проявления / схожие ПИД
<b>Ассоциированные с соматическими мутациями</b>					
Гиперэозинофильный синдром, вызванный соматической мутацией в STAT5b	Соматическая мутация в STAT5B (GOF)	В норме	В норме	В норме	Эозинофилия, атопический дерматит, крапивница, диарея
<b>Ассоциированные с аутоантителами</b>					
Хронический кандидоз кожи и слизистых	Ауто Ат к IL-17 и/или IL-22	В норме	В норме	В норме	Эндокринопатия, хронический кандидоз кожи и слизистых / СМС
Имунодефицит у взрослых с предрасположенностью к микобактериальным инфекциям	Ауто Ат к ИФН $\gamma$	Снижено содержание наивных Т-лимфоцитов	В норме	В норме	Микобактериальные, грибковые инфекции, инфекции, вызванные сальмонеллой и VZV /MSMD или КИН
Тимома с гипогаммаглобулинемией (синдром Гуда)	Ауто Ат к различным цитокинам	Повышены CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты	Нет В-клеток	Снижены	Инвазивные бактериальные, вирусные или оппортунистические инфекции, аутоиммунитет, PRCA, красный плоский лишай, цитопения, колит, хроническая диарея

### Заболевания, сопровождающиеся кишечным кровотечением

Болезнь	Особые признаки
<i>Общая кровоточивость</i>	
Мелена новорожденных	2–5-й день жизни, гипопротромбинемия
Сепсис	Сосудистая пурпура и/или тромбоцитопения
Гемофилия	Кишечные кровотечения редки
Тромбоцитопения и лейкоз	Микрокровотечения часты в остром периоде болезни, в финале нередки значительные кровотечения
Тромбоцитопатия Виллебранда–Юргенса	Упорные кровоизлияния в слизистые оболочки
Абдоминальная пурпура Шёнлейна–Геноха	Колика, рвота желчью и кровью, кровь в стуле или дегтеобразный стул
<i>Локальное воспаление</i>	
Сальмонеллез	Стул в виде гороховой каши с примесью крови
Бактериальная дизентерия	Множественный слизистый стул с кровью
Язвенный колит	Кровь и слизь в кале, обрывки пленок
Регионарный энтерит, болезнь Крона	Возможна примесь крови при обострении
<i>Другие причины</i>	
Варикоз вен пищевода	Дегтеобразный стул, рвота чаще светло-красной кровью, другие признаки портальной гипертензии
Грыжа диафрагмального отверстия диафрагмы	Возможна рвота с примесью крови
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	Дегтеобразный стул или скрытая кровь в стуле
Дивертикул Меккеля, энтерогенные кисты с островками желудочного эпителия	Дегтеобразный стул или скрытая кровь, обильное острое кровотечение, чаще без боли
Полипы (в т. ч. синдром Пейтца–Егерса), опухоли	Дегтеобразный стул, при низком расположении светлая кровь, скрытая кровь
Язвы прямой кишки, геморрой, анальные трещины	Наложения крови и слизи на поверхности стула или капли чистой крови
Супраанальные повреждения слизистой оболочки инородным телом (катетер, термометр)	Наложения свежей крови
<i>Острая кишечная непроходимость</i>	
Инвагинация	Многочисленные порции слизи с кровью или маленькие порции кала
Заворот	Многочисленные небольшие порции слизи с кровью или небольшие порции светлой крови, скрытая кровь

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Введение.....	4
Ифекционные гемоколиты .....	6
Дизентерия .....	6
Шигеллез Зонне .....	8
Шигеллез Флекснера.....	9
Дизентерия Григорьева–Шига .....	9
Инвазивные эшерихиозы .....	10
Энтероинвазивный эшерихиоз (ЭИЭ).....	10
Энтерогеморрагический эшерихиоз.....	12
Сальмонеллез .....	14
Кампилобактериоз.....	17
Стафилококковый энтероколит .....	22
Кишечный (интестинальный) иерсиниоз.....	25
Инфекция, ассоциированная с <i>Clostridium difficile</i> (CDI).....	29
Паразитарные гемоколиты.....	34
Амебиаз .....	34
Балантидиаз.....	37
Анкилостомидозы .....	38
Шистосомозы.....	40
Хронические воспалительные заболевания кишечника .....	42
Первичные иммунодефицитные состояния с поражением кишечника.....	60
Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, протекающие с явлениями гемоколита .....	75
Хирургические причины гемоколитов .....	85
Другие заболевания, проявляющиеся гемоколитом.....	90
Тактика врача при выявлении гемоколита у ребенка.....	91
Список использованной литературы.....	92
Приложение 1 .....	95
Приложение 2 .....	96
Приложение 3 .....	97
Приложение 4 .....	97
Приложение 5 .....	98
Приложение 6 .....	99
Приложение 7 .....	123