



# ПЕДИАТРИЯ

---

NELSON

---

TEXTBOOK OF

---

# PEDIATRICS

THIRTEENTH EDITION

---

RICHARD E. BEHRMAN, M.D.

VICTOR C. VAUGHAN, III, M.D.

---

SENIOR EDITOR

WALDO E. NELSON, M.D.

W. B. SAUNDERS COMPANY

1987

---

Philadelphia London Toronto Mexico City Rio de Janeiro Sydney Tokyo

---

---

# ПЕДИАТРИЯ

---

## РУКОВОДСТВО

---

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

Р. Е. БЕРМАНА

В. К. ВОГАНА

КНИГА 2

---

БОЛЕЗНИ ПЛОДА  
И НОВОРОЖДЕННОГО,  
ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ  
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Перевод с английского  
канд. мед. наук С. С. НИКИТИНА,  
канд. мед. наук Т. И. ШХВАЦАБАЯ,  
канд. мед. наук И. А. КЕЛЬМАНСОНА  
Под редакцией проф. И. М. ВОРОНЦОВА

Издание 2-е, переработанное и дополненное



---

МОСКВА »МЕДИЦИНА« 1991

---

ББК 57.33

П24

УДК 616-053.2(035)

Издание рекомендовано к переводу академиком АМН СССР М. Я. СТУДЕНИКИНЫМ, директором НИИ педиатрии АМН СССР; академиком АМН СССР Ю. Е. ВЕЛЬТИЦЕВЫМ, директором Московского института педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР

**Педиатрия. Руководство. В 8 книгах. Болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ:** Пер. с англ./Под ред. Р. Е. Бермана, В. К. Вогана. — 2-е изд., переработанное и дополненное. — М.: Медицина, 1991, с.: ил. ISBN 5-225-00538-1 ISBN 0-03-011442-X

В книге представлены данные о заболеваниях, обуславливающих высокий уровень детской смертности, о патологии новорожденных, внутриутробных и постнатальных инфекциях и профилактических и лечебных мероприятиях при них. Значительное место занимают вопросы, посвященные хромосомным нарушениям и патологии обмена веществ у новорожденных, приведен полный перечень метаболических нарушений в детском возрасте.

П 4108170000—187

039(01)—91

172—91

Ленинградский  
ордена Трудового  
Красного Знамени  
Педиатрический  
медицинский институт  
БИБЛИОТЕКА

ББК 57.33

ISBN 5-225-00538-

ISBN 0-03-011442-X

© 1987 by W. B. Saunders Company  
Перевод на русский язык.

С. С. Никитин, Т. И. Шхвацабая,  
И. А. Кельмансон, перевод на рус-  
ский язык, 1991

Издательство «Медицина», 1991

Глава 6. ПРЕНАТАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ . . . . .	9
Пренатальные факторы в развитии заболеваний у детей . . . . .	9
Хромосомы и их аномалии . . . . .	23
Клинические аномалии в системе аутосом . . . . .	36
Половые хромосомы . . . . .	54
Врожденные пороки развития . . . . .	65
Глава 7. ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ . . . . .	91
Введение . . . . .	91
Нарушения метаболизма аминокислот . . . . .	97
Нарушения метаболизма углеводов . . . . .	157
Нарушения обмена мукополисахаридов . . . . .	202
Нарушения метаболизма липидов . . . . .	216
Нарушения метаболизма пуринов и пиримидинов . . . . .	261
Другие дефекты ферментов и белков . . . . .	268
Нарушение метаболизма пигментов гема . . . . .	280
Глава 8. ПЛОД И НОВОРОЖДЕННЫЙ . . . . .	298
Новорожденный . . . . .	302
Беременность высокого риска . . . . .	317
Плод . . . . .	323
Новорожденный из группы высокого риска . . . . .	340
Заболевания доношенных и недоношенных новорожденных . . . . .	375
Системные заболевания . . . . .	397

KT/148  
8414

В представляемом читателю втором томе «Руководства Нельсона» 13-го издания (1987 г.) сосредоточены разделы, посвященные медицинской генетике, наследственным заболеваниям обмена веществ и состоянию детей в перинатальном периоде. Редакторы американского издания Р. Е. Берман и В. К. Воган существенно перекомпоновали разделы этого тома (по сравнению с 12-м изданием). Значительно расширены главы по врожденной патологии обмена веществ. Таким образом, содержание второго тома представляет исключительный интерес для широкого круга специалистов по перинатологии и медицинской генетике в качестве современного справочного пособия. Главное же назначение этой книги — служить учебником и руководством для самой широкой группы врачей общепедиатрической и общей практики, интернов и студентов педиатрических факультетов. В самой полной мере это относится к тем главам, в которых рассматриваются вопросы перинатальной медицины. Авторам и редакторам удалось в очень ограниченном объеме представить полный обзор самых необходимых для практики сведений по патологии плода и новорожденного ребенка как доношенного, так и недоношенного. Даны краткие, но исчерпывающие рекомендации по выхаживанию, вскармливанию детей, распознаванию и лечению широкого круга заболеваний в их относительно типичных формах. Чрезвычайно строго и ответственно отобраны рекомендации по терапии: включены только те, которые удовлетворяют требованиям строго подтверждаемой эффективности, надежности и безопасности для больного ребенка. Естественно, что для многих врачей, особенно специалистов-неонатологов, объем приводимых сведений может оказаться недостаточным, поэтому в конце разделов приводится список современной англоязычной литературы, ознакомление с которой поможет расширить представления по интересующим вопросам физиологии или патологии новорожденных детей. Для советского читателя может

оказаться несколько неоправданным и то, что заболевания новорожденных рассматриваются одновременно в отношении как доношенных, так и недоношенных детей, что нередко приводит к утрате представлений о существенных отличиях клинической картины и течения болезней при недоношенности. В разделе, посвященном перинатальной инфектологии, в отличие от отечественных руководств не нашли отражения туберкулез, микоплазмоз, генерализованные формы респираторно-вирусных инфекций и хламидиоза. Очень бегло описаны спинальные родовые травмы. Безусловно, в этих отличиях есть не простое выражение субъективного пристрастия американских или отечественных авторов к тем или иным разделам перинатальной патологии, но прежде всего сугубо объективные факторы, отражающие разную значимость и частоту тех или иных заболеваний в разных странах, а также различные подходы к их распознаванию. Такие «альтернативные» подходы исключительно ценны для анализа состояния и выбора перспектив развития медицинской практики и социальной политики. Для советского читателя изучать разделы о перинатологии желательно параллельно с основными отечественными руководствами и монографиями последних лет. К ним относятся: «Неонатология» под редакцией В. В. Гаврюшова и К. А. Сотниковой (1985), «Неонатология» под редакцией Н. П. Шабалова (1988), «Патологическая анатомия болезней плода и новорожденного» под редакцией Т. Е. Ивановской и Л. В. Леоновой (1989), «Сепсис новорожденных» А. Д. Островского и А. С. Воробьева (1985), «Асфиксия новорожденных» Н. П. Шабалова, В. К. Ярославского, Д. А. Ходова и В. А. Любименко (1990). Большую пользу читателю может принести и знакомство с некоторыми очень удачными переводными изданиями последних лет: «Бактериальные инфекции плода и новорожденного» П. А. Дэвиса и Л. А. Готефорса (1987), «Практическая неонатология» В. Мидлила и Й. Воцела (1986), «Респираторные расстройства у новорожденных» Ю. Виктора В. Х. (1989).

Главы, посвященные наследственным и врожденным заболеваниям, представляют в настоящем томе своеобразную энциклопедию медицинской генетики для педиатра. Обращенность этих разделов к педиатру и даже педиатру-неонатологу вытекает уже из того, что основные сведения относятся к периоду новорожденности и раннему возрасту. Особенно ценным представляется включение раздела по дисморфологии, в котором

приведено системное описание генеза врожденных аномалий развития ненаследственного происхождения. Существенное внимание уделено наиболее распространенным экзогенным факторам тератогенеза, а также генетическому консультированию. В отличие от содержания раздела в 12-м издании «Руководства» включены и главы по мукополисахаридозам и нарушениям обмена липопротеинов. Несмотря на изобилие клинико-биохимических данных в этих разделах и их систематизацию на основании биохимических нарушений, читатель получает достаточное представление о клинической симптоматологии благодаря обилию таблиц с клиническими характеристиками болезней. Из отечественных изданий последних лет можно указать на справочник подобного типа «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование» С. И. Козловой, Е. Семановой, Н. С. Демиковой, О. Е. Блинниковой (1987). Из переводных монографий читателю целесообразно познакомиться с книгой «Ранняя диагностика болезней обмена веществ» Р. М. Кона и К. С. Рот (1986). Можно быть уверенным, что главы, посвященные клинической генетике, принесут особую пользу нашим читателям еще и в силу относительно слабой подготовки большинства практических врачей и студентов по этим важнейшим разделам педиатрии.

Профессор И. М. ВОРОНЦОВ

## ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Генетические нарушения часто служат причиной заболеваний, инвалидизации и смерти детей. У 11—16 % больных, поступающих в педиатрические отделения клиник, диагностируют генетическое заболевание. У 1—2 % новорожденных выявляют наследственные пороки развития и у 0,5 % — врожденные нарушения метаболизма или половых хромосом, которые не обуславливают физических аномалий и могут быть определены только при проведении специальных лабораторных исследований.

К типам биохимических нарушений, идентифицированных как причины генетических заболеваний, относятся замещение одной аминокислоты в молекуле белка (так называемые серповидно-клеточные болезни) или избыточный синтез аминокислотных остатков в молекуле белка (например, основного кольца гемоглобина), снижение активности фермента, в норме локализованного в лизосомах, митохондриях или внеклеточном пространстве (например, фенилкетонурия при дефиците дигидроптеридинредуктазы) и синдром Эйлера—Данлоса тип VII при дефиците пептидазы проколлагена; недостаточность синтеза специфического белка или гликопротеидного комплекса (пятнистая дистрофия роговицы, обусловленная дефицитом синтеза кератансульфатпротеогликана), а также нарушения биосинтеза (например, подавление активности  $S_1$  эстеразы при наследственном ангионевротическом отеке).

В настоящее время обнаружена локализация многих генов в различных хромосомах. Внедрение методов рекомбинантной ДПК дало возможность картирования генов, а также значительно легче стало выявлять делеции и перестановки, замещение генов, являющиеся основой обнаруживаемых ферментных нарушений. Разработка новых методов окраски хромосом человека и выявление скрытых дупликаций и дефицита хромосомного материала значительно расширили понимание хромосомных нарушений у человека.

Более полный понимание основного дефекта при многих генетических заболеваниях изменило существующие клинические классификации. Например, разные типы гемофилии в на-

стоящее время идентифицируют по уровню антигена и свертывающей активности VIII фактора. Гомоцистинурия, ранее считавшаяся одним заболеванием, как оказалось, представляет собой проявление нескольких метаболических нарушений. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) может быть обусловлен не только одним генным нарушением, но, возможно, более 100 отдельными генетическими ошибками, большей частью это — как итог замещения одной аминокислоты в молекуле фермента.

Летальное заболевание, считавшееся ранее обусловленным только одним генетическим нарушением (несовершенный остеогенез), связано с несколькими нарушениями гена коллагена, в том числе с внутренними делециями в структуре гена, его неспособностью формировать нормальную структуру и контролировать секретирование клетками предшественников коллагена. Идентификация генетических маркеров с помощью явления полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, которые тесно связаны с мутантными генами, позволяет в последующих поколениях обнаруживать мутантные гены при болезни Гентингтона, гемофилии В и талассемии.

У человека было выявлено четыре категории генетических нарушений: единственный мутантный ген, изменения хромосом, мультифакториальный тип наследования и цитоплазматическое наследование. Были постулированы, но не доказаны и другие генетические нарушения, например отсроченная мутация, проявляющаяся в ответ на действие факторов окружающей среды, или делеция в хромосоме, выявляющая действие соседнего гена или допускающая экспрессию действия мутантного рецессивного гена на гомологичную хромосому.

При клинической оценке и лечении детей с наследственными заболеваниями особенно важны три критерия: 1 — распознавание наследственного характера патологии; 2 — установление типа наследования; 3 — прояснение клинической природы заболевания, в том числе понимание риска встречаемости заболевания у сиблингов или других членов семьи. Распознавание наследственного характера заболевания может быть затруднено, если у больного нет болеющих родственников. Врач должен знать типы генетических заболеваний и быть способен идентифицировать их признаки, используя соответствующие пособия (например, монография «Менделевский тип наследования у человека» McKusick), в которых перечислены состояния, обусловленные действием единичного мутантного гена. Для определения нарушений, связанных с мультифакториальным типом наследования, не пригоден ни один каталог наследственных заболеваний; их распознавание зависит от осведомленности врача. Только для определения хромосомных нарушений существуют лабораторные тесты, позволяющие визуально распознать генетический дефект.

## Единый мутантный ген

Каждый единый мутантный ген проявляется по одному из четырех типов менделевского наследования: аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному, Х-сцепленному рецессивному и Х-сцепленному доминантному. В табл. 6-1 перечислены некоторые часто встречающиеся заболевания с этими типами наследования. Метод группировки генетических заболеваний часто бывает полезным для их клинического описания. Такие основные концепции, как структура молекулы ДНК и передача генетической информации первоначально информационной РНК (иРНК), а затем формирование специфического полипептида, помогли объяснить основной дефект при некоторых заболеваниях. К ним относятся многочисленные нарушения структуры гемоглобина, при которых первичные нарушения включают в себя замещение одних аминокислот другими и их делецию, удлинение глобиновых цепей и слияние, или «гибрид», глобиновых цепей. Другие механизмы передачи генетической информации, определяемые при изучении микроорганизмов, например разные типы генных мутаций, гены-репрессоры, гены-регуляторы, до сих пор еще не используются для понимания генетических заболеваний человека.

Для обозначения единых мутантных генов используют многочисленные термины. Так, 23 хромосомы сперматозоида, соединяясь с 23 хромосомами яйцеклетки, образуют зиготу с 23 парами хромосом. Генный локус — место локализации определенного гена в определенной хромосоме. Результаты исследований последнего времени свидетельствуют о том, что кодирующие части гена, например ген бетаглобина, прерываются вставленными последовательностями ДНК разной длины. Эти вставленные последовательности ДНК отсутствуют в зрелой иРНК, соответствующей гену. Для каждого существует аналог с той же локализацией в гомологичной (другая пара) хромосоме; идентичную пару локуса называют гомологичным локусом. Гены гомологичных локусов называются аллелями. Аллельные гены аналогичны (т. е. обычно кодируют один и тот же признак), но нередко бывают неидентичными; может определяться значительная вариабельность во многих типах сыворотки белков у лиц как одной и той же расовой принадлежности, так и представителей разных расовых групп. С точки зрения генетической вариабельности многих генных локусов можно произвольно считать, что некоторые гены мутантны; обычно различие состоит в том, что мутантный ген оказывает основное отрицательное действие. Если он находится в локусе 1-й хромосомы, но не в гомологичном локусе другой парной хромосомы, больной гетерозиготен по отношению к этому мутантному гену. Если у гетерозиготного индивида ген не проявляется, его называют рецессивным, если же при этом состоянии мутантный ген проявля-

Таблица 6-1. Заболевания, обусловленные действием одиночного мутантного гена<sup>1</sup>

Генетическое заболевание	Частота гетерозигот	Число пораженных на 1 млн новорожденных
<b>Аутосомно-рецессивный тип наследования</b>		
Адреногенитальный синдром		15
Альбинизм тирозиназоотрицательный		25
Альбинизм тирозиназоположительный		25
Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина:		
тип SZ Pi		240 (лица европеоидной популяции, проживающие в Швеции <sup>2</sup> )
тип ZZ		
Кистозный фиброз	4% (лица европеоидной популяции, проживающие в США)	270
Галактоземия		25 (лица европеоидной популяции)
Гемоглобин:		
S-S (серповидно-клеточная анемия)	8% (лица негроидной популяции, проживающие в США)	1 600 (лица негроидной популяции, проживающие в США)
S-C	3% (лица негроидной популяции, проживающие в США, обладают гемоглобином А-С)	1 200 (то же) 600 (» »)
S- $\beta$ -талассемия	1% (лица негроидной популяции, проживающие в США)	100 (» »)
$\beta$ -талассемия	до 16% (жители Италии)	400 (городские жители США, выходцы из Средиземноморского бассейна)
Метахроматическая лейкодистрофия		25
Синдром Гурлера при дефиците $\alpha$ -идуронидазы		25
Синдром Санфилиппо		20
Фенилкетонурия		70 (лица европеоидной популяции)
Болезнь Тея—Сакса	3% (евреи, проживающие в США)	400 (евреи Ашкенази, проживающие в США)

Генетическое заболевание	Частота гетерозигот	Число пораженных на 1 млн новорожденных
<b>Аутосомно-доминантный тип наследования</b>		
Ахондроплазия		100
Акроцефалосиндактилия (синдром Аперта)		6
Аниридия		5—10
Несовершенный дентиногенез		8 000
Плечеконечностно-лицевая форма мышечной дистрофии		4
Хорея Гентингтона		50
Гиперлилопротеидемия, тип II (семейная гиперхолестеринемия)		10 000
Синдром Марфана		15
Нейрофиброматоз		303
Поликистоз почек (все типы)		4 000
Ретинобластома		50
Танатофорная карликовость		15
Туберозный склероз		10
Синдром Варденбурга		250
<b>X-сцепленный рецессивный тип наследования</b>		
	Частота женщин-носителей	
Агаммаглобулинемия Брютона		10—15
Альбинизм глаз		10
Несовершенный амелогенез		10
Болезнь Фабри		2—5
Ахроматопсия (deutan)		6% мужчин
(protan)		2% мужчин
Несахарный диабет нефрогенный		0,1
Дефицит Г-6-ФД (африканский тип А-минус варианта)	24% (американские женщины негроидной популяции)	10—14% лиц негроидной популяции, проживающих в США
Хронический грануломатоз		1—5
Мышечная дистрофия Дюшенна		200—220
Дефицит фактора VIII (гемофилия А)		— 100—120
Дефицит фактора IX (гемофилия В, болезнь Кристмаса)		20—30
Синдром Гунтера		20
Ихтиоз		200
Пигментный ретинит		1—5

<sup>1</sup> Данные Benirschke K., Carpenter G., Epstein C. и др. (In: Prevention of Embryonic, Fetal and Perinatal Disease/Eds. R. L. Brent, M. J. Harris. — Washington, D. C.: DHEW Pub. No. (NIH) 76—853, 1976, pp. 219—261).

<sup>2</sup> Данные Sveger T. (N. Engl. J. Med., 1976, 294: 1316).

ется, его называют доминантным. Человек, у которого один и тот же мутантный ген присутствует в обоих гомологичных локусах, гомозиготен по этому гену. Аутосомно-рецессивные гены клинически проявляются только при гомозиготном состоянии. Эти различия между рецессивным и доминантным генами стали спорными после появления возможности идентифицировать гетерозиготное состояние с помощью биохимических методов или при проявлении гетерозиготности незначительно выраженными признаками заболевания.

Каждый тип менделевского наследования отличается признаками, которые могут быть полезны для диагностики или медико-генетического консультирования родителей, у которых родились больные дети, по вопросам дальнейшего планирования семьи.

### АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Родословная при этом типе наследования (рис. 6-1) отличается тем, что у ребенка, рожденного от двух гетерозиготных родителей, существует 25 % риск гомозиготности (т. е. в одном случае из двух ребенок получает мутантный ген от каждого родителя:  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ ); мужчины и женщины поражаются с одинаковой частотой; пораженные индивиды почти всегда рождаются только в первом поколении семьи; дети больного (гомозиготного) носителя всегда гетерозиготны; дети гомозиготного родителя могут быть поражены только в том случае, если его родители гетерозиготны (что случается редко из-за низкой частоты рецессивных патологических генов в общей популяции).

При известной частоте аутосомно-рецессивного заболевания по формуле Харди—Вайнберга можно рассчитать частоту гетерозигот или состояния носительства гена:  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , где  $p$  — частота одной из пар аллелей, а  $q$  — частота другой. Например, при частоте кистозного фиброза у американцев европейской популяции 1 на 2500 ( $p^2$ ) можно рассчитать частоту гетерозигот ( $2pq$ ): при  $p^2 = 1/2500$   $p = 1/50$  и  $q = 49/50$ ;  $2pq = 2 \times 1/50 \times 49/50$ , или примерно 1/25 (или 3,92 %).

Каждый человек, возможно, обладает несколькими редкими патологическими рецессивными генами. Поскольку эти мутантные гены часто не выявляются при проведении лабораторных исследований, то патологические рецессивные гены у гетерозиготных особей обнаруживаются обычно после рождения гомозиготного (и поэтому пораженного) ребенка. У родителей, состоящих в близком родстве, существует больший риск быть гетерозиготными по одному и тому же патологическому гену, так как их предки одни и те же. В США и других странах близкородственные браки редки, поэтому было проведено небольшое число генетических исследований с целью выявить повышенный риск для здоровых родителей, находящихся в близком родстве. В соответствии с доступными данными риск

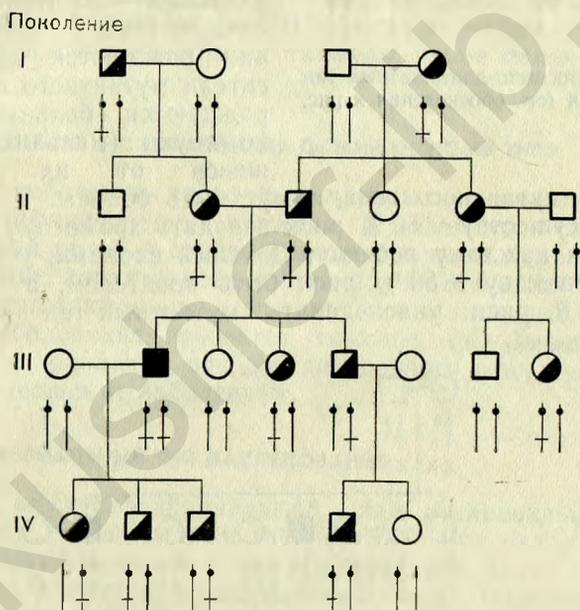
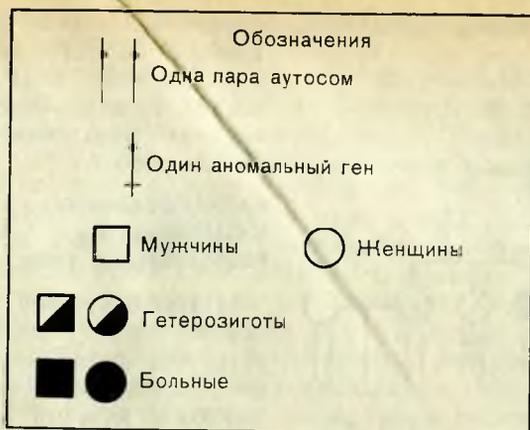


Рис. 6-1. Аутомосомно-рецессивный тип наследования.

для родителей — двоюродных брата и сестры иметь ребенка с врожденными дефектами в 2 раза превышает 4 % риск в отношении здоровых, но не состоящих в родстве, родителей.

#### АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Из родословной, представленной на рис. 6-2, можно видеть, что заболевают как женщины, так и мужчины, что ген передается от одного из родителей ребенку и что мутантный ген

Поколение

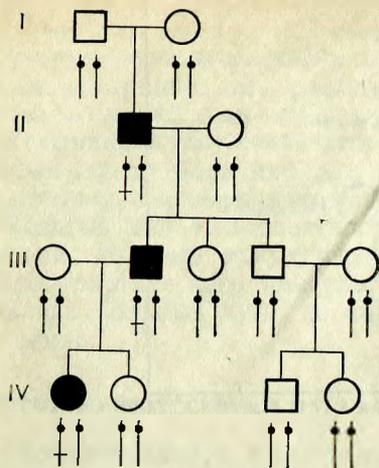


Рис. 6-2. Аутосомно-доминантный тип наследования (см. обозначения к рис. 6-1).

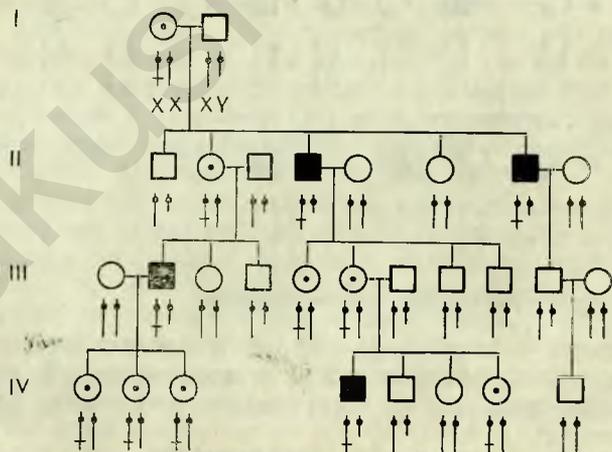
обусловлен спонтанной мутацией. Риск того, что ребенок пораженного родителя будет наследовать хромосому, содержащую мутантный ген, составляет 50 %.

**НАСЛЕДОВАНИЕ ПО X-СЦЕПЛЕННОМУ РЕЦЕССИВНОМУ ТИПУ**

Из родословной, представленной на рис. 6-3, можно видеть, что клинические признаки заболевания встречаются только у мужчин и что заболевание передается ему от женщины — носителя рецессивного гена. У больных мужчин рождаются дочери — носители мутантного гена, но не рождаются больные сыновья, но внуки (мальчики), родившиеся от их дочерей —

носителей мутантного гена, могут быть больны. У женщины-носителя существует 50 % риск передать хромосому с мутантным геном каждому ребенку. Другими словами, у каждой ее дочери существует 50 % риск быть носителем, а у каждого сына — 50 % риск унаследовать мутантный ген и заболеть.

Поколение



↑ X-хромосома    ↑ Y-хромосома    ⊙ Женщина-носитель

Рис. 6-3. Рecessивное наследование по X-сцепленному типу (см. обозначения к рис. 6-1).

Следовательно, при каждой беременности женщина-носитель имеет 25 % риска родить больного сына.

Первоначально обе X-хромосомы женской зиготы активны. Случайная инактивация одной из X-хромосом в каждой клетке встречается на ранних стадиях развития плода. Инактивированная X-хромосома, реплицирующаяся позднее активной, становится массой полового хроматина, или тельца Барра, которое может быть выявлено в ядре клетки рядом с его мембраной. Эта инактивация, получившая название lyonизации (по имени Магу Lyon, впервые описавшей этот процесс), защищает женщину-носителя от действия X-сцепленного мутантного рецессивного гена, так как существует большая вероятность инактивирования X-хромосомы, содержащей мутантный ген, причем эта вероятность равна таковой и другой X-хромосомы. Следовательно, у носителя проявляется действие мутантного гена в среднем в 50 % клеток. Вследствие этого у женщины — носителя классической гемофилии будут снижены уровень и активность VIII фактора, но его уровень не столь низкий по сравнению с таковым у ее больного брата или сына.

#### НАСЛЕДОВАНИЕ ПО X-СЦЕПЛЕННОМУ ДОМИНАНТНОМУ ТИПУ

Крайне небольшое число X-сцепленных доминантных генов было идентифицировано у человека. К ним относятся витамин D-устойчивый рахит и синдром множественных пороков развития. Основные характеристики представлены в родословной на рис. 6-4: поражаются как женщины, так и мужчины, но у последних заболевание протекает тяжелее; оно передается из поколения в поколение, все дочери больного отца будут больными, но сыновья не заболевают.

#### МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Термин «мультифакториальный тип наследования» отражает процесс, при котором заболевание или патологическое состояние обусловлено действием одного или более патологических генов и факторов окружающей среды. Нарушения, связанные с этим процессом, включают в себя некоторые наиболее часто встречающиеся врожденные пороки развития и такие патологические состояния, как аллергические реакции, шизофрения и некоторые типы гиперлипидемии (табл. 6-2). Число генов, определяющих подобные состояния, неизвестно. Некоторые исследователи предполагают, что они относятся к «малым генам», каждый из которых по отдельности незлокачествен, но обладает кумулятивными свойствами, проявляющимися злокачественность. Другие исследователи считают, что в процесс вовлекаются гены, оказывающие существенное воздействие. У человека было идентифицировано несколько фак-

841/148

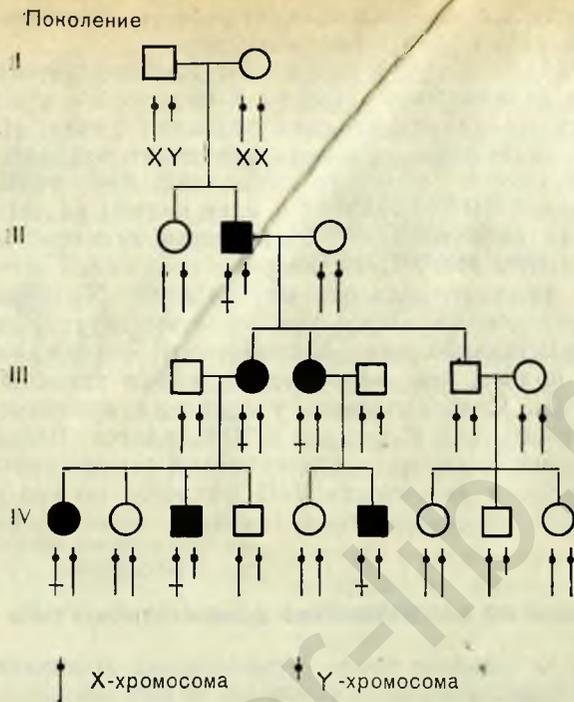


Рис. 6-4. Доминантное наследование по X-сцепленному типу (см. обозначения к рис. 6-1).

торов окружающей среды, но при изучении состояний, обусловленных мультифакториальным типом наследования у животных, было подчеркнуто значение этих состояний. Некоторые негенетические факторы, выявленные у человека, включают в себя сезонные колебания частоты заболеваний, повышенную их частоту в семьях, находящихся в тяжелых социально-бытовых условиях, и условия внутриутробного развития плода. Прежде чем заболевание или порок развития отнести к заболеванию с мультифакториальным типом наследования, необходимо собрать значительное число данных о многих больных и членах их семей. Этот термин не следует использовать, если причина семейного заболевания недостаточно ясна.

Некоторые признаки мультифакториального типа наследования аналогичны таковым при менделевском типе наследования единичных мутантных генов, например частота специфических состояний варьирует в зависимости от расовой принадлежности. Подобная расовая предрасположенность сохраняется после миграции в другие страны.

Большая часть признаков мультифакториального типа наследования, однако, отличается от признаков менделевского типа наследования единичного мутантного гена: 1 — одинако-

Таблица 6-2. Генетические нарушения, обусловленные мультифакториальным типом наследования

Нарушение	Расовая принадлежность	Распространенность в общей популяции, %	Риск повторного заболевания у членов семьи больного, %		
			сiblинги	потомки	однойце-вье близнецы
Пороки развития					
Заболевания сердца					
Дефект межжелудочковой перегородки		0,23	4,4	3,7	
Дефект межпредсердной перегородки		0,1(1/1000)	3,3	3,5 (родители)	
Незаращение артериального протока		0,05	1,4	2,8	
Тетрада Фалло		0,03	1,0	1,6	
Незаращение губы и неба	Представители европейской популяции	0,13(1/750)	3,9	3,5	31
	Представители негроидной популяции	0,04			
	Навайцы	0,2			
	Японцы	0,16			
Незаращение неба	Представители европейской популяции	0,05(1/2000)	3,0	6,2	40
	Представители негроидной популяции	0,04			
	Навайцы	0,03			
Булавовидная нога		0,01	2,9		33
Врожденный вывих бедра		0,07(1/1400)	4,3		35
Болезнь Гиршпрунга		0,02(1/5000)	3,8 <sup>1</sup> 12,5 <sup>2</sup>		
Гипоспадия	Представители европейской популяции	0,8(1/120)	7,0	6,0 (отцы)	
	Представители негроидной популяции	0,2(1/500) 0,07 (Канада)	3,7 <sup>1</sup>		
Болезнь Легга—Пертеса					
Менингомиелоцеле	Представители негроидной популяции	0,3(1/330) (Лондон)	4,4	3,0	21
Анэнцефалия		0,14(1/700) (Бостон)	2		
Энцефалоцеле	Евреи	0,08			

Нарушение	Расовая принадлежность	Распространенность в общей популяции, %	Риск повторного заболевания у членов семьи больного, %		
			сiblинги	потомки	однoйцо-вые близнецы
Пилоростеноз	Представители негроидной популяции Пуэрториканцы	0,07			
		0,2 0,02(1/500) (Лондон)	3,2 <sup>1</sup> 6,5 <sup>2</sup>	25,4 <sup>3</sup> 4,2 <sup>4</sup>	22
Прочие заболевания	Анкилозирующий спондилит Атопические болезни Псориаз Шизофрения		7,0 <sup>1</sup> 2,0 <sup>2</sup>		
		2—3	5,8		24
		1—2	7,8		63
		1—3	6—12		40

<sup>1</sup> Если болен брат.<sup>2</sup> Если больна сестра.<sup>3</sup> Если больна мать.<sup>4</sup> Если болен отец.

вая частота повторения (обычно 2—10%, см. табл. 6-2) у прямых родственников — родителей сиблингов и потомков больного ребенка (например, у супружеской пары, у которой родился ребенок с расщеплением губы и неба, риск рождения второго больного ребенка составляет около 4%; при расщеплении губы и неба у одного из родителей также существует 4% риск того, что первый ребенок родится с аналогичным пороком развития); 2 — для некоторых нарушений характерна половая предрасположенность (например, пилоростеноз значительно чаще встречается у мальчиков, в то время как врожденный вывих бедра — у девочек); 3 — при подобной половой предрасположенности к заболеванию существует большая вероятность рождения больных детей (например, у женщины, страдавшей пилоростенозом в раннем детстве, существует 25% риск родить ребенка с аналогичным дефектом; риск рождения больного ребенка от отца с пилоростенозом составляет только 4%); 4 — вероятность одинаковых пороков развития однойцовых близнецов составляет менее 100%, но она значительно больше, чем у разнойцовых близнецов; частота конкордантности по болезни у однойцовых близнецов колеблется в пределах 21—63% при заболеваниях, перечисленных в табл. 6-2; это распределение существенно отличается от такового при менделевском типе наследования, при котором у однойцовых близнецов всегда одинакова вероятность развития

заболевания, обусловленного единичным мутантным геном; 5 — риск повторного рождения больного ребенка зависит от исходов предыдущих беременностей (например, риск повторного рождения ребенка с расщеплением губы и неба составляет 4 %, если первый ребенок родился с этим дефектом, но 9 %, если им страдают уже два ребенка); 6 — риск развития аномалий у потомков прямо пропорционален тяжести порока развития (например, ребенок, страдающий врожденным аганглиозом длинного сегмента кишечника, отличается большей вероятностью иметь больного сиблинга, чем ребенок, страдающий аганглиозом короткого сегмента).

## **ОБЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ**

**Отягощенный семейный анамнез.** Обычно из всех членов семьи генетическим заболеванием или пороком развития страдает только один ребенок. Это отражает тот факт, что частота повторного рождения больного ребенка очень низка при обычных нарушениях хромосом и состояниях, связанных с мультифакториальным типом наследования. Например, риск повторного рождения ребенка с синдромом Дауна, связанным с трисомией 21, составляет 1 %; состояние, связанное с мультифакториальным наследованием, отличается 2—10 % риском воспроизведения (см. табл. 6-2). Вероятность повторного рождения ребенка с нарушениями, связанными с менделевским типом наследования, значительно выше (например, 25 % для аутосомно-рецессивных нарушений), но в больших семьях больше вероятность того, что аутосомно-рецессивным заболеванием будет страдать только один ребенок из трех или четырех, а не два. При аутосомно-доминантном типе наследования заболевания ребенок может быть поражен с большей вероятностью вследствие спонтанной генной мутации, чем в результате наследования мутантного гена от одного из родителей. В общем, отягощенный семейный анамнез может ввести врача в заблуждение.

**Факторы окружающей среды.** Поскольку семейный анамнез обычно не дает оснований подтвердить предполагаемое наследственное заболевание, родители начинают винить себя и искать факторы окружающей среды, которые могли бы быть его причиной. Врач должен предвидеть появление у родителей чувства вины и детально обсудить с ними все обстоятельства, в том числе медикаментозное лечение, с которыми может быть связано врожденное заболевание.

**Генетическая гетерогенность.** Один и тот же клинический признак может зависеть от нескольких причин. Повышение уровня фенилаланина в сыворотке может быть обусловлено классической фенилкетонурией (отсутствие или дефицит фенилаланингидроксилазы), отсутствием или дефицитом птеридинредуктазы или недостаточным синтезом биоптерина. Арах-

нодактилия может быть типичным признаком астенического телосложения у высокого человека или определенных генетических заболеваний, в том числе синдрома Марфана и контрактурной арахнодактилии.

**Плейотропизм.** Некоторые генетические нарушения могут проявляться по-разному, при этом каждый признак определяется плейотропным действием единичного мутантного гена. Например, при классической галактоземии катаракта, гепатомегалия, синдром мальабсорбции, сепсис у новорожденного и умственная отсталость связаны с дефицитом трансферазы, что первично зависит от действия аутосомно-рецессивного мутантного гена. При нейрофиброматозе пятна на коже цвета кофе, узлы в подкожной клетчатке, плотные опухоли, сколиоз и умственная отсталость обусловлены действием одного мутантного гена.

**Вариабельная экспрессия.** В монографиях, в которых описаны генетические нарушения, обычно представлены ярко выраженные клинические признаки и редко незначительно выраженные. Клиницист должен учитывать, что два—три пятна цвета кофе на коже могут быть случайным врожденным признаком или ранним признаком нейрофиброматоза, при котором в более позднем возрасте могут появиться дополнительные признаки. Диагностическая дилемма может быть разрешена только при тщательном и длительном наблюдении. При наследственных аномалиях, не сопровождающихся прогрессированием клинических признаков, например при синдроме Трайчера—Коллинза (мандибулофациальный дизостоз), у больного ребенка могут быть микротия, выраженное снижение слуха, колобома нижних век, выраженная гипоплазия верхней челюсти, в то время как у больного родителя могут выявляться только умеренно выраженное снижение слуха, косой разрез глазных щелей и уменьшенное число ресниц на нижнем веке.

Не все семейные заболевания относятся к наследственным. Такие факторы окружающей среды, как инфекции и тератогены, могут имитировать наследственные заболевания; иногда могут быть больны два ребенка или более.

**Установление типа наследования** требует получения обширных данных. Нередко при его установлении появляется соблазн использовать данные, полученные при обследовании небольшого числа семей. Например, при предполагаемом генетическом нарушении у сына и дочери здоровых родителей часто приходят к заключению, что каждый ребенок гомозиготен по аутосомно-рецессивному мутантному гену. Однако необходимо заметить, что семейные хромосомные нарушения и мультифакториальное наследование также могут быть причиной аналогичных нарушений. Подобным же образом встречаемость в семьях, в которых нарушения определяются мультифакториальным типом наследования, может имитировать менделевский тип наследования, например у родителя и ребенка

с расщеплением губы и неба имитируется аутосомно-доминантный тип наследования заболевания. Частота воспроизведения у родителей и у сиблингов составляет только 4% среди лиц европеоидного происхождения; почти все дети с расщепленной губой и небом — единственные пораженные члены семьи. Для исключения менделевского типа наследования и установления мультифакториального типа как основы нарушения необходимо получить данные о сотнях семей.

### Список литературы

- de Grouchy J.* The human gene map: A review. — *Biomed. Pharmacother.*, 1983, 37: 159.
- Egger J., Wison J.* Mitochondrial inheritance in a mitochondrially mediated disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309: 142.
- Fraser F. C.* The multifactorial/threshold concept — uses and misuses. — *Tetralogy*, 1976, 14: 267.
- Gusella J. F., Wexler N. S., Canneally P. M. et al.* A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. — *Nature*, 1983, 306: 234.
- Hall J. G., Powers E. K., McIlvaine R. T. et al.* The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. — *Am. J. Med. Genet.*, 1978, 1: 417.
- Harris H., Hopkinson D. A., Robson E. B.* The incidence of rare alleles determining electrophoretic variants. Data on 43 enzyme loci in man. — *Ann. Hum. Genet.* (London), 1974, 37: 237.
- Orkin S. H., Kazazian H. H., Antonarakis S. E. et al.* Linkage of beta-thalassemia mutations and beta-globin gene polymorphisms in human beta-globin gene cluster. — *Nature*, 1982, 296: 627.
- Scriver C. R., Claw C. L.* Phenylketonuria. Epitome of human biochemical genetics. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303: 1336, 1394.
- Woo S. L. C.* Prenatal diagnosis and carrier detection of classic phenylketonuria by gene analysis. — *Pediatrics*, 1984, 74: 412.

### Общие вопросы

- McKusick V.* Mendelian inheritance in Man. Catalogs of autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X-linked Phenotypes. — Ed. 5. — Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1978.
- Vogel F., Motulsky A. G.* Human Genetics. Problems and Approaches. — New York: Springer-Verlag, 1979.
- Watson J. D., Tooze J., Kurtz D. T.* Recombinant DNA: A Short Course. — New York: Scientific American Books, W. H. Freeman, 1983.

### ХРОСОМОСЫ И ИХ АНОМАЛИИ

Научные и методические успехи позволили в 1952 г. Hsu Levan выделить хромосомы человека, а в 1956 г. Tijo и Levan точно определить у него число соматических хромосом (а именно 46). В 1959 г. Lejeune обнаружил, что больные с синдромом Дауна имеют 47 хромосом, в том числе дополнительную 21-ю хромосому (трисомия 21). За этим последовали открытия других врожденных синдромов, связанных с трисомиями, а также аномального числа половых хромосом при синдроме Клайн-

Таблица 6-3. Частота хромосомных аномалий у живорожденных младенцев

Синдром Дауна (трисомия 21)	1/800
Синдром трисомии 18	1/8000
Синдром трисомии 13	1/20 000
Синдром Тернера (женщины)	1/10 000
Синдром Клайнфелтера (мужчины)	1/1000
Поли-Х-аномалии (женщины)	1/1000
XYY кариотип (мужчины)	1/1000
Сбалансированная структурная перестройка	1/520
Несбалансированная структурная перестройка	1/1700
Поломка хромосомы X у мужчин	1/2000
Поломка хромосомы X у женщин	1/1000
Всего . . .	1/150

фелтера и Тернера, описание хромосомной мозаики и нарушений структуры хромосом. Цитогенетические нарушения относятся к важным этиологическим факторам заболевания человека. В последующие 25 лет проводилась разработка лабораторных методов исследования для точной идентификации хромосом (и их сегментов), что позволило интерпретировать как сложные хромосомные перестройки, так и их минимальные морфологические изменения. Эти методы позволяют проводить более точную клиническую диагностику и достоверное генетическое картирование.

В связи с тем что изучение хромосом достаточно сложно и дорогостояще, для обследования необходимо проводить самый тщательный отбор больных. К наиболее важным клиническим показаниям относятся врожденные пороки развития, особенно в нескольких системах органов одновременно, и отставание умственного развития неясной этиологии. Чаще всего дети с хромосомными аномалиями отличаются асимметрией лица, неправильной формой ушных раковин, пороками развития сердца и почек, неправильным развитием кистей и стоп, обезьяноподобными складками на ладонной поверхности кисти, единственной складкой на V пальце и низкой массой тела при рождении. Было показано, что у одного новорожденного из 150 встречаются хромосомные нарушения. В табл. 6-3 представлена частота хромосомных нарушений у живорожденных младенцев.

Кроме того, 50—60 % случаев хромосомных нарушений при раннем спонтанном выкидыше позволяют считать, что по крайней мере у 10 % плодов изменен кариотип. У плода на 16—18-й неделе развития частота хромосомных нарушений, определяемых при амниоцентезе, выше, чем у живорожденных младенцев, на основании чего можно предположить, что во II и III три-

местрах беременности происходит дополнительный отсев цитогенетически несбалансированных плодов. Приблизительно 90 % плодов с нарушенным кариотипом не вынашиваются. Почти в половине случаев из всех хромосомных аномалий у живорожденных детей поражены аутосомы и в половине случаев — половые хромосомы. Хромосомные аномалии служат причиной приблизительно 50 % случаев аменореи, 10 % случаев бесплодия у мужчин, 20 % случаев отставания умственного развития, а также они выявляются в большинстве неопластических клеток. Частота выявляемости хромосомных аномалий должна увеличиваться по мере внедрения в практику точных методов определения минимальных структурных изменений хромосом.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Культура клеток.** Малый лимфоцит, легко стимулируемый к делению с помощью растительного митогена фитогемагглютина (ФГА), обычно используют для хромосомных исследований. Делящиеся клетки фиксируются в метафазе, а при добавлении гипотонического раствора выделяются хромосомы. Мазки-препараты хромосом высушивают на воздухе.

Для изучения мозаицизма и биохимических дефектов необходимо использовать культуры фибробластов, что требует больших технических средств и затрат времени. Для диагностики заболеваний крови предпочтительнее использовать культуру костного мозга, но могут быть использованы хромосомы из миелоцитов периферической крови. Методы исследования для получения культуры клеток амниотической жидкости аналогичны таковым для получения культуры фибробластов. Цитогенетический анализ завершается через 2—3 нед.

К наиболее быстро выполнимым методам относится биопсия хорионических ворсинок. Их получают в небольшом количестве с помощью ультразвукового отсасывания через шейку матки вслед за непосредственным наблюдением хромосом в образце или культуре клеток. Эту процедуру выполняют при сроке беременности 8—11 нед, а результаты получают обычно до окончания I триместра беременности. Ее безопасность полностью не оценена.

Традиционные методы окрашивания хромосом в большинстве своем были вытеснены методами, позволяющими получать характерный тип их окрашивания с чередованием светлых и темных (или ярких и серых) дисков в каждой хромосоме. Эти диски (или полосы) связаны со структурой основных пар нуклеотидов, формирующих ДНК, а также распределены вдоль длинной оси хромосомы в виде гистоновых и негистоновых протеинов. Окрашивание производными хинакрин или аналогичными ему веществами и последующее микрофотографирование с использованием ультрафиолетового источника света позволяют

выделить флюоресцентные диски (Q-диски), в то время как соответствующие G-диски выделяются при окрашивании по модифицированному методу Гимзы. При другом методе, при котором используют краситель Гимзы или акридиновый оранжевый, происходит противоположное окрашивание Q- и G-дисков и выявляются так называемые реверсивные, или R-диски. В настоящее время в любой специализированной лаборатории для точной диагностики используют по крайней мере один из этих методов окрашивания хромосом. К другим методам относятся выделение C-диска при окрашивании гетерохроматина, обнаруживаемого около центромеры каждой хромосомы, окрашивание C-диска (G-11) в 9-й хромосоме, выделение участков с ядрышковым организатором (ЯО) в сателлитных хромосомах при окрашивании аммиачным серебром, выявление обмена сестринскими хроматидами.

Достижения последних лет позволяют исследовать хромосомы в поздний период профазы, когда они меньше сморщены, чем при обычном исследовании в метафазе. По сравнению с обычным методом исследования, позволяющим анализировать 200—400 дисков, с помощью этого метода выделяют до 600—1400 дисков, что обеспечивает возможность обнаруживать крайне малые делеции и дупликации.

**Кариотипирование.** Хромосомная ДНК реплицируется во время S-стадии интерфазы, но двухструктурная природа хромосом становится четко видимой только в начале митоза. Таким образом, во время митоза каждая хромосома состоит из двух одинаково длинных тонких тяжей, называемых сестринскими хроматидами, сжимающихся в плотные структуры, в связи с чем создается впечатление коротких, толстых плечей, удерживающихся вместе с помощью центромеры. В метафазе, когда их длина самая небольшая, хромосомы организуются в пары. Подобная систематизация хромосом из одной клетки называется кариотипом. В настоящее время в большинстве случаев при лабораторных исследованиях у каждого больного анализируются 10—40 метафазных кариотипов и информативными считают методы, позволяющие выявлять хромосомы с типичным расположением дисков. При подозрении на мозаицизм необходимо анализировать как большее число клеток, так и клетки других тканей. В тех случаях, когда требуется более детальный анализ, исследуют профазные и прометафазные хромосомы, поскольку они большей длины и в них идентифицируется большее число дисков.

### **Нормальный кариотип**

Диплоидное число хромосом у человека составляет 46, т. е. 23 пары. Таким образом, 23 — гаплоидное число хромосом, обнаруживаемое в гаметях. В метафазе каждая хромосома со-



Рис. 6-5. Положение центromеры, определяющее три типа хромосом в нормальном кариотипе человека: мета-, суб- и акроцентрические (а); морфологические маркеры, используемые при идентификации хромосом (б).

стоит из двух хроматид, отличается характерной морфологией, определяемой положением центromеры или первичной перетяжкой, которая определяет размеры длинного и короткого плечей (рис. 6-5). Примерами трех нормальных форм хромосом служат 1, 3 и 16-я (метацентрические), 4-я и 5-я (субметацентрические) и 21-я и 22-я (acroцентрические). Все акроцентрические хромосомы, кроме Y-хромосомы, имеют вторичную перетяжку и сателлит. По мере идентификации по размеру, морфологии и характерному расположению окрашенных дисков была разработана числовая система обозначения хромосом (за исключением половых) (рис. 6-6).

В нормальном кариотипе при окрашивании традиционными методами было выявлено несколько вариантов морфологической структуры хромосом. Наиболее изучено удлинение парацентриомерного участка в длинном плече 1, 9 и 16-й хромосом, увеличенное или уменьшенное короткое плечо или увеличенные сателлиты акроцентрических хромосом и вторичная перетяжка на коротком плече хромосомы 17 (см. рис. 6-5; рис. 6-7). Форма и длина Y-хромосомы также может быть разной. Несмотря на то что расположение дисков в каждой хромосоме постоянно, были выявлены встречающиеся в норме разные варианты при использовании флуоресцентных методов окрашивания, например различия в интенсивности флуоресцентных дисков около центромер 3-й и 4-й хромосом и сателлитов акроцентрических хромосом (см. рис. 6-7). Различие в длине Y-хромосомы обусловлено расширением или потерей основного Q-диска, не влияющего на фенотип. Первоначально морфологические варианты были выявлены у лиц с аномалиями, в связи с чем их связывали с заболеваниями, но вскоре стало очевидным, что эти морфологические различия наследу-

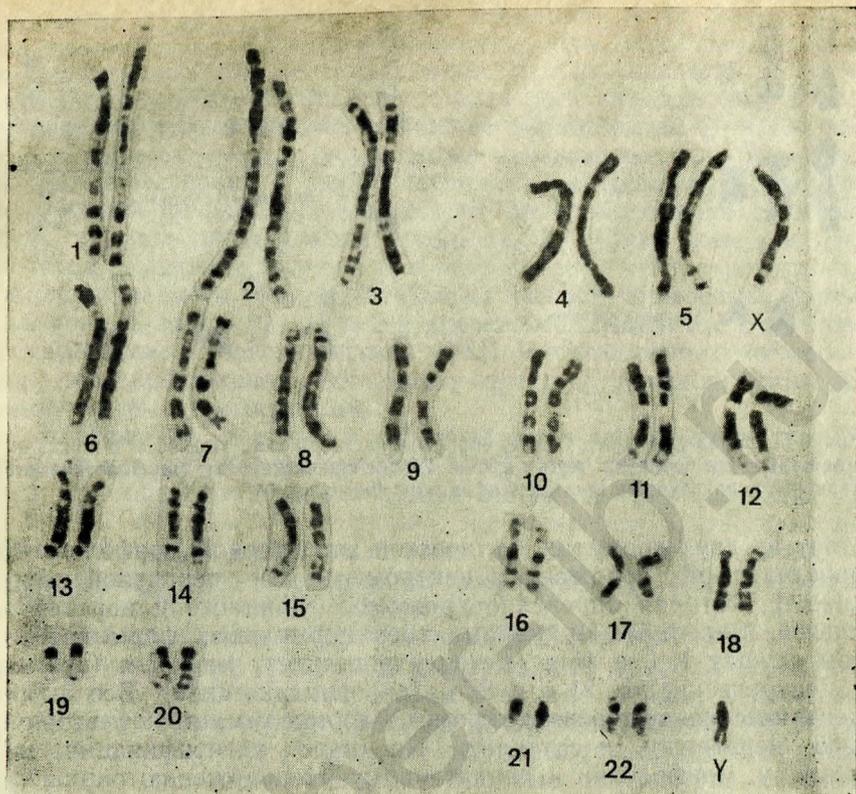


Рис. 6-6. Картип здорового мужчины с хромосомами в поздней профазе, в которой они отличаются большей длиной плеча и большим числом дисков, нежели в хромосомах, находящихся в метафазе.

ются по менделевскому типу, а некоторые варианты встречаются достаточно часто, что можно считать полиморфизмом (варианты нормы). Таким образом, они представляют собой полезные генетические маркеры и могут помочь локализовать гены в определенных хромосомах.

У пожилых лиц были выявлены колебания числа хромосом в разных клетках. Отмечена тенденция к утрате X-хромосомы у женщин в возрасте 55 лет и старше и Y-хромосомы у мужчин в возрасте старше 65 лет.

К другой категории различий относится наличие или отсутствие мест поломок. Несмотря на то что большинство из них не связано со специфическими синдромами, выявление поломок у конца длинного плеча хромосомы X сочетается с умственной отсталостью (рис. 6-8).

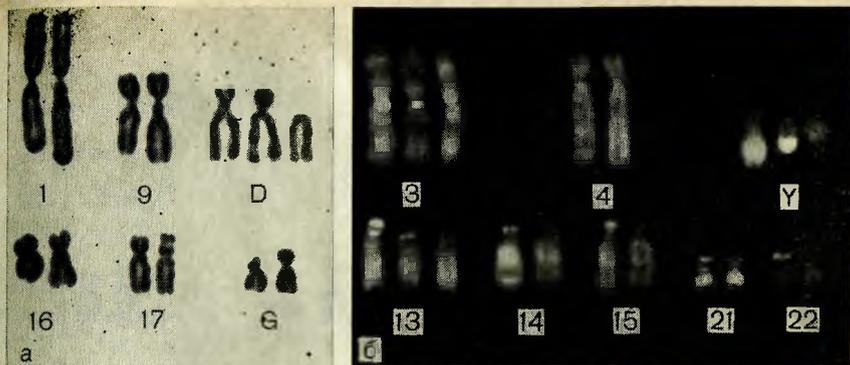


Рис. 6-7. Некоторые морфологические варианты у здоровых лиц.

а — хромосомы, окрашенные ацетоорсеином; располагающаяся слева хромосома в каждой паре или триаде обычно «не маркируемая»; б — хромосомы, окрашенные с помощью хлорамина дигидрохлорида, различаются по интенсивности флюоресцирования полос.

Рис. 6-8. X-хромосомы, у одной из которых (слева) видна поломка в нижнем конце длинного плеча (га (X) (q28)).



### Аномальные кариотипы

**Изменение числа хромосомы.** Хромосомные aberrации подразделяются в зависимости от числовых и структурных изменений. Клетки с кратным увеличением гаплоидного числа, например 46, 69, 92 и так далее, относятся к эуплоидным. Эуплоидные клетки с числом хромосом, превышающим диплоидный набор 46, называются полиплоидными. Клетки с отклонением числа хромосом от одного из эуплоидных чисел, называются анеуплоидными.

К наиболее частым примерам анеуплоидии относится трисомия, т. е. три гомологичные хромосомы вместо обычной пары хромосом. Нехватка хромосомы называется моносомией (для соответствующей пары). Анеуплоидные индивиды могут быть трисомными более чем по одной паре хромосом или у них может быть комбинация три- и моносомии. Во время мейоза гомологичные хромосомы соединяются; после удвоения числа хромосомы расходятся к противоположным полюсам делящейся клетки. При нарушении соединения или разделения (нерасхождение) изменяется процесс сегрегации, что может привести к анеуплоидии (рис. 6-9). Нерасхождение хромосом во время митоза приводит к мозаицизму, что означает присутствие более одной популяции клеток с разным

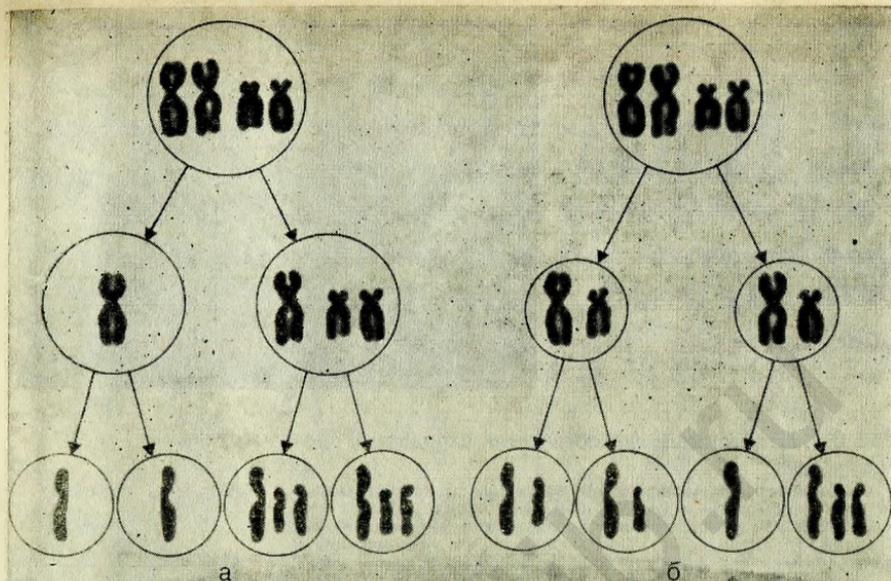


Рис. 6-9. Нерасхождение во время мейоза, подтверждаемое двумя парами хромосом.

Первое деление с нерасхождением, неспособностью малых гомологичных хромосом разделиться, образует гаметы с отсутствующей малой или дополнительной хромосомой (а); второе деление с нерасхождением при делении центромеры.

числом хромосом у одного и того же индивида (рис. 6-10). Чем старше мать, тем больше вероятность нерасхождения хромосом и трисомии. Моносомия может быть результатом потери хромосомы, или анафазного сдвига, т. е. неспособности хромосомы достигать одного из полюсов клетки во время анафазы, что также приводит к мозаицизму (см. рис. 6-10). Митотическое нерасхождение в период эмбрионального развития может привести к мозаицизму с двумя или тремя популяциями клеток (рис. 6-11).

Полная полиплоидия несовместима с жизнью, но известны случаи выживания лиц с мозаицизмом. Триплоидию (тройной гаплоидный набор, всего 69 хромосом) чаще всего обнаруживали у спонтанно абортированных плодов и мертворожденных. Она обусловлена оплодотворением яйцеклетки двумя сперматозоидами или присоединением гаплоидного набора к диплоидной гамете. Тетраплоидные клетки были обнаружены у абортусов, у лиц со злокачественными заболеваниями и иногда у младенцев с заморфией. Тетраплоидия иногда встречается в культурах клеток, особенно в клетках амниотической жидкости, и число их увеличивается пропорционально времени культивирования.

**Структурные aberrации.** Эти аномалии обусловлены разрывом хромосом и их перестройкой. Синдромы делеции,

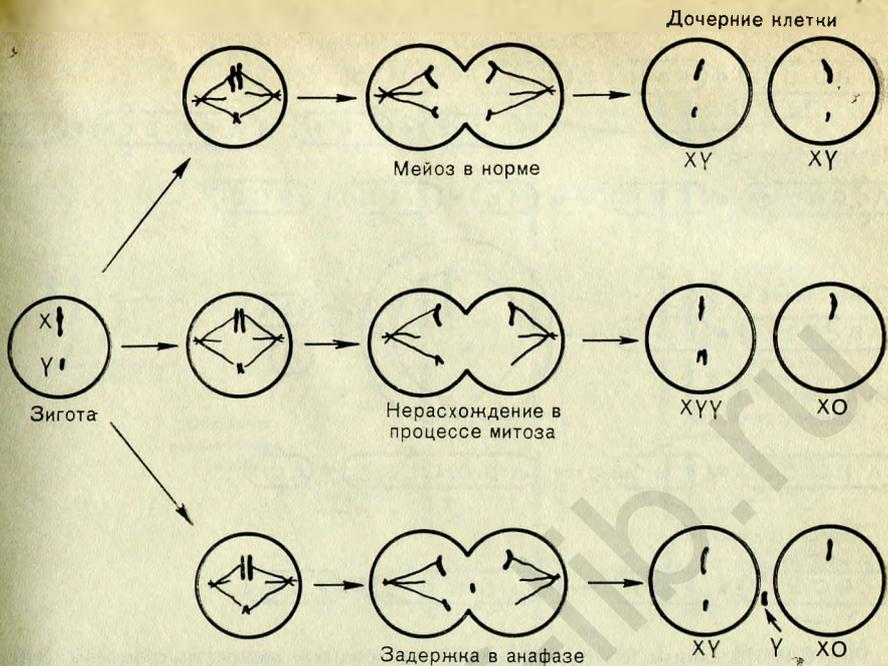


Рис. 6-10. Формирование мозаицизма. Хромосомы X и Y использованы для иллюстрации двух основных ошибок, обуславливающих появление популяции клеток с неправильным набором хромосом. В норме при митозе (вверху) удвоенные хромосомы разделяются и переходят в дочерние клетки. Если одна из удвоенных хромосом не расходит, происходит митотическое нерасхождение (в центре). При обычном расхождении и задержке миграции хромосомом происходит задержка в анафазе (внизу) [Wisniewski L. P., Hirschorn K. Birth Defects, 1980, 16 (6)].

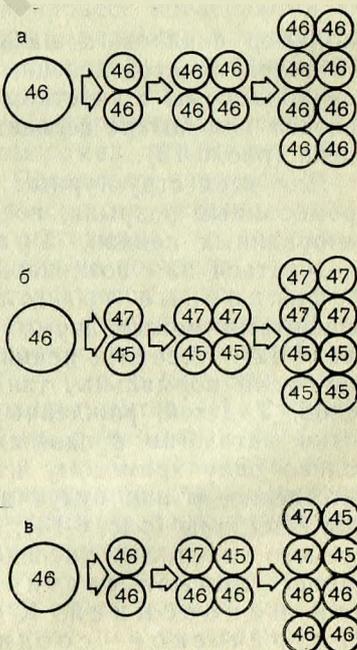
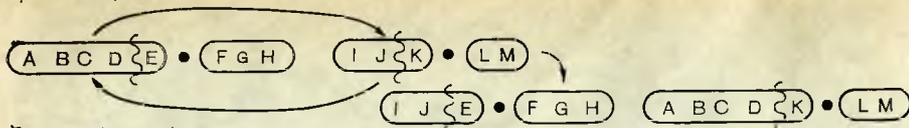


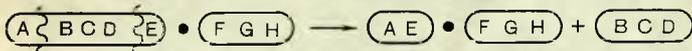
Рис. 6-11. Связь между моментом митотического нерасхождения и пропорцией аномальных клеток у эмбриона с мозаицизмом.

а — митоз в норме: все образующиеся клетки содержат 46 хромосом; б — ошибки в процессе первого после зачатия митоза: образуется два типа эмбриональных клеток, в одной половине из которых содержится 47 хромосом, в другой половине — 45; в — ошибки, встречающиеся по достижении определенного размера: образуется три клеточные популяции (с 45, 46 и 47 хромосомами) [Wisniewski L. P., Hirschorn K. Birth defects, 1980, 16(6)]. Две вновь образованные хромосомы в клетках справа не могут разделить (б).

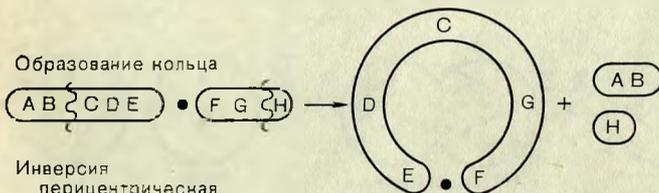
## Транслокация



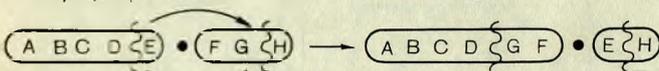
## Делеция (потеря)



## Образование кольца



## Инверсия перичентрическая



## парацентрическая

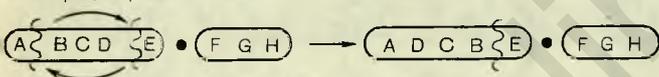


Рис. 6-12. Механизм, обуславливающий структурные аномалии хромосом. Эти аберрации зависят по крайней мере от двух разрывов (обозначены волнистой линией).

например синдром кошачьего крика (Бр—), могут быть результатом простой делеции или наследования транслоцированной хромосомы с участком делеции. Внутренние делеции происходят при потере сегмента хромосомы внутри хромосомного плеча (рис. 6-12).

Для всех структурных аномалий требуется хотя бы два хромосомных разрыва, после чего происходит восстановление разорванных концов. Транслокации, которые могут наследоваться или возникать de novo, выявляются чаще всего. Реципрокные транслокации обусловлены обменом сегментами между двумя негомологичными хромосомами (см. рис. 6-12). Носители реципрокных транслокаций обычно фенотипически нормальны, так как отличаются полным набором генов. У детей, рожденных от носителей транслокаций, признаки патологии проявятся в том случае, если они получат только одну хромосому из двух транслоцированных и, соответственно, у них будут встречаться дупликационно-дефицитные синдромы (рис. 6-13). В зависимости от количества наследуемого материала, увеличенного вдвое или утраченного, аберрацию считают частичной трисомией или частичной моносомией. К особому типу транслокации относят центрическое соединение, или робертсонов-

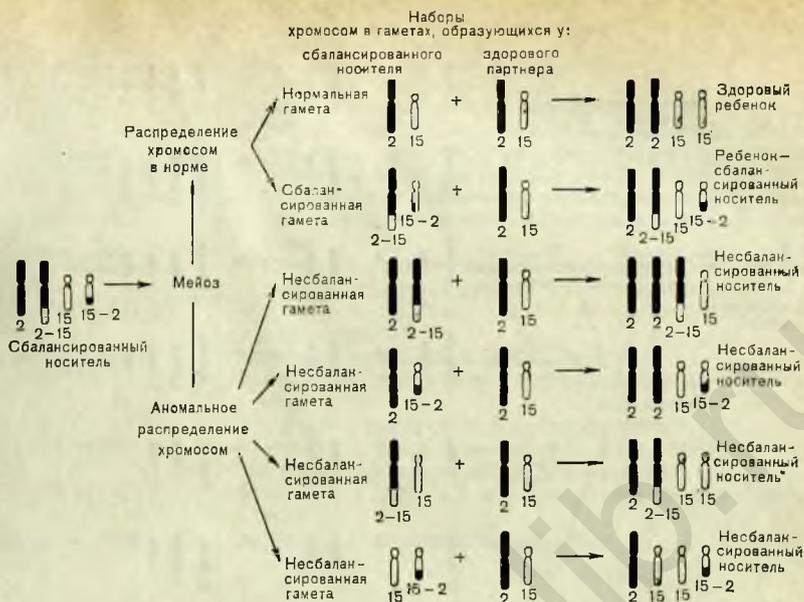


Рис. 6-13. Наследование транслокации 2/15 [Wisniewsky L. P., Hirschorn K. Birth defects, 1980, 16 (6)].

скую транслокацию, когда в процесс вовлекаются акроцентрические хромосомы, в которых разрывы встречаются в окоцентральных участках, реципиентной и донорской хромосом. Обычно теряются короткие плечи обеих хромосом и центромера донорской хромосомы. Центрическое соединение чаще встречается в 14-й и 21-й хромосомах, что может обусловить синдром Дауна (рис. 6-14). Поскольку короткое плечо акроцентрической хромосомы генетически не активно, потеря находящегося в нем генетического материала не оказывает очевидного фенотипического воздействия на носителя.

Кольцевые хромосомы образуются в том случае, если оба конца хромосомы отрываются, а концы центральных фрагментов соединяются, образуя хромосому с делецией как короткого, так и длинного плеча (см. рис. 6-12). Эта нестабильная замкнутая структура осложняет митоз. Инверсии (см. рис. 6-12) двух типов могут быть результатом того, что сегменты между двумя разрывами в одной хромосоме меняются местами и порядок генов становится обратным. Поскольку инверсия может привести к затруднению конъюгации хромосом, это может увеличить риск их нерасхождения.

В процессе мейоза кроссинговер генов между хроматидами гомологичных хромосом представляет собой нормальное явление, легко доказываемое рекомбинацией или разделением генов, обычно локализованных на одной и той же хромосоме.

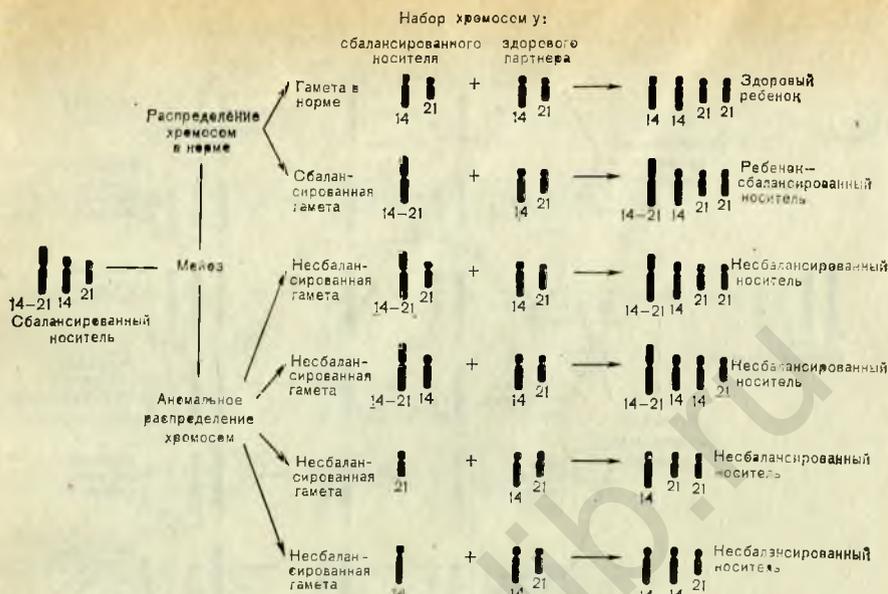


Рис. 6-14. Наследование центрического слияния 14/21. Несмотря на то что эта транслокация также может приводить к аномалии хромосомы 14 и моносомии 21, потомки с этими дефектами, если выживают, встречаются редко [Wisniewsky L. P., Hirschorn K. Birth defects, 1980, 16 (6)].

Обмен между хроматидами также может встречаться во время митоза и может вовлекать в процесс хроматиды двух гомологичных или негомологичных хромосом. Поскольку в метафазе сестринские хроматиды еще не разделены, такой обмен приводит к образованию четырехрадиусной конфигурации, напоминающей дорожный перекресток. Несколько сложнее доказать существование обмена между сестринскими хроматидами в митотических клетках из-за того, что реплицированные хроматиды несут на себе идентичные гены и необычная конфигурация не образуется. Это можно доказать с помощью различных методов окраски. Разнообразные типы обмена хроматид обнаруживают при синдромах разрывов (см. далее) и в клетках, обработанных мутагенными веществами.

## Номенклатура

Для того чтобы избежать путаницы, номенклатура для описания кариотипа была стандартизована. Во-первых, записывают общее число хромосом, во-вторых, набор половых хромосом, после чего следует описание аберраций (табл. 6-4). Короткое плечо хромосомы обозначают литерой «р», а длин-

Таблица 6-4. Некоторые типичные образцы записи кариотипов

46, XY	Нормальный кариотип у мужчины
47, XX+13	Женщина с трисомией 13
47, XY+21	Мужчина с трисомией 21 (синдром Дауна)
46, XY, —21, +t(21q21q)	Мужчина с синдромом Дауна в результате транслокации типа центрического соединения между двумя хромосомами 21, замещение одной хромосомы 21
45, XX, —14, —21, +t(14q21q)	Фенотипически нормальная женщина-носитель транслокации типа центрического соединения между хромосомами 14 и 21
46, XY, del(5p)	Мужчина с синдромом кошачьего крика, обусловленным делецией части короткого плеча хромосомы 5
46, XX, del(18q)	Женщина с делецией всего или части длинного плеча хромосомы 18
46, XY, r(19)	Мужчина с кольцевой хромосомой 19
45, X	Женщина с синдромом Тернера, обусловленным моносомией X
47, XXY	Мужчина с синдромом Клайнфелтера
46, X, i(Xq)	Женщина с синдромом Тернера, обусловленным изохромосомой длинного плеча X-хромосомы
46, XY/47, XXY	Мужчина с XY/XXY мозаичным синдромом Клайнфелтера
46, XY, fra(X) (q28)	Мужчина с поломкой X-хромосомы

ное плечо — литерой «q». Любое увеличение или потеря хромосомного материала обозначают соответственно знаком «+» или «—», помещаемым перед номером хромосомы, если речь идет о целой хромосоме, и после символа, обозначающего плечо, если речь идет о любом увеличении или уменьшении длины плеча. Хромосомы с транслокацией записывают в скобках, перед которыми ставят букву «t»: например, t(14q21q) означает чаще всего обнаруживаемую транслокацию при синдроме Дауна (у большинства детей, однако, отмечается трисомия по 21-й хромосоме, дополнительную хромосому обозначают +21).

В настоящее время в хромосомах могут быть выделены участки по характерным для них полосам. Каждое плечо хромосомы разделено на участки и, таким образом, нарушение структуры хромосом и хромосомные перестройки могут быть идентифицированы, аберрации описываются с относительной точностью.

### Дерматоглифика

До развития цитогенетики человека одним из критериев для диагностики синдрома Дауна служили отпечатки ладонной и подошвенной поверхностей. Последующее развитие методов хромосомного анализа уменьшило относительное значение дерматоглифики в клинической оценке больных с подозрением на хромосомные аномалии.

Дерматоглифика представляет собой конфигурацию, которую образуют кожные выступы, но не складки при сгибании. Наибольшее значение имеют рисунок концевых фаланг пальцев, расположение трирадиуса относительно ладонной оси и рисунок подошвенной поверхности стопы. Отпечаток определяют путем подсчета числа кожных выступов между центром отпечатка и трирадиусом, определяющим периферию отпечатка. Пальцевые узоры обычно отличаются самым большим числом линий, в то время как на ладонной дуге они отсутствуют, поскольку на ней нет трирадиуса. Для определенных синдромов важны характер и размер отпечатков.

Показана выраженная корреляция между дерматоглифическими признаками и изменениями хромосом. Характерные кожные отпечатки в настоящий момент представляют собой хорошо известные диагностические критерии при трисомии по 13, 18 и 21-й хромосомам и синдроме делеции в 18-й хромосоме и группе G. Все они описаны при соответствующих синдромах.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ В СИСТЕМЕ АУТОСОМ**

### **анэуплоидия**

#### **Синдром трисомии 21 (синдром Дауна, монголизм)**

Дополнительная 21-я хромосома обуславливает развитие проще всего распознаваемого и чаще всего встречающегося хромосомного синдрома у человека (рис. 6-15). Основные клинические признаки представлены в табл. 6-5 и 6-6.

В общей популяции частота синдрома составляет 1 на 600—800 живорожденных. Однако он в 2 раза чаще встречается у плодов, так как больше половины их с трисомией 21 спонтанно абортируется в ранние сроки беременности. Отмечена выраженная корреляция между возрастом матери и нерасхождением хромосом, приводящим к появлению дополнительной хромосомы у ребенка. В штате Нью-Йорк частота детей с трисомией 21 увеличилась с 1 на 1925 рожденных от женщин в возрасте 20 лет более чем до 1% рожденных от женщин в возрасте старше 40 лет (табл. 6-7). При проведении по генетическим показаниям амниоцентеза женщинам в возрасте старше 40 лет частота трисомии 21 у плода составила более 5%.

В ряде случаев гетероморфизм при флюоресцентном окрашивании представляет цитологические доказательства того, что нерасхождение хромосом наследуется от родителей (см. рис. 6-15). Патологическая сегрегация наследуется от отца в 10—20% случаев. Различают две кривые распределения для возраста матери: независимая от возраста (случай, обусловленные транслокацией и, возможно, нерасхождением хромосом у отца) и зависимая от возраста.

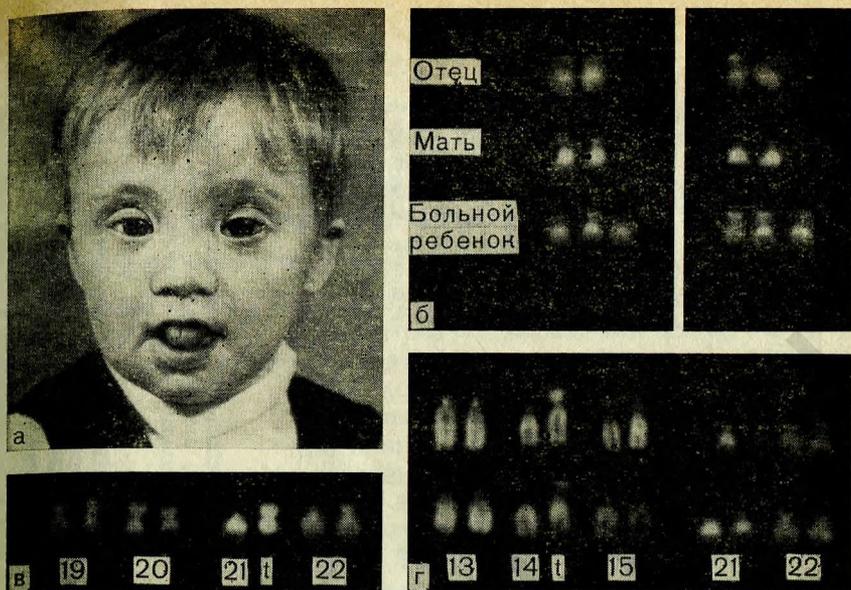


Рис. 6-15. Частичный карิโอтип при синдроме Дауна.

а — больной с трисомией 21; б — хромосомы 21 от двух больных и их родителей: слева две хромосомы больных с ярко флюоресцирующими сателлитами получены от матери; справа две хромосомы с ярко флюоресцирующими сателлитами, полученными в результате нерасхождения во вторую фазу мейоза у отца; в — 21q 21q-транслокация; г — 14q 21q транслокация у матери (вверху) и ее больного ребенка (внизу).

Причина корреляции между возрастом матери и нерасхождением хромосом до сих пор неизвестна. Частота синдрома Дауна и проведение диагностического рентгенологического обследования органов брюшной полости беременной коррелируют с ее возрастом. Обсуждалось нарушение хромосомной сегрегации, обусловленное действием вируса, когда была зарегистрирована группа детей с трисомией 21 после эпидемии инфекционного гепатита. Было выдвинуто также предположение о «старении» яйцеклетки вследствие задержки оплодотворения из-за уменьшения с возрастом частоты половых контактов. У больных детей и матерей было выявлено значительное увеличение частоты выявления аутоантител к щитовидной железе, но механизм, обуславливающий эту корреляцию, неизвестен. В заключение необходимо отметить, что генетическая предрасположенность к нерасхождению хромосом может встречаться не только при трисомии 21, но и при других видах анеуплоидий, в том числе половых хромосом у тех же членов семьи.

Риск повторного рождения детей с трисомией от родителей с нормальным набором хромосом неизвестен. Он варьирует от повышенного в общей популяции до 50-кратного увеличения у молодых матерей. Анализ данных с учетом только хромосомно доказанных трисомий свидетельствует о том, что риск

Таблица 6-5. Основные клинические признаки трех чаще всего встречающихся аутосомных синдромов трисомий

Характерные признаки	Трисомия 21	Трисомия 18	Трисомия 13
Общие	Отставание умственного развития, гипотензия	Отставание умственного развития, гипертензия, отставание роста, чаще заболевают женщины; малая масса тела при рождении	Отставание умственного развития, капиллярные гемангиомы, увеличение ядерной плотности нейтрофилов, присутствие фетального гемоглобина, судороги, приступы апноэ
Кости черепа и лицевого скелета	Уплощенный затылок, косой разрез глаз, эпикантус, крапинки на радужной оболочке (пятна Брашфильда); высунутый язык, отстающие от головы ушные раковины измененной формы, уплощенная переносица	Выступающий затылок, мелкие черты лица, низко расположенные ушные раковины измененной формы	Микроцефалия, незаращение губы или губы и неба, микрофтальмия, колобома, дефекты средней линии черепа, низко расположенные ушные раковины измененной формы, выраженная потеря слуха
Грудная клетка	Врожденное заболевание сердца, в основном дефекты перегородки, особенно эндокардиального выступа	Врожденное заболевание сердца, в основном ДМПГ, короткая грудина, диафрагмальная грыжа	Врожденное заболевание сердца, в основном ДМПГ, НАПГ
Органы брюшной полости и полости таза	Уменьшенные ацетабулярный и подвздошный углы, малый размер полового члена, крипторхизм	Подковообразная почка, небольшой размер таза, крипторхизм, ограничение отведения бебра, паховая и лупочная грыжи	Поликистозные почки, двурогая матка, крипторхизм
Руки и ноги	Обезьянья складка, короткие широкие ладони, гипоплазия средней фаланги V пальца, щель между I и II пальцами	Деформация пальцев, короткие, согнутые в дорсальном направлении I пальцы, факеткообразные стопы или конская стопа, фокомелия (редко)	Полидактилия, чрезмерно выпуклые ногти, обезьянья складка

Другие признаки, наблюдаемые с достоверной частотой

«Готическое» небо, косоглазие, короткая широкая шея, мелкие зубы, сморщенный язык, атрезия кишечника, перфорированный анус

Наэращение губы или губы и неба, обезьянья складка, гипоплазия ногтей, широко расставленные соски, крыловидная шея, единственная почечная артерия, трахеозофагальная фистула

Сгибательная деформация пальцев, единственная пулочная артерия, раковиннообразные надбровные дуги, микрогнатия, ракеткообразные стопы, омфалоцеле, обратное сгибание большого пальца

1 ДМП — дефект межжелудочковой перегородки.  
2 НАП — незакрытые артериального протока.

повторного рождения больного ребенка независимо от возраста матери тот же, что для матери в возрасте старше 45 лет, т. е. 1/80. Повышенный риск в данном случае может быть обусловлен невыявленным мозаицизмом у одного из родителей или повторным действием того же вредного фактора окружающей среды. При повторной беременности, наступившей после рождения ребенка с трисомией 21, риск рождения второго больного ребенка, оцененный при генетическом консультировании, на 1% выше, чем риск, связанный с возрастом матери (см. табл. 6-7), который имеет значение только для женщин в возрасте до 37 лет.

**Транслокации, обуславливающие синдром Дауна.** «Регулярные» трисомии составляют около 95% от всех случаев синдрома Дауна. Приблизительно 1% случаев обуславливается мозаицизмом (эта цифра занижена, так как некоторые больные с мозаицизмом остаются невыявленными, особенно среди фенотипически здоровых родителей, имеющих детей с трисомией); остальные случаи обуславливаются транслокацией.

Основная часть транслокаций, ответственных за синдром Дауна, относится к центрическому соединению 21-й с 13-й, 14-й или 15-й хромосомой; примерно половина из них наследуется. В основном это —  $t(14q21q)$  (см. рис. 6-15), иногда  $t(15q21q)$ . Редкие случаи  $t(13q21q)$ , возможно, объясняются отсутствием синдрома трисомии 13 у потомства фенотипически здоровых носителей транслокации  $13q21q$ . От женщин-носителей рождаются дети с нормальным фенотипом, фенотипически здоровые носители и с транслокационной трисомией 21 (рис. 6-16). Теоретически все три типа потомства должны встречаться с одинаковой частотой, но только у 10% из них отмечалась патология, возможно, из-за повышенной гибели несбалансированной зиготы или плода. Ожидаемая частота поражения

Таблица 6-6. Важные дерматоглифические признаки и сгибательные складки при трех часто встречающихся синдромах аутосомной трисомии

Область	Трисомия 21	Трисомия 18	Трисомия 13
Пальцы	Ульнарные петли на большинстве пальцев, радиальные петли на IV и V пальцах	Дуги на пальцах рук и ног	—
Ладонная поверхность	Дистальный аксиальный трирадиус или большой угол atd	—	Дистальный аксиальный трирадиус или большой угол atd
Подшвенная поверхность	Дуги на голени и небольшие петли дистальнее пяточной области	—	Изогнутые малые берцовые кости
Складки	Обезьянья складка, единственная складка на V пальце	Единственная складка на V пальце или на всех пальцах	Обезьянья складка

Таблица 6-7. Частота синдрома Дауна (штат Нью-Йорк)

Возраст матери, годы <sup>1</sup>	Оцениваемая частота	Возраст матери, годы <sup>1</sup>	Оцениваемая частота
20	1/1925	35	1/365
21	1/1695	36	1/285
22	1/1540	37	1/225
23	1/1410	38	1/175
24	1/1300	39	1/140
25	1/1205	40	1/110
26	1/1125	41	1/85
27	1/1050	42	1/67
28	1/990	43	1/53
29	1/935	44	1/41
30	1/885	45	1/32
31	1/825	46	1/25
32	1/725	47	1/20
33	1/590	48	1/16
34	1/465	49	1/12

<sup>1</sup> По последнему дню рождения перед поступлением в стационар [Hook E. B. Birth Defects, 1977, 13 (3A), 123].

наблюдалась у  $\frac{1}{3}$  плодов в ранние сроки беременности. От мужчин-носителей редко рождаются больные дети, чаще от них рождаются здоровые дети и носители.

Только в 5% случаев транслокационная форма синдрома Дауна, в том числе связанная с хромосомами 21 и 22, наследуется от родителя-носителя. Незначительную метацентрическую транслокацию хромосомы может представлять центриче-

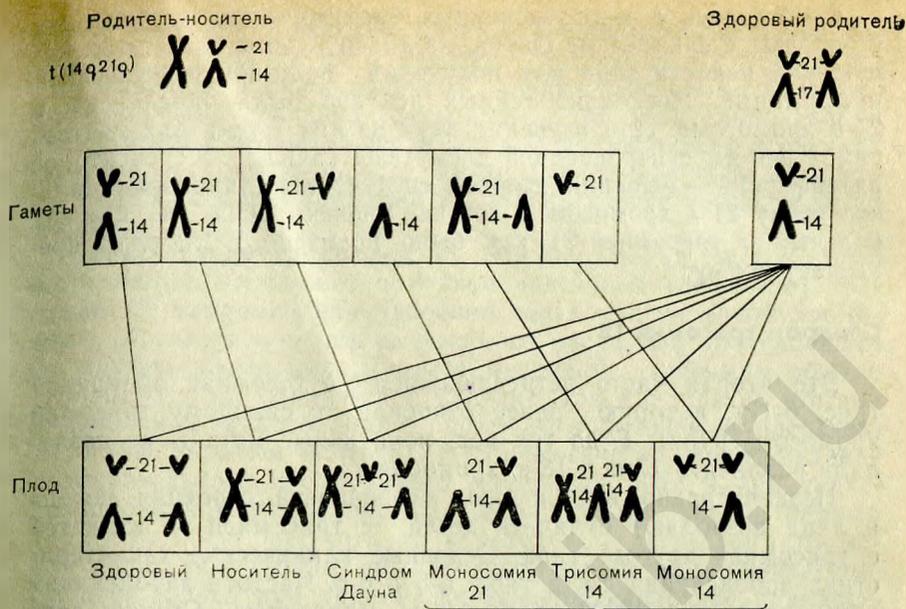


Рис. 6-16. Возможные исходы беременности при сегрегации продуктов сбалансированных носителей робертсоновской транслокации.

ское слияние хромосом 21 и 22 или двух хромосом 21 (см. рис. 6-15). Все жизнеспособные потомки, рожденные от носителя t(21q21q), страдают синдромом Дауна. У носителей t(21q22q), с другой стороны, может родиться как носитель или здоровый ребенок, так и больной.

Не все транслокации, обуславливающие синдром Дауна, относятся к типу центрического слияния. Некоторые исследователи сообщают об увеличении длинного плеча одной 21-й хромосомы. У других больных с синдромом Дауна и, очевидно, с нормальными кариотипами может встречаться замаскированная транслокация, например часть хромосомы 21, присоединенная к большой хромосоме, которая может быть определена при анализе распределения дисков. Однако у большинства детей с синдромом Дауна и нормальным кариотипом возможен мозаицизм с низкой частотой трисомных клеток.

Частота острого лейкоза у лиц с синдромом Дауна выше, чем в общей популяции. В большинстве случаев он относится к лимфобластному типу. Когда у больных с хроническим миелоидным лейкозом была впервые обнаружена Филадельфийская хромосома (Ph<sup>1</sup>), считали, что это участок делеции 21-й хромосомы; в настоящее время доказано, что Ph<sup>1</sup>-хромосома включает в себя 22-ю хромосому, в которой дистальная часть длинного плеча транслоцировалась на длинное плечо 9-й хромосомы или другой аутосомы.

Сообщалось о многочисленных биохимических нарушениях у больных с синдромом Дауна, но значительная часть этих нарушений недостаточна для получения полезной генетической информации. Несколько генных локусов были определены в 21-й хромосоме. При изучении двух из них — гена для растворимой формы супероксидной дисмутазы ( $SOD_s$ ) и рецепторов интерферона — выявили дозоевое соответствие, пропорциональное числу 21-х хромосом в клетке. Уровень  $SOD_s$  в клетках больных с трисомией 21, как было показано, в  $1\frac{1}{2}$  раза превышает норму.

### Синдром трисомии 18

Это вторая часто встречающаяся аутосомная абберрация (рис. 6-17), которую ранее относили к синдрому трисомии хромосом группы E до тех пор, пока новые методы не позволили различить 17-ю и 18-ю хромосомы.

Незначительно выраженные особенности строения черепа и лица позволяют отличить детей с трисомией 18 от детей с трисомией другого типа. Основные клинические характеристики заболевания см. в табл. 6-5 и 6-6. Частота заболевания составляет 1 на 8000 родившихся младенцев. Обычно дети рождаются после нормально протекающей беременности, но их

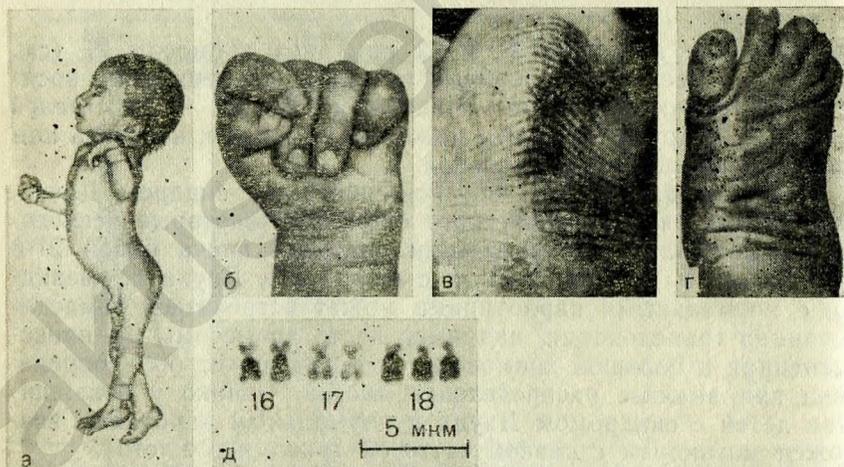


Рис. 6-17. Фотография новорожденного мальчика в возрасте 4 дней с трисомией 18 (а). Обратите внимание на выдающуюся затылочную кость, микрогнатию, низко расположенные уши, короткую грудину, суженный таз, выступающую пяточную кость и аномальное сгибание пальцев (с разрешения R. E. Carrel). При этом синдроме часты необычное положение пальцев руки (б) с гипоплазией ногтевой пластинки V пальца, типичное расположение дуг на коже кончика пальцев (в), дорсальное сгибание I пальца стопы (г) с гипоплазией ногтевой пластинки [Smith D. W. Am. J. Obstet. Gynecol., 1964, 90:1055] и частичный кариотип (д) (модификация окраски хромосом по методу Гимзы).

масса тела при рождении низкая. Половое соотношение составляет 1 мальчик на 4 девочки. Практически у всех больных выявляют пороки развития сердца — основные факторы, определяющие раннюю смертность при этом заболевании (чаще всего в первые 3 мес жизни). Есть сообщения о случаях большей продолжительности жизни (максимально до возраста 15 лет). Как и при трисомии 21, этиологически важен возраст матери.

**Транслокации хромосомы 18.** Эти нарушения хотя и редко встречаются, но служат причиной частичной (неполной) трисомии 18, например при удвоении только части одной хромосомы 18 или увеличении ее длинного плеча или транслокации на другую хромосому. Диагноз неполной трисомии обычно основывался на клинической картине, так как при отсутствии реципрокной транслокации у одного из родителей не представлялось возможным подтвердить цитологически происхождение дополнительного хромосомного материала. Как и при транслокационной форме синдрома Дауна, дети с шестью типами хромосом могут получать их в результате сегрегации хромосом родителя-носителя, но, вероятно, они остаются жизнеспособными только при типе 3: нормальном кариотипе, сбалансированном носительстве транслокации и неполной трисомии 18 (теоретически в равных соотношениях). Сообщалось также о мозаицизме и двойной трисомии.

### **Синдром трисомии 13**

При этом синдроме утраивается 13-я хромосома. Поскольку трисомии хромосом 14 и 15 достоверно не отличаются друг от друга при стандартных методах окрашивания, все три пары могут быть идентифицированы по расположению хромосомных дисков (рис. 6-18).

Фенотипические признаки трисомии 13 перечислены в табл. 6-5 и 6-6. Как и при трисомии 18, прогноз неблагоприятен. Большая часть детей умирают в 1-й год жизни, но известны случаи, когда дети с этой патологией жили до 10 лет. Частота заболевания составляет примерно 1 на 20 000 живорожденных; как и при трисомиях по 18-й и 21-й хромосомам, частота увеличивается по мере увеличения возраста матери. Половых различий не отмечено.

**Транслокации хромосом 13, 14, 15.** О транслокациях, связанных с хромосомой 13, сообщалось чаще, чем об изменениях в 18-й хромосоме, возможно, из-за большей тенденции акроцентрических хромосом подвергаться разрывам и перестройке и легкой идентификации из-за их длины. Большая часть транслокаций образуется путем центрального соединения, но некоторые хромосомы состоят из двух, соединенных последовательно, в результате чего образуется очень длинная акроцент-

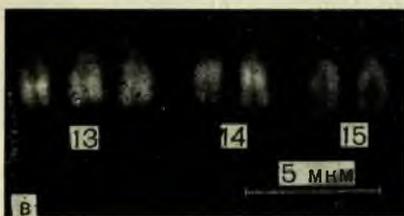


Рис. 6-18. Новорожденные девочки с синдромом трисомии 13 (а, б). Обратите внимание на срединное незаращение губы и неба, микроцефалию, бульбовидный нос, полидактилию и перекрест пальцев (дефекты черепа не показаны) (с разрешения М. G. Wilson); частичный кариотип хромосом группы D, окрашенных хинакрина дигидрохлоридом (в).

ическая хромосома. Тип наследования аналогичен таковому при транслокации, обсужденной выше.

Известно большое число родословных фенотипически здоровых лиц с 45 хромосомами, в том числе с центрическим слиянием 13-й или 14-й хромосомы, но при этом у носителей риск воспроизводства потомков с трисомией составляет менее 1%; хромосомы большего размера с симметричной длиной плеч отличаются склонностью к сегрегации обычным образом, что определяет лиц с нормальным кариотипом или сбалансированных носителей. Однако спонтанные аборт и бесплодие встречаются при этом чаще и abortированный плод, возможно, трисомный по 14-й хромосоме.

### Синдром трисомии 22

Больных с дополнительной небольшой акроцентрической хромосомой, но без клинических признаков синдрома Дауна, первоначально рассматривали как лиц с трисомией 22, XYU, или неполной трисомией, обусловленной делецией большей хромосомы. Однако при маркировании хромосом и флюоресцентном окрашивании хромосомных дисков стало возможным идентифицировать у некоторых больных трисомию 22. В на-

стоящее время клинический синдром стал более ясным. Он характеризуется отставанием умственного развития и роста, микроцефалией, микрогнатией, свободными кожными складками перед ушными раковинами, дополнительными складками и/или синусами, низко расположенными и/или измененной формы ушными раковинами, незаращением неба, врожденными заболеваниями сердца, необычной формы или противопоставленным I пальцем, деформированными нижними конечностями.

Несмотря на одинаковую форму и размеры хромосом, трисомия 22 встречается реже, чем трисомия 21. Возможно, это связано с большей частотой гибели плодов с трисомией 22 во время беременности.

### Трисомия по другим аутосомам

Точная идентификация хромосом обеспечила описание новых синдромов трисомии по 8-й и 9-й хромосомам (табл. 6-8). Полные трисомии (т. е. не связанные с мозаицизмом с хромосомно нормальными клеточными линиями) по другим хромо-

Таблица 6-8. Основные клинические признаки при трисомиях 8 и 9

Признаки	Трисомия 8	Трисомия 9
Общие	Отставание умственного развития, короткое туловище, небольшая масса тела, аномалии позвоночника	Отставание умственного развития
Кости черепа и лицевого скелета	Дисморфия черепа, нависающий лоб, диспластичные ушные раковины, косоглазие, плоский нос с широким основанием, низко расположенные ушные раковины, вывернутая нижняя губа, высокое небо, незаращение мягкого неба, микрогнатия	Микроцефалия, патологическое заращение черепных швов, глубоко посаженные глаза, рыбий рот, микрогнатия
Грудная клетка	Врожденные заболевания сердца	Врожденные заболевания сердца
Органы брюшной полости и полости таза	Аномалии мочевыводящих путей, суженный таз	Аномалии мочевыводящих путей
Конечности	Дисплазия коленных чашечек, ограниченная подвижность суставов, глубокие складки при сгибании на ладонной и подошвенной поверхностях	Врожденные вывихи бедра/коленного сустава, клянодактилия, гипоплазия пальцев, ногтевых пластин, синдактилия, обезьянья складка, отсутствие В- и С-ладонного пальцевого трирадиуса

Таблица 6-9. Важные клинические признаки синдромов, связанных с

Признаки	4 p-	5 p-	9 q-	13 q-
Общие	Низкая масса тела при рождении, выраженная умственная отсталость, запаздывание оксификации	Низкая масса тела при рождении, умственная отсталость, синдром кошачьего крика	Умственная отсталость	Низкая масса тела при рождении, выраженная отсталость умственного развития, недостаточный рост
Черепно-лицевые	Микроцефалия, гипертелоризм, эпикантус, птоз, колобома, ключевидный нос, короткий расщепленный фильтр, незарращение неба, микрогнатия, измененные ушные раковины	Микроцефалия, округлое лицо, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, микрогнатия, низко расположенные ушные раковины с пороком развития, кожные складки впереди них	Тригоноцефалия, направленный вверх косой разрез глаз, эпикантные складки, запавшая переносица, вывернутые ноздри, длинный фильтр, низко расположенные ушные раковины, высокое небо, короткая крыловидная шея	Микроцефалия, широкая переносица, гипертелоризм, птоз, эпикантус, колобома, ретинобластома, микрогнатия
Грудная клетка		Врожденные болезни сердца (случайные)	Широко расставленные соски, шумы в сердце	Врожденные болезни сердца
Органы брюшной полости и полости таза	Паховая грыжа, сакральная впадина, крипторхизм	Паховая грыжа, расхождение прямых мышц живота		Дисплазия бедра, отсутствует крипторхизм
Кисти и стопы		Короткие метакarpальные и метатарзальные части, частичная синдактилия, плоскостопие, обезьянья складка	Длинные пальцы, квадратная форма ногтевых пластин	Гипоплазия или отсутствие I пальцев, клинодактилия V пальцев, синдактилия пальцев стопы

сомам также были обнаружены, но документация по этим случаям недостаточна. Фактически трисомия по каждой аутосоме была подтверждена на спонтанно абортировавшихся в ранние сроки беременностях плодах; в большинстве случаев полные трисомии, возможно, несовместимы с жизнью. Неполная трисомия, обусловленная сегрегацией транслокации или инверсией, была описана практически в отношении всех аутосом, как и неполная трисомия в отношении несвязанных сегментов аутосом.

### Аутосомная моносомия

Сообщалось о нескольких случаях моносомии, связанной с 21-й или 22-й хромосомой, но только единичные из них были достоверно подтверждены как полные моносомии. Синдромы, обусловленные делецией (неполная моносомия) части длинного плеча хромосомы 21 или 22, были убедительно подтверждены (табл. 6-9).

11 p-	18 p-	18 q-	21 q-	22 q-
Отсталость умственного развития, отставание роста	Низкая масса тела при рождении, равной степени умственная отсталость, короткое туловище, стигматы при синдроме Тернера	Низкая масса тела при рождении, выраженная умственная отсталость, судороги, гипотензия	Умственная отсталость, гипертония, пороки развития скелета, отставание роста	Умственная отсталость, гипотензия
Аниридия	Гипертелоризм, эпикантус, уплощенная переносица, микрогнатия, низко расположенные мягкие ушные раковины	Микроцефалия, дефекты развития глаз, рот карпа, выступающая нижняя челюсть, атрезия ушных каналов	Микроцефалия, направленный вниз разрез глаз, высокое небо, большие и/или низко расположенные ушные раковины, выступающая переносица, микрогнатия	Микроцефалия, высокое небо, большие и/или низко расположенные ушные раковины, эпикантисы, складки, расщепление языка, птоз век
Опухоль Вильмса, гонадобластома, недоразвитие половых органов у мужчин	Короткие руки с высоко расположенным I пальцем, частично спаянные пальцы стоп, насыщенный отпечаток с большим числом линий	Врожденные болезни сердца (случайные), увеличенное число ребер Половой член небольшого размера, крипторхизм, гипоплазия половых органов у девочек	Пидоростеноз, паховая грыжа, гипоспадия, крипторхизм	Синдактилия пальцев стоп, клянодактилия

## СТРУКТУРНЫЕ АБЕРРАЦИИ

### Транслокации

Настоящий раздел посвящен часто встречающимся структурным абберациям. Обмен сегментами между двумя негомологичными хромосомами известен как реципрокная, или сбалансированная, транслокация. Несмотря на то что в первых сообщениях говорилось о простых транслокациях, например об отрыве от хромосомы одного сегмента и его присоединении к неповрежденному концу реципиентной хромосомы, не существует убедительных данных о том, что простая транслокация встречается у человека.

У фенотипически здоровых лиц транслокации считаются реципрокными и сбалансированными, так как утрата или получение хроматинового материала обычно сопровождается развитием патологического фенотипа. Исключение

составляет сбалансированная (робертсоновская) транслокация, о которой уже упоминалось. Несбалансированные кариотипы, связанные с синдромами дубликации-дефицита, встречаются у потомков, носителей сбалансированных транслокаций. Во всяком случае, если синдром обусловлен частичной моносомией или неполной трисомией, можно определить, какой хромосомой он передается.

За исключением транслокаций, обуславливающих хорошо известные клинические синдромы, трудно и часто невозможно даже с помощью определения характера расположения хромосомных дисков с уверенностью определить происхождение дополнительного хромосомного материала при отсутствии реципрокной транслокации у одного из родителей. Другое исключение составляют транслокации большого сегмента X-хромосомы, которая может быть идентифицирована по X-хроматину или по характеру связывания тимидина. Если один из родителей носитель транслокации, происхождение дополнительного хромосомного материала (трисомия) или его утрата (моносомия) может быть точно определено и возможно установить новые клинические синдромы. С помощью метода окрашивания хромосомных дисков можно идентифицировать небольшие дубликации и делеции в кариотипах, которые считались нормальными при окрашивании обычными красителями.

Были описаны синдромы, связанные с неполной трисомией (дубликация) хромосом 1q, 2p, 2q, 3p, 3q, 4p, 4q, 5p, 6q, 7q, 9p, 9q, 10q, 12p, 14q, 18q и 22q. Наиболее изученной и чаще всего подтвержденной неполной трисомией является синдром трисомии 9p (рис. 6-19). Сообщалось о транслокации короткого плеча 9-й хромосомы на разные аутосомы, а также описаны лица, состоящие в кровном родстве, у которых реципрокная транслокация переносится многими членами семьи и передается через несколько поколений. Синдром характеризуется отставанием умственного развития, микроцефалией, гипертелоризмом, косым разрезом глаз, энтофтальмом, луковичеобразной формой носа, скошенной книзу ротовой щелью, «оттопыренными», низко расположенными ушными раковинами, единичной складкой на ладонной поверхности.

Чаще всего реципрокные транслокации встречаются между длинными плечами 11-й и 12-й хромосом (рис. 6-20). Часть потомков от сбалансированных носителей длинной транслокации  $t[11; 22]$  имеет 47 хромосом. Дополнительная хромосома состоит из частей от 11-й и 22-й хромосом. Клинически синдром проявляется микроцефалией, широким лицом с коротким плоским носом, расширенным фильтром, микроретрогнатией, незаращением неба, низко расположенными измененными ушными раковинами, малым размером полового члена, пороками сердца, аномалией почек, ануса и врожденным вывихом бедра. Отмечено сходство с детьми с трисомией 22 и частичной трисомией длинного плеча 11-й хромосомы. Фенотипические про-

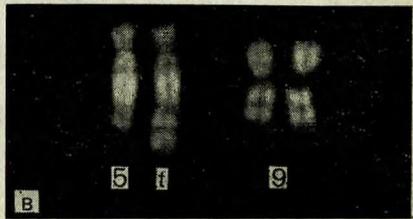
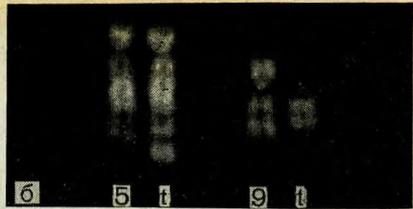
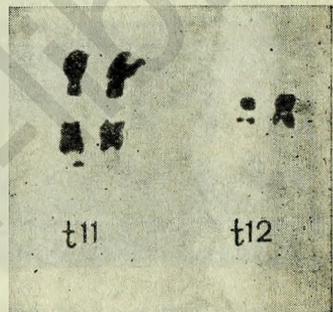


Рис. 6-19. Характерные признаки при трисомии 9p: гипертелоризм, луковичеобразный нос, опущенные углы рта, низко расположенные, отстающие от черепа ушные раковины (а); сбалансированная t (5q/9p) транслокация у матери (б); несбалансированная транслокация, обусловившая синдром трисомии 9p (в); t—хромосома с транслокацией.

Рис. 6-20. Транслокация между длинными плечами хромосом 11 и 22 [t (11; 22) (q23; q11)].



явления, обусловленные транслокацией, зависят от поврежденной части хромосомы. Это определяет сообщения о все новых синдромах.

Несмотря на то что все хромосомы могут разрываться, что приводит к структурным aberrациям, хромосомы, в которых чаще всего происходят транслокации, относятся к акроцентрическим хромосомам 13, 14, 15, 21 и 22, возможно, из-за их тесной связи с ядерным организатором. Например, ножки сателлитов могут организовывать в интерфазу диффузный ядерный материал в одном компактном тельце или более. Транслокации и способы их передачи обсуждались в разделе об анеуплодии.

### Делеции

Первоначально хромосомные делеции считались несовместимыми с жизнью, но в последующем было выявлено несколько клинических синдромов, связанных с ними. Некоторые из этих синдромов приводят к развитию менее тяжелых феноти-

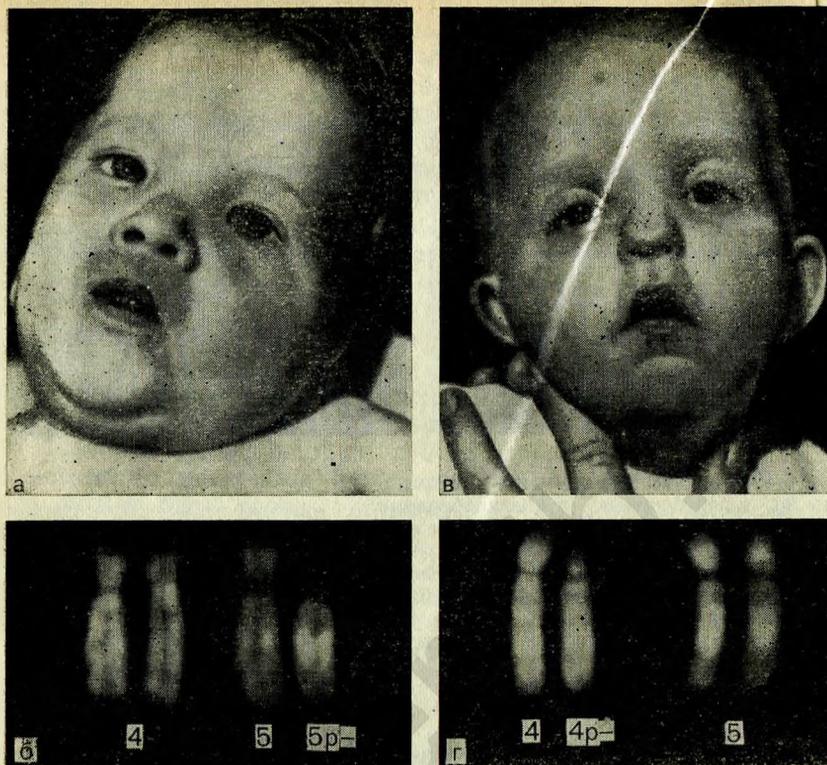


Рис. 6-21. Больные с частичной делецией короткого плеча 4-й и 5-й хромосом. а — мальчик в возрасте 8 мес с синдромом кошачьего крика и делецией части короткого плеча (б) одной хромосомы 5 (5p-); в — мальчик в возрасте 1 года с частичной делецией короткого плеча (г) одной хромосомы 4 (с разрешения W. R. Vreg).

пических проявлений, чем при трисомии. Клинические признаки некоторых делеций представлены в табл. 6-9.

**Хромосомы 4 и 5 (синдромы 4p- и 5p-).** Синдром кошачьего крика (5p-) (рис. 6-21) назван так потому, что крик больного ребенка напоминает кошачье мяуканье с высоким тоном фонации. Облегчение диагностики по данному признаку, возможно, и обуславливает очевидно большую частоту синдрома 5p- по отношению к другим делециям. Однако типичный крик имеет тенденцию исчезать в позднем периоде раннего возраста; кроме того, аналогичный крик может быть случайно выявлен у детей с отставанием развития. В большинстве случаев заболевание бывает спорадическим, но встречаются сообщения о реципрокной транслокации у родителей. Кольцевые хромосомы с утратой материала с обоих концов могут обусловить аналогичный синдром.

Некоторые больные с делецией 4-й хромосомы (см. рис. 6-21) отличаются более тяжелыми нарушениями, отста-

ванием развития и отсутствием типичного крика. Подозрение на делецию в 4-й хромосоме было подтверждено ауто-радиографическими методами и окраской хромосомных дисков. Клинические признаки перечислены в табл. 6-9.

**Хромосома 9 (синдром 9p—).** Встречается небольшое число детей с делецией короткого плеча 9-й хромосомы. Признаки синдрома перечислены в табл. 6-9.

**Хромосома 11 (синдром 11p—).** Делеция в коротком плече 11-й хромосомы, обычно включающая диски 11p13, обуславливает аниридию и часто связана с опухолью Вильмса. Дополнительные нарушения проявляются отставанием умственного и физического развития, недоразвитием половых органов у мальчиков, иногда развивается гонадобластома. В большинстве случаев заболевание бывает спорадическим, но встречаются сообщения о семейных хромосомных перестройках (см. табл. 6-9).

**Хромосома 13 (синдром 13q—).** Делеция в длинном плече хромосомы 13, включая диски 13q14, связана с ретинобластомой. Остальные клинические проявления перечислены в табл. 6-9.

**Хромосома 18 (синдромы 18p— и 18q—).** Делеции в 18-й хромосоме имеют три формы: утрата всего короткого плеча (18p—); утрата части длинного плеча (18q—); делеции на том и другом конце с образованием кольца [г(18)]. Больных с синдромом 18p— отличает переменный фенотип. У некоторых из них выражены архинэнцефалия, циклопия или незаращение губы и неба, но у большинства больных эти проявления незначительны (см. табл. 6-9; рис. 6-22). Часто подозревается синдром Тернера. С другой стороны, у детей с синдромом 18q— более выражены отставание развития и типичные уродства

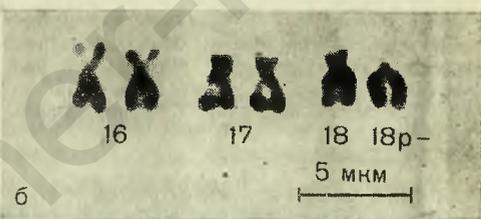


Рис. 6-22. Больной с делецией короткого плеча хромосомы 18, 18p— (а); хромосомы группы Е при окраске по методу Гимзы (б).

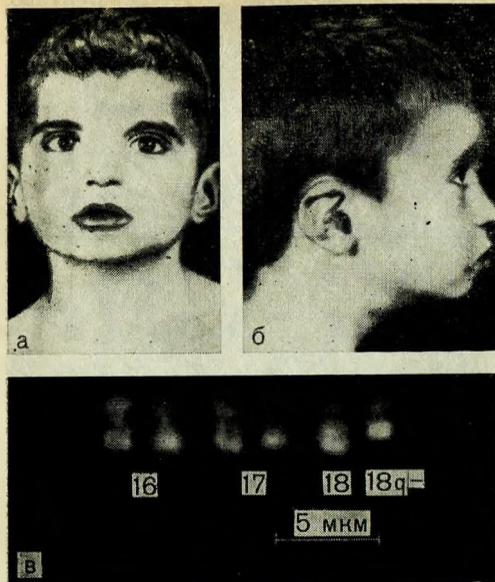


Рис. 6-23. Больной с частичной делецией длинного плеча хромосомы 18 (а, б) (с разрешения Р. S. Gerald, W. Wertelecki); частичный кариотип, свидетельствующий о 18q—; окраска хинакрина дигидрохлоридом (в).

(рис. 6-23). Детей с кольцевой 18-й хромосомой отличают фенотипические признаки делеции как короткого, так и длинного плеча, так как их концы утрачиваются при образовании кольцевой структуры.

Для трех типов делеций характерен определенный набор признаков. Прогноз в отношении выживания, возможно, благоприятный. У некоторых больных был выявлен дефицит IgA. При этом синдроме выражен кожный рисунок на пальцах, в основном завитков, в результате чего общее число линий большое, что определяется и при синдроме Тернера. Этот признак противоположен таковому при синдроме трисомии 18, при котором очень не-

большое число линий обусловлено дугами.

**Хромосомы 19, 20, 21 и 22.** В связи с дефицитом материала в этих хромосомах образуются кольцевые хромосомы. У некоторых больных материал утрачивается из длинного плеча, но делеции, совместимые с жизнью, часто могут быть слишком незначительными для того, чтобы их можно было идентифицировать, если кольцо не образуется. Аберрации в хромосомах 19 и 20 первоначально были выявлены в материале, полученном от спонтанно абортированных плодов и от больных с заболеваниями крови. В настоящее время известны больные с выраженным отставанием умственного развития; другие больные с делецией только в некоторых клетках (мозаицизм) фенотипически выглядят здоровыми.

Поскольку значительно чаще встречаются сообщения о больных с делециями в 21-й и 22-й хромосомах, было выделено два основных синдрома, один из которых связан с 21q, а второй с 22q. Фенотипические признаки этих синдромов перечислены в табл. 6-9. В связи с тем что некоторые клинические признаки делеции в 21-й хромосоме представляют собой вариации таковых при синдроме Дауна, этот синдром также отнесен к «антимонголизму».

## Синдромы разрывов хромосом

Разрывы хромосом, структурные перестройки и анеуплоидия описывались как непостоянные находки при вирусных заболеваниях (корь, ветряная оспа и инфекционный гепатит). Специфические перестройки сопровождают разнообразные неопластические заболевания, в первую очередь лейкозы и лимфомы. К ним относятся следующие виды транслокаций и связанные с ними состояния: острые лейкозы миелогенный [t(9; 22); Филадельфийская хромосома], промиелоцитарный [t(15; 17)] и моноцитарный [t(11; 19)] и лимфома Беркитта [t(8; 14), t(8; 22) и t(2; 8)]. При лимфоме Беркитта разрыв происходит в длинном плече 8-й хромосомы с последующими тремя типичными транслокациями в области онкогена с-мис. Разрывы в хромосомах 14, 22 и 2 встречаются в области расположения генов иммуноглобулинов (14 — тяжелые цепи, 22 — легкие ламбда-цепи, 2 — легкие каппа-цепи). Возможно, что эти перестройки ставят онкоген под регулирующее влияние генов иммуноглобулинов, что приводит к неадекватной активации факторов, приводящих к патологическому росту клеток. Не исключено, что и другие транслокации могут приводить к аналогичным последствиям.

Существует группа аутосомно-рецессивных заболеваний с высокой частотой разрывов хромосом и перестроек, с одновременным повышением риска в отношении лейкоза и других злокачественных заболеваний: синдромы Блума (врожденная телеангиэктатическая эритема с карликовостью), конституциональная апластическая цитопения, атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Барра), пигментная ксеродерма.

Кроме разрывов и надрывов, характерной хромосомной аберрацией для синдрома Блума является образованный в результате обмена хроматидными сегментами крест, обычно между двумя хромосомами групп 6—12 и 19—20. Во всех случаях разрывы в гомологичных хромосомах происходят в соответствующих точках (рис. 6-24). Число обменов сестринскими хроматидами значительно больше в культуре клеток, полученных от больных детей, по сравнению с клетками здоровых гомозиготных лиц или гетерозиготных по аллелю синдрома Блума.

При синдроме панцитопении Фанкони были выявлены эндоредупликация и разного рода надрывы, разрывы, перестройки как негомологичных, так и гомологичных хромосом. Число обменов сестринскими хроматидами на клетку меньше их числа в клетках здоровых лиц. Изучение хромосом при синдроме Луи-Барра позволило выявить увеличение числа случаев надрывов и разрывов, децентрирования и патологического моноцентрирования, а также стабильные клеточные субпопуляции клоны) с транслокациями в основном 14-й хромосомы.

При пигментной ксеродерме надрывы, разрывы и перест-

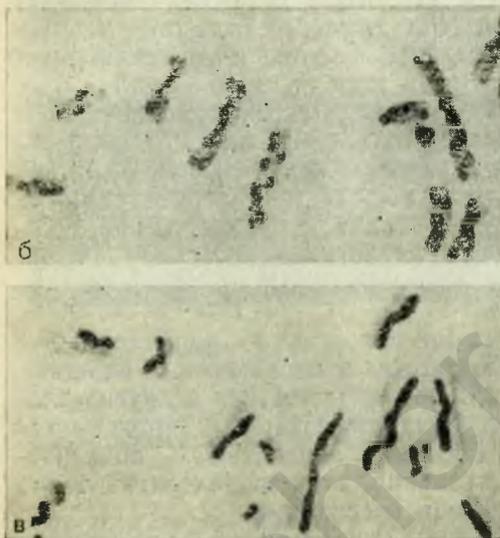
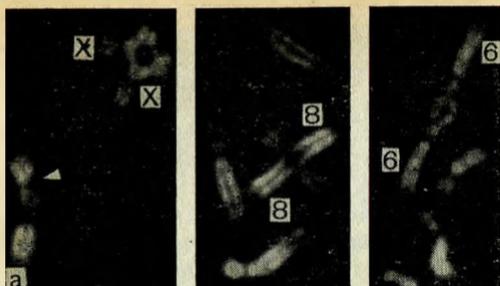


Рис. 6-24. Частичное распределение, свидетельствующее о хромосомной аберрации в клетках больного с синдромом Блума в сравнении с хромосомами здорового человека.

а — четырехрадиальные фигуры, образованные гомологичными хромосомами, типичные для этого синдрома, при флуоресцентном окрашивании; б — эффект арлекина, обусловленный большой частотой обмена сестринскими хроматидами в клетках больного с синдромом Блума, обработанных 5-бромдиоксиридином; в — низкий уровень обмена сестринскими хроматидами в клетках здорового человека.

ляют мужской пол; они располагаются в бледно-флуоресцирующем участке короткого плеча.

### ПОЛОВОЙ ХРОМАТИН

Пробы на половой хроматин чаще всего проводят на клетках, получаемых при соскобе со слизистой оболочки внутренней поверхности щек. С этой целью используют также эпителиальные клетки слизистой оболочки влагалища, клетки амниотической жидкости, корней волос. Вследствие ограниче-

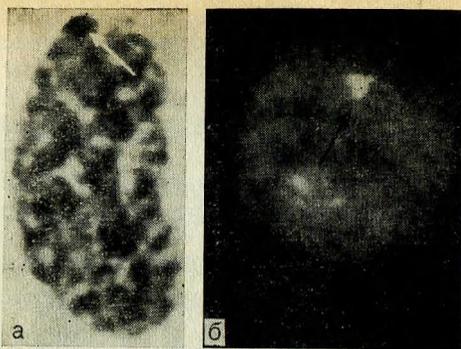
ройки хромосом не были обнаружены, но в клетках культуры тканей кожных фибробластов больных выявлялись патологические клоны. Увеличенное число разрывов хромосом, вызванных воздействием ультрафиолетового света и обмена сестринскими хроматидами, встречается в культуре лимфоцитов.

### ПОЛОВЫЕ ХРОМОСОМЫ

В норме набор половых хромосом у женщин представлен XX- и у мужчин XY-хромосомами. Настоящий раздел посвящен вопросам патологии половых хромосом. В кариотипе Q Y-хромосома обычно наиболее ярко флуоресцирует. Светлый флуоресцирующий сегмент длинного плеча может быть значительно увеличен или полностью подвергнут делеции (см. рис. 6-7а) без того, чтобы вызвать какие бы то ни было значимые изменения фенотипа. Единственные, известные в Y-хромосоме, генные локусы опреде-

Рис. 6-25. Тельца полового хроматина в интерфазном ядре.

а — X-хроматиновая масса (тельце Барра) на периферии ядра; б — ярко флуоресцирующая Y-хроматиновая масса в ядре клетки, полученной от здорового мужчины.



ний, описанных далее, пробы на X-и Y-хроматин не должны приниматься за абсолютно достоверные для диагностики патологии половых хромосом. Однако подобное определение может быть полезным при параллельном проведении хромосомного анализа с окраской дисков, при генетических исследованиях и идентификации структурных перестроек половых хромосом.

**X-Хроматин.** Поскольку у женщины имеется две X-хромосомы, у них есть два аллеля для каждого X-связанного гена; мужчины с одной X-хромосомой гомозиготны по каждому X-связанному аллелю. Недостаточность количественных различий в продуцировании X-сцепленных генов у мужчин и женщин предполагает дозовую компенсацию. Lyon выдвинула предположение о том, что одна из двух X-хромосом в клетках женщины становится генетически неактивной на стадии раннего эмбрионального развития. В каждой клетке здоровой женщины активная X-хромосома, наследуемая от отца или матери, определяется случайно, но сразу же после ее определения все потомство этой клетки будет иметь ту же самую активную X-хромосому. Таким образом, каждая клетка, мужская или женская, содержит только одну генетически активную хромосому (гипотеза, выдвинутая Lyon). Генетические последствия этого заключаются в том, что все женщины относятся к «мозаикам» по любому гетерозиготному аллелю на X-хромосоме. Цитологическим проявлением неактивной X-хромосомы служит хроматиновая масса, или тельца Барра, обнаруживаемые на периферии ядра, находящегося в состоянии покоя или интерфазы (рис. 6-25). Все X-хромосомы в клетке, количественно превышающие значение 1, неактивны и образуют X-хроматиновую массу. Подсчитав число X-хроматиновых скоплений (не менее чем в 100 клетках), можно получить индекс числа X-хромосом в клетках данного лица, т. е. на 1 больше, чем число X-хроматиновых масс на клетку. Поскольку выживание клеток требует присутствия одной полностью активной X-хромосомы, любая X-хромосома с делецией всегда образует X-хроматиновую массу.

Несмотря на общее признание того, что одна X-хромосома в женской клетке генетически неактивна, доказано, что конец короткого плеча этой хромосомы обладает генетической активностью. Располагающиеся в этой области локусы связаны с группой крови Xq и стероидной сульфатазой. Считают, что на одном из коротких плеч хромосомы Y находится аналогичный участок; эти участки на хромосомах X и Y связываются во время мейоза и обмениваются генетическим материалом. Участок на хромосоме Y может содержать в себе гены маскулинизации, которые при транслокации на хромосому X могут привести к рождению в следующем поколении мужчины с набором хромосом XX.

**X-Хроматин** при синдроме Тернера. Определенное половое хроматина имеет диагностическое значение и важно для скрининг-теста только в том случае, если помнить об ограничениях метода. Некоторые больные с синдромом Тернера имеют две X-хромосомы, одна из которых структурно повреждена (см. рис. 6-26) и положительна по X-хроматину. Если бы определение X-хроматина было сутью цитологической основы для диагностики синдрома Тернера, тогда присутствие X-хроматиновой массы ошибочно исключало бы другие диагнозы. В действительности практически 40 % больных с синдромом Тернера положительны по X-хроматину.

**Y-Хроматин.** С помощью метода Q-связывания определили второй тип хроматина, В интерфазном ядре Y-хромосома остается в виде плотной спирали и выглядит маленьким, ярко флюоресцирующим скоплением хроматина (см. рис. 6-25б). Число скоплений в ядре Y-хроматина находится в соотношении 1:1 с числом Y-хромосом. Однако определение Y-хроматина также имеет некоторые ограничения. Иногда акроцентрические хромосомы содержат флюоресцирующие сателлиты, достаточно большие и ярко окрашиваемые, чтобы напоминать тельца Y-хроматина в интерфазном ядре. Более того, если все ярко флюоресцирующие сегменты Y-хромосомы или большая часть их подверглись делеции, Y-хроматиновую массу определить не удастся.

## **НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ**

Нарушения в этой системе составляют половину от всех хромосомных нарушений, определяемых у новорожденных (см. табл. 6-3). Последствия при этом варьируют, но практически все имеют отношение к функции гонад.

### **Синдром Тернера**

Клинические признаки синдрома см. в соответствующих разделах.

Этот синдром определяется как спектр фенотипических признаков, обусловленных полной или частичной моносомией

Рис. 6-26. Структурные aberrации X-хромосом.

Слева в каждой паре представлены неизмененные X-хромосомы; справа в направлении сверху вниз: нормальная X-хромосома, кольцевая X-хромосома, делеция длинного плеча, делеция короткого плеча, изохромосома длинного плеча; все хромосомы содержат X-хроматин.

короткого плеча X-хромосомы. Чаще всего (55 %) от всех случаев) встречается полная X-моносомия с кариотипом 45,X. Частота нарушения составляет приблизительно 1 на 100 000 живорожденных девочек. Однако эта цифра относится к небольшой части оплодотворенных яйцеклеток с кариотипом 45,X, из которых 95 % спонтанно абортруется. Кариотип 45,X представляет собой одну из наиболее частых хромосомных aberrаций, выявляемых у спонтанных абортусов, и единственно достоверно документированную хромосомную моносомию у человека. Синдром Тернера может быть результатом некоторых нарушений в X-хромосоме, не относящихся к 45,X (табл. 6-10 и рис. 6-26). Чаще всего встречающаяся структурная aberrация относится к присутствию изохромосомы длинного плеча вследствие неправильного деления центромеры и образования  $i(Xq)$ . Метacentрическая X-хромосома, напоминающая  $i(Xq)$ , может образоваться в результате транслокации после разрыва в парацентрических участках

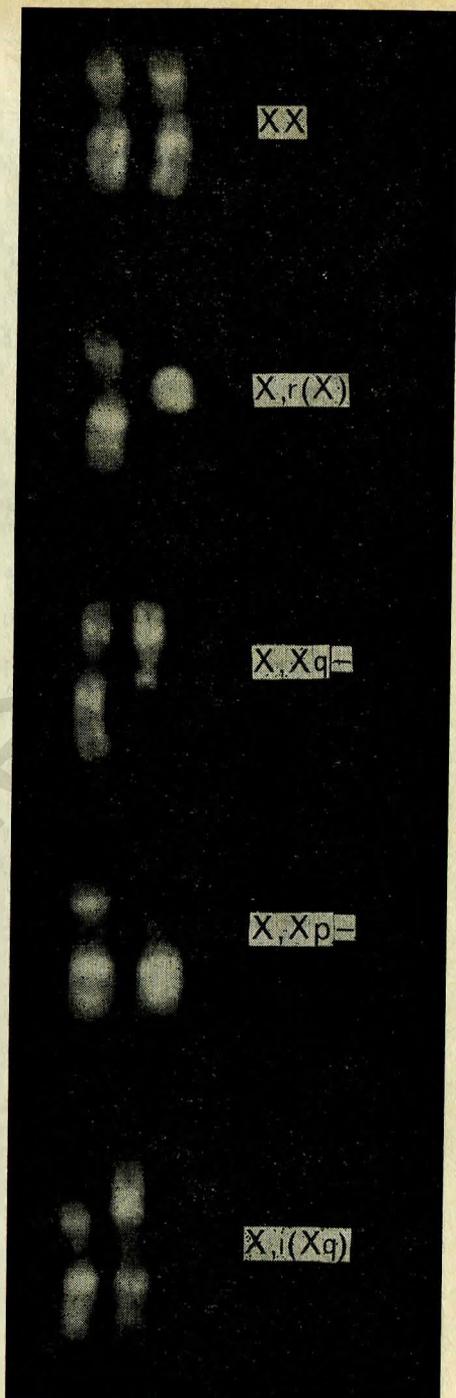


Таблица 6-10. Нарушения в системе половых хромосом

Синдром	Число случаев, %	Частота в популяции
Синдром Тернера		1/10 000 женщин
45, X	57	
Мозаицизм 45, X/		
46, XX; 45, X/47, XXX...	12	
Мозаицизм 45, X/46, XY	4	
46, X, i (Xq), в том числе мозаицизм	17	
46, X, del(Xq), в том числе мозаицизм	1	
Прочие		
страдающие мозаицизмом [del(Xp), r(X)]	<u>9</u>	
	100	
Синдром Клайнфелтера		1/1000 мужчин
47, XXУ	82	
48, XXXУ	3	
49, XXXХУ	< 1	
Мозаицизм	8	
	6	
Прочие (XXУУ, XXXУУ)	<u>100</u>	
Полн-Х женщины		1/1000 женщин
47, ХХХ	98 и более	
48, ХХХХ	Редко	
49, ХХХХХ	То же	
	» »	
Мозаицизм	<u>100</u>	
Поломка X [fra(X) (q28)]		1/2000 мужчин
		1/1000 женщин
У-полисомия		1/1000 мужчин
47, ХУУ	98 и более	
	Редко	
Прочие (XXУУ, XXXУУ)	<u>100</u>	

коротких плечей двух X-хромосом с формированием дигцентрических хромосом. Простая делеция короткого плеча (X[del(Xp)]) также обуславливает развитие синдрома Тернера. Однако при делеции части или большей части длинного плеча и явных проявлениях дисгенезии гонад в фенотипе у больных не проявляются другие соматические признаки синдрома Тернера.

Признаки синдрома Тернера представлены в табл. 6-11. Наиболее важными из них считаются низкорослость и резко выраженный половой инфантилизм с недоразвитыми гонадами и первичной аменореей. Несмотря на то что отставание умственного развития не всегда рассматривалось как признак синдрома Тернера, в последнем обзоре этот признак отмечается у 18% больных. При отсутствии умственной отсталости в некоторых случаях было отмечено нарушение пространственного восприятия. При дерматоглифических исследованиях выявляют уменьшение числа дуг и радиальных петель с одновременным увеличением числа ульнарных петель.

Таблица 6-11. Клинические признаки синдрома Тернера

	Признак	Частота, %
Общие	Короткое туловище	97
	Первичная аменорея	96
	Бесплодие	>99
	Половой инфантилизм	95
	Гипертензия (первичная)	27
	Умственная отсталость	18
Черепно-лицевые	Пигментный невус	60
	Складки эпикантуса	30
	Высокое небо	45
	Нарушение зрения	22
	Нарушение слуха	53
	Микрогнатия	40
Грудная клетка	Короткая шея	71
	Крыловидная шея	53
	Низкая линия волос на затылке	73
	Вдавленная грудь	38
	Щитовидная грудь	59
	Аномалии сердца/сосудов (коарктация, стеноз аорты)	43
Органы брюшной полости	Аномалии мочевыводящих путей	43
Конечности	Периферическая лимфедема	41
	Cubitus valgus	58
	Короткие метакарпальные и метатарзальные части	48
	Чрезмерно выпуклые, гипопластичные ногтевые пластины	73

Мозаичный кариотип встречается нередко при синдроме Тернера; чаще всего встречается кариотип 45, X/46, XX. В целом, присутствие 46, XX вместе с 45, X смягчает проявление X-моносомии. У больных с мозаицизмом 45, X/46, XX иногда развиваются вторичные половые признаки, наступают менструации и даже способность к зачатию. Последняя была отмечена у некоторых больных с немозаичным синдромом Тернера 45, X. Одна из форм мозаицизма — 45, X/46, XY (смешанная дисгенезия гонад) предрасполагает к неоплазии гонад и служит показанием для их хирургического удаления. Анализ соскоба эпителия слизистой оболочки для определения X-хроматина может ввести в заблуждение, так как не отражает присутствия XY-хромосом. У всех больных с подозрением на синдром Тернера необходимо проводить анализ хромосом.

В противоположность аутосомной трисомии и 47, XXU синдрому Клайнфелтера синдром Тернера не зависит от возраста матери. Это предполагает, что лежащий в основе синдрома механизм может быть связан с утратой половой хромосомы у отца или матери. В 75 % случаев 45, X синдрома Тернера X- или Y-хромосома отца отсутствует. Частота мозаичного кариотипа позволяет подразумевать, что ошибки при делении

клетки после оплодотворения служат причиной заболевания во многих случаях. После рождения одного ребенка с синдромом Тернера риск рождения второго больного ребенка не повышается.

### Синдром Клайнфелтера

Синдром Клайнфелтера определяется как спектр фенотипических признаков, обусловленных нарушением набора половых хромосом, а именно две X-хромосомы или более и одна Y-хромосома или более (табл. 6-12). Частота синдрома Клайнфелтера с кариотипом 47,XXY составляет приблизительно 1 на

Т а б л и ц а 6-12. Фенотипические признаки синдрома Клайнфелтера с кариотипом 47, XXY

Признак	Частота. %
Гистологически доказанное нарушение сперматогенеза	100
Яички небольшого размера	99
Азооспермия	93
Гинекомастия	55
Недостаточный рост волос на лице	77
Недостаточный рост волос на лобке	61
Уменьшение размера полового члена	41
Снижение полового влечения или потенции	68
Снижение уровня тестостерона (в плазме)	79
Повышение уровня гонадотропинов (в моче и плазме)	75
Умственная отсталость	10

1000 живорожденных мальчиков и очень низка у спонтанно абортированных плодов. Синдром с кариотипом, отличающимся от 47,XXY, встречается редко, соматические признаки выражены незначительно и они неспецифичны. Его часто не выявляют у мальчиков в препубертатном периоде развития до тех пор, пока синдром не будет выявлен при проведении X-скрининг-программы во всей популяции, при обследовании мальчиков с отставанием психического развития, например находящихся в специализированных учреждениях. Однако отставание развития обычно не столь выражено и может встречаться не чаще, чем во всей популяции. Полезным диагностическим признаком служит измененный пальцевый рисунок с уменьшенным числом линий. Синдром Клайнфелтера связан с возрастом матери.

Синдром не представляет собой серьезной проблемы в педиатрии, так как больные мужчины отличаются от здоровых только бесплодием. Они могут оставаться не выявленными до тех пор, пока не начнут обследование по поводу

Таблица 6-13. Фенотипические признаки мужчины с кариотипом 49,XXXXY

Признак	Частота, %
Аномалии скелета (синостоз лучевой и локтевой костей, вывернутое наружу бедро, аномалии ребер, изменение центров ossификации в костях рук, смещение отростков позвонков, псевдоэпифизы в костях рук и ног, отсутствие головки лучевой кости, короткие искривленные локтевая и лучевая кости)	70
Аномалии наружных половых органов	
Гипоплазия мошонки	70
Крипторхизм	30
Небольшой размер полового члена	85
Небольшой размер яичек	80
Недостаточное оволосение или оволосение по женскому типу на лобке	40
Умственная отсталость	100
Лицевые признаки	
Направленный вверх косой разрез глаз	75
Эпикантные складки	80
Косоглазие	57
Гипертелоризм	87
Пороки развития ушных раковин	73
Широкая переносица	86
Глубокая переносица	68
Короткая шея	70
Увеличение числа дуг на пальцах	

бесплодия, при котором у них выявляют уменьшение размеров яичек и азооспермию.

Соматические изменения часто встречаются при синдроме Клайнфелтера, обусловленном другими хромосомными нарушениями, отличающимися от кариотипа 47,XXY. Отмечена выраженная корреляция между частотой, степенью умственной отсталости и увеличением числа X-хромосом. Специфически устанавливаемый фенотип был отнесен к кариотипу 49,XXXXY (табл. 6-13).

### Женщины с кариотипом 47,XXX

Женщины с кариотипом 47,XXX встречаются с той же частотой, что и мужчины с этим кариотипом (1/1000). Характерный фенотип отсутствует и больных женщин обычно выявляют случайно при изучении X-хроматина, обследовании новорожденных или показаниях к амниоцентезу по каким-либо другим причинам. Они могут быть выявлены при обнаружении несвязанных хромосомных нарушений у ребенка или других родственников пробанда при проведении семейного обследования. У женщин при этом функция гонад не нарушена, они способны к зачатию, но у их детей может быть патологиче-

ский набор половых хромосом. Данные исследований последнего времени позволили предположить увеличение частоты отставания развития движений и речи, умеренное снижение интеллекта и нарушение межличностных отношений. Иногда у женщин встречается более трех хромосом, самое большое число составляет 5 X-хромосом. Как и у мужчин, умственная отсталость или психические нарушения усугубляются у женщин по мере увеличения числа X-хромосом.

### **Мужчины с кариотипом ХУУ**

К кариотипу с набором половых хромосом 47,ХУУ относят лиц с выраженным агрессивным антисоциальным поведением, так как первоначально обследования в США были проведены на заключенных. Другим признаком, считающимся характерным для мужчин с набором половых хромосом ХУУ, является высокий рост. Некоторые исследователи не связывают повышение уровня преступности с агрессивным поведением. Они поднимают серьезные этические проблемы. Детей с кариотипом ХУУ случайно выявляли при проведении хромосомных исследований у детей с неадекватным поведением в школе. Частота детей с кариотипом ХУУ составляет 1/1000 живорожденных мальчиков.

### **АТИПИЧНЫЕ ПОЛОВЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ КАРИОТИПЫ**

#### **Кариотип 46, ХХ при мужском фенотипе**

Имеются сообщения о кариотипе 46,ХХ у лиц с мужским фенотипом, напоминающим таковой при синдроме Клайнфелтера. Наружные и внутренние половые органы у них развиваются по мужскому типу. Больных мужчин выявляли в период пубертатного развития и после него при обследовании по поводу бесплодия или недоразвития вторичных половых признаков.

Обнаружение набора ХХ половых хромосом у фенотипических мужчин противоречит концепции о том, что Y-хромосома необходима для детерминирования мужского пола и дифференцировки. Возможное объяснение этого феномена включает в себя: 1) неопределяемый 46,ХХ/46,ХУ химеризм или 46,ХХ/47,ХХУ мозаицизм; 2) транслокацию сегмента, определяющего мужской пол, с Y-хромосомы на X-хромосому или на другую аутосому; 3) мутантный ген или гены. Существующие в настоящее время доказательства позволяют предположить, что наиболее вероятно второе объяснение, хотя и первое не может быть полностью отвергнуто. Транслокация сегмента, определяющего мужской пол, с хромосомы Y на хромосому X может обусловить рождение мальчика с набором хромосом ХХ в результате действия X-хроматинактивирую-

шего механизма. Появление в одной и той же семье мальчика с набором хромосом XX и истинных гермафродитов XX подтверждает предположение о существовании мутантного гена, который может обуславливать изменение пола у лиц с кариотипом 46,XX.

### **Кариотип 46, XY при женском фенотипе**

Набор половых хромосом XY определяет развитие гонад и внутренних и наружных мужских половых органов. Без этого эмбрион развивается как женская особь. Влияние набора хромосом XY до сих пор полностью не ясно, но, очевидно, оно осуществляется через индукцию дифференцировки яичек. Гландулоциты яичка (клетки Лейдига) секретируют тестостерон, на периферии превращающийся в дигидротестостерон.

Клетки-мишени должны обладать способностью реагировать на действие тестостерона и дигидротестостерона. Если один из этих этапов нарушается, то не происходит маскулинизации эмбриона. У ребенка с набором половых хромосом XY может определяться женский фенотип наружных половых органов. Он может быть у ребенка с кариотипом 46,XX в результате: 1) полной нечувствительности ткани-мишени к андрогенам (тестикулярная феминизация); 2) нечувствительности яичек к действию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и хорио-гонадотропину человека (ХГЧ) (аплазия glandулоцитов яичка; 3) выраженного нарушения биосинтеза тестостерона; 4) синдрома XY чистой дисгенезии гонад (синдром Свиера).

### **СИНДРОМ ПОЛОМОК ХРОМОСОМ**

«Наследственные участки поломок» составляют другую категорию клинически очерченных хромосомных нарушений. Они встречаются в нескольких хромосомах и проявляются в виде спонтанных нарушений, наследуемых по менделевскому типу. Использование специальных сред в культуре тканей или предварительная специфическая обработка клеток позволяет значительно увеличить выраженность генетических нарушений. Наиболее значимые участки поломок встречаются в длинном плече X-хромосомы (диск q27—28) (см. рис. 6-8) и связаны с синдромом умственной отсталости без макроорхизма у мальчиков или в сочетании с ним. Синдром поломки X составляет до 30 % от всех X-сцепленных случаев умственной отсталости у мальчиков и, возможно, 10 % от всех нетяжелых случаев у девочек (гетерозигот). Без определения размеров яичек и поиска X-хромосомного маркера обследование мальчиков с умственной отсталостью будет неполным.

## СПОНТАННЫЕ АБОРТЫ

Больше 20 %, а по некоторым данным до 50 %, от всех плодов спонтанно абортируется; по крайней мере половина из них обусловлена хромосомными aberrациями, в основном анеуплоидией. Чаще всего выявляют утрату половой хромосомы. Определение хромосомных дисков способствовало тому, что были описаны трисомии для всех хромосом, за исключением 1-й. Чаще всего встречается трисомия 16, за которой следуют трисомии малых и больших акроцентрических хромосом, за исключением хромосомы 13. Аутосомные моносомии не обнаружены. Не исключено, что это связано с их гибелью еще до имплантации. Второй по частоте находкой при спонтанных абортах служит полиплоидия, чаще всего триплоидия (69 хромосом), обусловленная оплодотворением яйцеклетки сразу двумя сперматозоидами (диспермия) или присоединением гаплоидного набора к дисплоидной гамете. Данных за связь полиплоидии или других aberrаций с приемом противозачаточных средств нет. У 5—10 % пар, имевших два или больше спонтанных аборта, один или оба родителя являются носителями сбалансированной транслокации. Подобные супружеские пары должны пройти генетическое консультирование в связи с риском рождения детей с хромосомными нарушениями.

## ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЯХ

По мере развития методов, используемых в цитогенетике, генетическое консультирование на выявление хромосомных нарушений становится более определенным. Обычно aberrантные хромосомы могут быть идентифицированы; можно выявить и небольшие транслокации, делеции и инверсии. Учитывая дальнейшие уточнения, перспектива выглядит оптимистично. Точные цифры риска развития заболевания могут быть определены для исследуемых транслокаций. Однако риск повторного рождения ребенка с анеуплоидией или спорадической делецией и транслокацией до сих пор основывается только на эмпирических предположениях.

Амниоцентез с культивированием и кариотипированием клеток, полученных из амниотической жидкости, доказал свою практическую значимость при определении хромосомных дефектов у плода, абортирование которого способствует предотвращению рождения детей с хромосомной патологией. Поскольку эта процедура отличается значительным риском (оцениваемым как потеря одного плода на 200—400 исследований), основными показателями для ее проведения служат ситуации, когда известны хромосомные нарушения у родителей, возраст матери превышает 35 лет или в семье уже родился ребенок с трисомией. Врач несет ответственность за то, чтобы мать

была предупреждена о возможности проведения внутриматочной диагностики и повышенном риске хромосомной аберрации, связанном с возрастом. Определение пола плода по клеткам амниотической жидкости также важно для предотвращения развития X-связанных рецессивных заболеваний.

Метод биопсии ворсинок хориона проходит клиническую апробацию на безопасности и точность. Если будет доказано, что он отличается большой точностью, но риск потери плода при этом выше, чем при амниоцентезе, первоначально его предполагается проводить только в случае высокого риска аномалий у плода.

*Курт Хиршхорн (Kurt Hirschhorn)*

### Список литературы

- Bergsma D.* (ed) *Birth Defects Compendium*. — 2nd ed. — New York: AR Liss, 1979.
- Boué A., Boué J., Gropp A.* *Cytogenetics of pregnancy wastage*. — *Adv. Human Genet.*, 1985, 14: 1.
- DeGrouchy J., Turleau C.* *Clinical Atlas of Human Chromosomes*. — 2nd ed. — New York: John Wiley and Sons, 1984.
- Hamerton J. L.* *Human Cytogenetics*. Vols. I and II. — New York: Academic Press, 1971.
- LeBeau M. M., Rowley J. D.* *Chromosomal abnormalities in leukemia and lymphoma*. — *Adv. Hum. Genet.*, 1985, 15: 1.
- Paris Conference (1971)*. *Standardization in Human Cytogenetics*. *Birth Defects — Original Article Series*. Vpl. VIII. — New York: The National Foundation, March of Dimes, 1971.
- Paris Conferenc (1971) Suppl. (1975)*. *Standardization in Human Cytogenetics*. *Birth Defects — Original Article Series*. Vol. XI. — New York: The National Foundation, March of Dimes, Suppl, 1975.
- Simpson J. L.* *Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation*. — New York: Academic Press, 1977.
- Thompson M. W.* *Thompson and Thempson Genetics in Medicine*. — 4th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1986.
- Turner G., Jacobs P.* *Marker (X)-linked mental retardation*. — *Adv. Human Genet.*, 1983, 13: 83.

### Обучение больных

- Smith D. W., Wilson A. A.* *The Child with Down's Syndrome (Mongolism)*. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1973.
- Wisniewski L. P., Hirschhorn K.* *A Guide to Human Chromosome Defects*. — 2nd ed. — *Birth Defects: Original Article Series*, vol. 16(6), New York, March of Dimes Birth Defects Foundation, 1980.

### ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Около 2% детей рождаются с пороками развития. Если учесть пороки, например заболевания сердца, почек, легких и позвоночника, выявляемые в более поздние периоды развития, то эта цифра достигнет 5%. С большей частотой пороки развития определяются у спонтанно абортированных плодов; многие из пороков при этом очень тяжелые и могут быть причи-

Таблица 6-14. Частота малых пороков развития и вариантов нормы у новорожденных<sup>1</sup>

Физические признаки	Новорожденные, %	
	европесидная раса (N=3989)	негроидная раса (N=827)
Третий сагиттальный родничок	3,1	9,8
Складки эпикантуса двусторонние	1,4	1,0
Точки Брашфилда двусторонние	7,2	0,2
Преакулярный синус справа или слева	0,8	5,3
Добавочные соски справа или слева	0,5	4,6
Пупочная грыжа	0,7	6,1
Сакральная впадина	4,8	0,6
Клинодактилия V пальцев	5,2	4,5
Обезьянья складка на обеих руках	0,7	0,5
Синдактилия II и III пальцев стоп слева или справа	1,7	2,3

<sup>1</sup> Holmes L. B. The Malformed Newborn—Practical Perspectives.—Boston, Developmental Disabilities Council, 1976.

ной аборта. Около 9 % случаев смерти в перинатальном периоде обусловлено пороками развития. Лечение больного ребенка нередко служит поводом к его госпитализации.

Для описания пороков развития пользуются простой и произвольной терминологией. Большие пороки развития сопровождаются серьезными медицинскими, хирургическими проблемами или косметическими последствиями. Малые пороки и варианты нормы не сопровождаются серьезными последствиями и их дифференцируют произвольно; считают также, что малые пороки встречаются у 4 % или менее детей одной и той же расовой принадлежности, в то время как варианты нормы более часты. У детей из разных расовых популяций варьирует частота таких признаков, как обезьянья складка (борозда), клинодактилия V пальца, добавочные соски, пятна Брашфилда, сакральные впадины (табл. 6-14).

Считают, что если синдром представлен известными признаками порока развития, он обусловлен одной специфической причиной, например синдром Холта — Орама — аутосомно-доминантное заболевание с пороком развития сердца и рук. Ассоциацию используют для того, чтобы указать на признаки порока развития, для которых не выявлена специфическая этиология, например сочетание аномалий развития позвоночника, ануса, трахеи, пищевода, рук и почек.

Морфогенетический комплекс (также называемый врожденной аномалией) включает в себя первичные пороки развития и обусловленные ими структурные изменения, например синдром Пьера Робена (незаращение неба, опущение глотки, микрогнатия), но при нем не идентифицируется причина нарушений.

**Этиология.** В перспективном исследовании из 30 681 новорожденного Holmes выявил 810 (2,6 %) с большими пороками развития, 57 % из которых были обусловлены генетическими нарушениями. Из всех обследованных детей у 0,2 % пороки развились за счет хромосомных нарушений, у 0,1 % — одиночного мутантного гена, у 0,7 % — мультифакториального наследования и у 0,5 % — за счет неизвестных типов наследования. Число хромосомных аномалий составляет менее 0,6 % от всех типов хромосомных нарушений, поскольку при многих из них, например при 47,XXY, 47,XYY и 47,XXX, у новорожденных отсутствуют их физические характеристики. В качестве причин пороков развития у 0,4 % новорожденных, что составляет 16,0 % от всех пороков развития, были выделены тератогенные факторы или факторы окружающей среды (частота меньшая, чем предполагали многие клиницисты). К тератогенным факторам относятся лекарственные средства и состояние матери, например заболевание диабетом; к факторам окружающей среды относятся ношение женщиной бандажей, сжимающих амниотическое пространство, сосудистые аномалии и олигогидроамниоз. Сосудистые аномалии, в том числе отсутствие артерий, длительное незаращение эмбриональных и окклюзия других сосудов, сочетаются с некоторыми видами атрезии кишечника, гидроцефалией, отсутствием большой грудной мышцы (польская аномалия) и длинных костей. Близнецовость связана с повышенным риском рождения ребенка с пороками развития; акардиальный синдром встречается только у монозиготных близнецов.

Из 810 детей с большими пороками развития у 27 % не удалось определить их причины. Пороки развития неизвестной этиологии включают в себя многие виды атрезии кишечника, неперфорированный анус, синдром Гольденхара, мегаломочеточник, отсутствие большой грудной мышцы, омфалоцеле, клоакальную экстрофию, диафрагмальную грыжу через отверстие Бокдалека.

**Механизмы, лежащие в основе развития пороков.** Понимание механизма развития пороков основано на изучении их у животных. К наиболее значимым из пороков относят: 1 — аномальную форму клеток; 2 — нарушение синтеза коллагена или протеогликанов, основных составляющих внеклеточного матрикса; 3 — нарушения циркуляции во время развития плода; 4 — недостаточность физиологической инволюции соответствующих клеток в процессе морфогенеза. Примером изменения формы клеток может служить дефект глиальных клеток Бергмана, в норме образующих решетчатую структуру для миграции нейрональных клеток. При этом виде дефекта в результате действия аутомно-рецессивного гена у мышей происходит гипоплазия мозжечка. При генетических и клинических исследованиях у человека было выявлено несколько вариантов синдрома Элерса—Данлоса; по крайней мере три из

них обусловлены дефектами метаболизма коллагена. Например, для VI типа характерен дефицит гидроксизиона в коллагене в результате дефицита лизилгидроксилазы, для VII — неспособность превращать протоколлаген в коллаген, для IV — недостаточность коллагена типа III.

Такой порок, как гемифациальная микросомия, может развиваться в результате того, что кровь из стременной артерии не может поступать в наружную сонную артерию, что в норме происходит на 6—7-й неделе внутриутробного развития плода. Недостаточность инволюции соответствующих клеток между развивающимися длинными костями может привести к синостозу этих костей. Расщепление неба отражает несоединение небных раковин — процесс, при котором инволюция клеток эпителия должна предшествовать слиянию подлежащей небной мезенхимы.

**Клиническая оценка.** Любого ребенка с большим пороком или множественными малыми пороками развития необходимо обследовать. С целью диагностики выявляют дефекты у других членов семьи и неблагоприятные воздействия на беременную, а также проводят обязательное их физикальное обследование. Если внешне размеры частей тела выглядят слишком длинными, короткими, узкими или широкими, их следует измерить. Многие показатели, соответствующие норме, включены в «Справочник отличительных признаков пороков развития у человека» (Smith). При множественных пороках необходимо провести хромосомный анализ, в том числе метод окраски хромосомных дисков, особенно если у ребенка замечено отставание умственного развития, или у мертворожденного или у ребенка, умершего сразу после рождения. У умершего ребенка клетки получают из ткани вилочковой железы, кожи, гонад или селезенки, выращиваемых в культуре тканей, что более предпочтительно по сравнению с клетками, получаемыми из крови умершего ребенка. Вероятность выявления хромосомных нарушений составляет всего 10—20%. При некоторых пороках развития необходимо проводить скрининг метаболических заболеваний. У некоторых детей выявляют при этом глутаровую ацидурию II типа, особенно часто в комбинации с поликистозом почек.

Одни и те же клинические признаки пороков развития могут быть обусловлены разными генетическими нарушениями. Например, синдром расщепления руки/ноги — необычный порок развития, для которого типична расщелина в средней части руки, ноги или той и другой и который может быть результатом недостаточности развития средних пальцев и метатарзальной и метакарпальной частей. Подобная деформация встречается при очаговой дермальной гипоплазии, синдроме множественных пороков развития и аутосомно-доминантном заболевании, при котором деформации ограничиваются конечностями.

## Список литературы

- Gorlin R. J., Pindborg J. J., Cohen M. M., Jr.* Syndromes of the Head and Neck, Ed. 2. — New York: McGraw-Hill, 1976.
- Holmes L. B.* Inborn errors of morphogenesis. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291: 763.
- Hootnick D. R., Levinsohn E. M., Randall P. A. et al.* Vascular dysgenesis associated with skeletal dysplasia of the lower limb. — *J. Bone Joint Surg.*, 1980, 62A: 1123.
- Machlin G. A.* Chromosome abnormality and perinatal death. — *Lancet*, 1974, 1: 549.
- Mueller R. F., Sybert V. P., Johnson J.* Evaluation of a protocol for post-mortem examination of stillbirths. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309: 586.
- Poswillo D.* The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. — *Oral Surg.*, 1973, 35: 302.
- Smith D. W.* Recognizable Patterns of Human Malformation. Ed. 3. — Philadelphia: WB Saunders, 1982.
- Sweetman L., Nyhan W. L., Tranner D. A. et al.* Glutaric acidemia type II. — *J. Pediatr.*, 1980, 96: 1020.
- Tharapel A. T., Summitt R. L.* A cytogenetic survey of 200 unclassifiable mentally retarded children with congenital anomalies and 200 normal controls. — *Human Genetics*, 1977, 37: 329.
- Van Allen M. I., Hoyme H. E., Jones K. L.* Vascular pathogenesis of limb defects, I. Radial artery anatomy in radial aplasia. — *J. Pediatr.*, 1982, 101: 832.
- Warkany J.* Congenital Malformations. — Chicago: Year Book Medical Publishers, 1971.

## ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Генетическое консультирование предусматривает помощь в решении проблем, связанных с риском генетических заболеваний в семье. Многие лица не обеспокоены этим риском, другие требуют генетическую информацию и консультирование. К последним относятся в основном супружеские пары, у которых первый ребенок родился с врожденным дефектом или другой патологией. Родители немолодого возраста также часто беспокоятся о риске генетических заболеваний и желают знать о возможности пренатальной диагностики. Некоторые лица желают получить информацию до вступления в брак или рождения ребенка, поскольку кто-то из родственников болен. Врач обязан определить, который из врожденных дефектов или соматических заболеваний наследуется, и предоставить генетическую информацию всем членам семьи, а не только нуждающимся в ней. Генетическое консультирование становится более сложным, если возможно определить носителей или необходимо объяснить уместность пренатальной диагностики.

## ПРИНЦИПЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Первое условие генетического консультирования состоит в уверенности, что поставленный диагноз правилен. Например, врач должен дифференцировать изолированное незаращение губы и неба (мультифакториальное наследование) от незаращения губы и неба с губ-

ными ямками (аутосомно-доминантный тип наследования), прогрессирующую мышечную дистрофию Дюшенна (X-сцепленный рецессивный тип наследования) от мышечной дистрофии Беккера (X-сцепленный рецессивный тип наследования), представляющей собой менее тяжелое заболевание, перинатальный тип детского поликистоза почек (аутосомно-рецессивный тип наследования) от односторонней мультикистозной почки (ненаследуемое заболевание).

После установления диагноза в процессе генетического консультирования следует: 1 — решить вопрос о присутствии при беседе того и другого родителя (подросткам необходимо предоставлять возможность беседовать без родителей); 2 — обсудить медицинские последствия дефекта; если это имеет отношение к делу, необходимо объяснить возможную переменчивость проявлений и течения заболевания и ожидаемые исходы; 3 — проанализировать генетический анамнез того и другого родителя и выявить нераспознанный генетический риск; 4 — проанализировать интерпретацию членов семьи или предоставленную другим лицом; 5 — описать консультируемым генетические основы заболевания, используя наглядные пособия (схемы фенотипов или других признаков заболевания, изображения хромосом, диаграммы типов наследования); 6 — объяснить риск развития генетического заболевания в понятных для собеседника терминах; 7 — очертить круг возможного выбора решения: иметь детей, принимая во внимание возможный риск, не иметь детей, усыновить, если возможно, ребенка, провести искусственное оплодотворение (это решение особенно уместно при всех случаях аутосомно-рецессивных заболеваний и серьезных аутосомно-доминантных заболеваний со стороны отца); отметить возможность пренатальной диагностики; 8 — предоставить консультируемым итог проведенного обсуждения и, если возможно, встретиться с ними еще раз для того, чтобы помочь решить вопрос о том, как лучше всего поступить в каждом конкретном случае; 9 — поддерживать контакт с членами семей, проконсультированными ранее, для ознакомления их с информацией, которая может быть полезна, например с новыми методами выявления носительства у родителей или пренатальной диагностики.

Нередко супруги узнают о риске генетического заболевания только после рождения ребенка с врожденными дефектами. Узнав о случившемся, они обычно вступают в периоды отрицания, озлобления и депрессии, прежде чем осознают и примут этот факт. Обстоятельства в каждой семье варьируют, и в каждом случае варьирует реакция ее членов на консультирование. Основная трудность заключается в осмыслении генетической аномалии, например существования единичного мутантного гена, измененной хромосомы или при мультифакториальном типе наследования взаимодействия нескольких генов и факторов окружающей среды. При объяснении механизмов хромосомных нарушений следует показать нормальный кариотип в сравнении

с измененным. Другая проблема состоит в том, что большинство детей с генетическими аномалиями обычно бывают первыми заболевшими членами семьи. Родители могут не соглашаться с тем, что это заболевание наследуется, так как другие члены семьи здоровы. Для консультирующего полезно коснуться этой проблемы и детально обсудить вопрос о том, как у здоровых родителей, все родственники которых здоровы, могут родиться дети с наследственными заболеваниями.

### **Генетическое консультирование при возможности определить носителя заболевания**

Генетическое консультирование упрощается, становится более специфическим и, возможно, более эффективным, если состояние носительства может быть определено с помощью лабораторных методов исследования. При этом могут быть выявлены лица, входящие в группу повышенного риска, и их родственники, у которых при обследовании не было выявлено носительства; их можно успокоить. Концепция генетического риска может стать более конкретной после венепункции; результаты теста сопоставляют с показателями нормы. Выявить носителя можно при некоторых биохимических нарушениях, определенных аномалиях хромосом и при помощи методов анализа ДНК, например картирования генов и идентификации полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, что тесно связано с мутантным геном.

**Биохимические изменения.** Могут быть выявлены лица, гетерозиготные по некоторым аутосомно-рецессивным врожденным нарушениям метаболизма и аномалиям гемоглобина, а именно S и C, талассемии, болезни Тея — Сакса и дефициту  $\alpha_1$ -антитрипсина. Если метод пригоден для проведения скрининг-теста у большого числа лиц, можно провести обследование всей группы повышенного риска. Этот метод обследования был применен в популяции евреев восточноевропейского происхождения для выявления у них болезни Тея — Сакса, а также лиц, предки которых относились к популяциям, проживающим в регионе средиземноморского бассейна, на предмет выявления талассемии и лиц негроидного происхождения для выявления у них гемоглобинов S и C. В процессе обследования при многих генетических заболеваниях могут быть получены противоречивые результаты в силу психологической установки в отношении лиц разной расовой и этнической принадлежности. Другое ограничение для проведения обследования гетерозиготных лиц состоит в трудности пренатальной диагностики, если оба супруга гетерозиготны. Это особенно типично для гемоглобинопатий, при которых необходима венепункция плаценты, осуществляемая в небольшом числе медицинских центров.

Могут быть выявлены женщины, гетерозиготные по нескольким X-сцепленным рецессивным метаболическим заболеваниям,

например, по дефициту глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, болезни Фабри (дефицит  $\alpha$ -галактозидазы) и дефициту гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы. Идентификация женщин-носителей менее точна при таких обычно встречающихся X-сцепленных рецессивных заболеваниях, как прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна и гемофилия А. Определение носительства прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна не прямое и до сих пор основывается главным образом на определении уровня креатинфосфокиназы в сыворотке. Лишь 75% известных носителей могут быть идентифицированы с помощью этого метода. При тестировании важными факторами являются установление границ нормы для данной лаборатории и не менее чем 3- или 4-кратное обследование женщин из группы повышенного риска, предпочтительно в состоянии покоя. К другим изменениям относится самый высокий уровень креатинфосфокиназы в сыворотке, который в дальнейшем снижается у носителей в возрасте до 30 лет.

Более точное выявление женщин-носителей и больных плодов стало возможным после внедрения в практику метода анализа ДНК, однако он оказался пригодным далеко не для всех обследуемых. Некоторые исследователи предпочитают использовать для определения носителей другие ферменты сыворотки, например лактатдегидрогеназу (ЛДГ). Диагноз прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна не может быть поставлен точно у плода мужского пола, в связи с чем пренатальная диагностика в этот период развития неэффективна. После выявления носительства родителей ставят в известность о повышенном риске рождения у них больных сыновей; нередко они решают больше не иметь детей.

В последнее время повысился процент выявления женщин — носителей гена гемофилии А с помощью определения активности фактора VIII и количества его антигена. Этот тест позволяет выявить около 80% носителей. В настоящее время при проведении пренатальной диагностики используют метод иммунорадиометрического определения фактора VIII в плазме плода, полученной из крови, взятой под контролем ультразвукового исследования во II триместре беременности. Однако этот метод не может быть применен при обследовании членов семей, в которых у мужчин, страдающих гемофилией, циркулирует кросс-реагирующая субстанция.

**Хромосомные транслокации.** Если у ребенка заболевание обусловлено избытком или недостатком хромосомного материала, необходимо обследовать родителей на предмет выявления у них носительства сбалансированной транслокации. После этого родитель-носитель может быть проконсультирован по поводу риска рождения ребенка с несбалансированной транслокацией, например с избытком или недостатком хромосомного материала; на предмет носительства могут быть обследованы и кровные родственники. Культуры клеток плода, полученные

при амниоцентезе, могут помочь в выявлении соответствующих хромосомных нарушений у плода, развивающегося у женщины — носителя сбалансированной транслокации.

### **Генетическое консультирование при возможности поставить пренатальный диагноз**

Многие супружеские пары желают получить генетическую консультацию с целью получить больше сведений о пренатальной диагностике. Чаще всего показанием для проведения пренатальной диагностики служит возраст матери (см. табл. 6-7) и рождение ребенка с синдромом Дауна или анэнцефалией — менингомиелоцеле.

В целом пренатальная диагностика с помощью амниоцентеза рекомендуется во всех случаях, если возраст беременной составляет более 35 лет, так как риск рождения у нее ребенка с любым типом хромосомных нарушений при этом не менее 1%. За последние 25 лет неуклонно уменьшается число детей с синдромом Дауна, рождающихся от матерей в возрасте 35 лет и старше. Таким образом, 80% детей с синдромом Дауна рождается от женщин, возраст которых менее 35 лет. Это связано с тем, что в этой возрастной группе проведение обычной пренатальной диагностики не является правилом. Другой новый факт, относящийся к консультированию по поводу рождения детей с синдромом Дауна, связан с тем, что в одном случае из пяти дополнительную хромосому 21 ребенок получает от отца.

Супружеские пары, входящие в группу повышенного риска рождения ребенка с нарушениями процессов метаболизма, имеют менее общие, но более сложные показания к пренатальной диагностике. Метаболические тесты на амниотических клетках должны проводиться в специализированных лабораториях.

Пренатальную диагностику с помощью амниоцентеза обычно проводят на 15—16-й неделе беременности, когда матка располагается достаточно высоко над полостью таза. Исследования с использованием ультразвука преследуют цель локализовать плаценту и определить число плодов: частота многоплодной беременности составляет один случай на 80 беременностей. Амниоцентез проводят в асептических условиях при местной анестезии, для чего иглу, предназначенную для пункции спинного мозга, размером 22 с троакарком вводят через брюшную стенку в наиболее удобном месте, определенном при ультрасонографии. Троакар извлекают и удаляют 2 мл жидкости, чтобы уменьшить риск попадания эпителиальных клеток кожи беременной к взятой пробе амниотической жидкости. После этого 10—30 мл амниотической жидкости набирают в другой шприц и в закрытом виде направляют в лабораторию. Проводят анализ на предмет выявления в жидкости крови плода, с помощью центрифугирования разделяют жидкость и клетки. Последние помещают в культуру тканей в стерильных условиях в инкубатор.

Гибель плода при амниоцентезе составляет менее 0,5%. У 3% женщин наступают преходящие судороги и истечение амниотической жидкости. Примерно в 5—10% случаев амниоцентез необходимо повторить, поскольку в первый раз амниотическая жидкость может быть не получена или рост клеток был недостаточен.

Результаты анализа могут быть получены через 14—21 день. Если они свидетельствуют о патологии плода и родители предпочитают прервать беременность, большинство гинекологов советуют произвести аборт до 20-й недели, хотя законом США он разрешается в срок до 24 нед.

Предложен новый метод пренатальной диагностики в первые 9—11 нед беременности, основанный на биопсии ворсинок хориона. Исследуемую ткань получают при введении иглы через шейку матки до плаценты. Полученная ткань может быть использована для непосредственного анализа ДНК и выявления гемоглинопатии и роста культуры клеток. Риск потери плода составляет менее 2%. В качестве альтернативного метода исследования для пренатальной диагностики предложен амниоцентез на 12—14-й неделе беременности.

#### **Ткани и методы, используемые для пренатальной диагностики**

**Клетки амниотической жидкости.** Клетки, получаемые при амниоцентезе, могут быть использованы для хромосомного анализа, биохимических исследований или анализа ДНК. Необходимы 2—3 нед для того, чтобы клетки размножились и достигли численности, необходимой для проведения этих исследований; из амниотической жидкости труднее, чем из лимфоцитов периферической крови, получить клетки в стадии метафазы. Такие хромосомные аномалии, как полиплоидия и мозаицизм, как с нормальными, так и аномальными клеточными линиями, также легче определить в клетках амниотической жидкости, полученной на 14—16-й неделе внутриутробного развития, чем в материале, полученном от новорожденного.

**Амниотическая жидкость. Альфа-фетопротейн (АФП).** Уровень АФП, синтезируемого в печени плода, желудочно-кишечном тракте и желточном мешке, повышается при увеличении трансудации через тонкую мембрану, что встречается при анэнцефалии, менингомиело-, энцефало- и омфалоцеле. Чаще всего АФП определяют с целью оценки последующих беременностей у женщин, у которых уже родился ребенок с анэнцефалопатией, менинго- или энцефалоцеле (омфалоцеле не наследуется). Уровень АФП определяют также для того, чтобы выявить синдром Меккеля (аутосомно-рецессивное заболевание с энцефалоцеле, поликистозом почек, полидактилией, расщеплением губы и неба и аномалией наружных половых органов и глаз) и врожденный нефроз (редко встречающееся заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования).

Уровень АФП достигает максимальных значений в срок между 14-й и 18-й неделями внутриутробного развития, а затем неуклонно снижается; перед проведением амниоцентеза важно подтвердить с помощью ультразвукового метода гестационный возраст плода. Уровень АФП может повыситься в присутствии крови плода, при угрожающем спонтанном выкидыше, смерти плода, Rh-сенсibilизации, врожденном нефрозе и атрезии кишечника. Измерение в амниотической жидкости уровня ацетилхолинэстеразы помогает подтвердить повреждение нервной трубки и исключить ложноположительную реакцию на АФП. Он нередко остается в пределах нормы, если дефекты нервной трубки, например при менинго- или энцефалоцеле, покрыты кожей.

Ставший рутинным скрининг-тест на определение уровня АФП в сыворотке беременных с помощью радиоиммунологического метода позволяет выявлять до 80—90% плодов с анэнцефалией и менигоцеле. Его проводят на 16—18-й неделе беременности. При повышенном уровне требуется повторный анализ сыворотки. Если уровень сывороточного АФП в 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> раза превышает средние допустимые значения и при повторном исследовании, необходимо провести ультразвуковое исследование и амниоцентез. Дополнительно к дефектам закладки нервной трубки скрининг-тесты сывороточного АФП помогут выявлять также отставание роста, омфалоцеле и близнецовость. Низкий уровень АФП может свидетельствовать о синдроме Дауна у плода.

**Секреторная субстанция.** При определенных условиях присутствие или отсутствие секреторной субстанции в амниотической жидкости может быть использовано для того, чтобы определить, страдает ли плод больных родителей миотонической дистрофией или имеет локус доминантного гена, ответственного за секреторную субстанцию.

Амниотическая жидкость может быть также исследована на присутствие стероидных гормонов и использоваться для диагностики врожденной гиперплазии надпочечников в результате дефицита 21-гидроксилазы.

**Ультразвуковое исследование.** С помощью ультразвука в основном определяют гестационный возраст, локализацию плаценты и множественную беременность, выявляют врожденные пороки развития.

**Фетоскопия.** В настоящее время возможна непосредственная фетоскопия, но риск повреждения плода при этом составляет примерно 5%. Ее проводят для получения проб крови из сосудов плаценты и биоптатов кожи и печени. Фетоскопию используют для выявления деформаций конечностей. Сложность метода определяется тем, что одновременно может быть осмотрена очень малая площадь. Усовершенствование ультразвуковых методов исследования, разработка методов анализа ДНК вытеснили из практики методы взятия проб крови при фетоскопии.

**Радиография.** Рентгенография плода может быть очень полезна при риске отсутствия у него длинных костей, что встре-

чается при наследуемой по аутосомно-рецессивному типу тромбоцитопении с аплазией лучевой кости, и для идентификации пороков развития позвоночника (синдром Ярко — Левина). Однако метод был вытеснен ультразвуковым методом.

### Список литературы

- Antley R. M.* Variables in the outcome of genetic counseling. — *Social Biology*, 1976, 23: 108.
- Leonard C. O., Chase G. A., Childs B.* Genetic counseling: A consumer's view. — *N. Engl. J. Med.*, 1972, 287: 433.
- Lippman-Hand A., Fraser F. C.* Genetic counseling, provision and reception of information. — *Am. J. Med. Genet.*, 1979, 3: 113.
- Zare N., Sorenson J. R., Heeren T.* Sex of provider as a variable in effective genetic counseling. — *Soc. Sci. Med.*, 1984, 19: 671.

### Определение носителя

- Klein H. G., Aledort L. M., Bourma B. N.* et al. Detection of the carrier state of classic hemophilia. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296: 959.
- Hutton E. M., Thompson M. W.* Carrier detection and genetic counselling in Duchenne muscular dystrophy: a follow-up study. — *CMA J.*, 1976, 115: 749.
- Munsat T. L., Baloh R., Pearson C. M.* et al. Serum enzyme alteration in neuromuscular disorders. — *J.A.M.A.*, 1973, 226: 1536.

### Пренатальная диагностика

- Cuckle H. S., Wald N. J., Lindenbaum R. H.* Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. — *Lancet*, 1984, 1: 926.
- Haddow J., Macri J. N.* Prenatal screening for neural tube defects. — *J.A.M.A.*, 1979, 242, 515.
- Hill L. M., Breckle R., Gehrking W. C.* The prenatal detection of congenital malformations by ultrasonography. — *Mayo Clin. Proc.*, 1983, 35: 805.
- Hobbins J. C., Ramero R., Gannum P.* et al. Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1986, 148: 868.
- Kidd V. J., Golbus M. S., Wallace R. B.* et al. Prenatal diagnosis of  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency by direct analysis of the mutation site in the gene. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310: 639.
- Lowry R. B., Jones D. C., Renwick D. H. G.* et al. Down syndrome in British Columbia, 1952—1973: Incidence and mean maternal age. — *Teratology*, 1976, 14: 29.
- Magenis R. W., Overton K. M., Chamberlain J.* et al. Parental origin of the extra chromosome in Down's syndrome. — *Hum. Genet.*, 1977, 37: 7.
- Marion K. P., Kassam G., Fernhoff P. M.* et al. Acceptance of amniocentesis by low-income patients in an urban hospital. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 138: 11.
- Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis: Safety and accuracy.* — *J.A.M.A.*, 1976, 236: 1471.
- Old J. M., Ward R. H. T., Petrou M.* et al. First-trimester fetal diagnosis for hemoglobinopathies: three cases. — *Lancet*, 1982, 2: 1413.
- Schrott H. G., Karp L., Omenn G. S.* Prenatal prediction in myotonic dystrophy: guidelines for genetic counseling. — *Clin. Genet.*, 1973, 4: 38.

### Тератогенные факторы

При выявлении у ребенка пороков развития или умственной отсталости родители часто обвиняют в этом себя и связывают развитие этих нарушений с событиями, происходившими во вре-

мя беременности. Поскольку беременные нередко переносят инфекционные заболевания и принимают некоторые медикаментозные препараты, педиатр должен предварительно оценить роль вирусной инфекции и лечение, чтобы помочь родителям понять врожденный порок у ребенка. Причины почти 40% врожденных пороков развития не выяснены.

В настоящее время известны лишь несколько тератогенных препаратов (табл. 6-15), список которых постоянно пополняется, например вальпроевая кислота, используемая при судорогах, и изотретиноин, используемый при акне.

Относительно тератогенов можно высказать несколько предположений. Ни один из них нельзя считать обязательно вредным для плода; некоторые препараты (например, фенитоины) и состояние беременной, например сахарный диабет, могут обуславливать повышение риска развития пороков лишь в 2—3 раза. Поскольку увеличение риска развития пороков под влиянием тератогена может быть небольшим, трудно продемонстрировать их патологическое действие. В целом наиболее опасно их воздействие в I триместре беременности. Только в отношении талидомида было точно определено время, когда он особенно опасен для плода (34—50-й день развития). Еще меньше информации получено о действии препаратов во II и III триместрах беременности.

Множественные структурные пороки развития у ребенка, такие как полидактилия, незаращение неба, менингоцеле или отсутствие длинных костей, не следует считать результатом внутриутробной инфекции. Известно, что краснуха действительно обуславливает развитие пороков сердца, но микроцефалия, катаракта, глухота бывают результатом воздействия инфекционного агента непосредственно на соответствующие ткани, а не структурных пороков развития. Врожденный токсоплазмоз также может способствовать развитию гидроцефалии, а внутриутробная цитомегаловирусная инфекция может быть причиной кист головного мозга. Однако ни одна из этих внутриутробных инфекций не служит причиной множественных больших и малых структурных пороков развития, поскольку они могут быть обусловлены хромосомными аномалиями, одиночными мутантными генами и тератогенными медикаментозными препаратами.

Механизм действия известен или постулируется в отношении очень небольшого числа тератогенов. Варфарин представляет собой антикоагулянт, поскольку является антагонистом витамина К. Он предотвращает карбоксилирование гамма-карбоксиглутамовой кислоты (ГКК). Вследствие того что в норме эта кальцийсвязывающая аминокислота представляет собой часть молекулы протромбина, при ее дефиците изменяются свертывающие свойства крови. Гамма-карбоксиглутамовая кислота входит в состав костной ткани человека, поэтому у эмбриона, внутриутробно подвергающегося действию варфарина, развивается

Таблица 6-15. Тератогенные для человека факторы

Тератоген	Влияние на фенотип	Период наибольшей чувствительности	Вероятность вредного воздействия
<b>Препараты, принимаемые беременной</b>			
Амино- или аметоптерин (антагонист фолиевой кислоты)	Гидроцефалия, краниосиностоз, укорочение конечностей, отсутствие пальцев, умственная отсталость	?	?
Диэтилстильбэстрол	Карцинома и аденомы влагалища у женщин, получающих препарат, и аномалии мочеполовой системы у мужчин	Первые 2 мес	>50% женщин 25% мужчин
Иодиды и пропилтиоурацил	Зоб, гипотиреоз у плода	?	?
Изотретиноин	Пороки развития мозга, микроглия, гипоплазия вилочковой железы, конотрункальные пороки сердца	I триместр	Увеличивается в 20 раз
Фенитоин (дифенин)	Пороки сердца, гипоплазия ногтей, отставание роста	I триместр	3-кратное увеличение
Прогестогены, содержащие тестостерон	Маскулинизация плода женского рода	III триместр	?
Тетрациклины	Дисплазия эмали зубов	II и III триместры	?
Талидомид	Фокомелия, аномалии ушных раковин, зубов, глаз и кишечника	34—50-й день (по менструальному возрасту)	>90%
Вальпроевая кислота	Spina bifida, аномалии лица, отставание развития	I триместр	20-кратное увеличение
Варфарин (антагонист витамина К)	Гипоплазия носа, укорочение пальцев, истонченные эпифизы, иногда умственная отсталость	6—8-я неделя беременности	?

<b>Состояние матери</b>			
Хронический алкоголизм	Отставание роста и умственного развития, микроцефалия, пороки сердца, сгибательные контрактуры	?	30—50%
Сахарный диабет	Пороки сердца, все типы врожденных пороков, сакральная агенезия, анэнцефалия и spina bifida	?	Трехкратное увеличение
Системная красная волчанка	Врожденная блокада сердца	?	?
Фенилкетонурия	Микроцефалия, умственная отсталость, пороки сердца	?	?
Курение	Малая масса новорожденного, патология плаценты	?	?
<b>Следы металлов</b>			
Свинец	Снижение интеллекта	?	?
Ртуть	Микроцефалия, спастичность, умственная отсталость	?	?
<b>Внутриутробные инфекции</b>			
Цитомегаловирус	Микроцефалия, умственная отсталость	I триместр	?
Краснуха	Пороки сердца, микроцефалия, катаракта, глухота, умственная отсталость	I триместр	15—40%
Токсоплазмоз	Макро- или микроцефалия, микрофтальмия, умственная отсталость	I триместр	?
Ветряная оспа	Рубцы на коже, гипоплазия конечностей, микрофтальмия, катаракта, умственная отсталость	?	?
<b>Маточные факторы</b>			
Деформация (перетяжки) амниона	Ампутация конечностей или перетяжки на одной конечности или более	?	?
Многоводие	Гипоплазия легких, деформации, вызванные сдавливанием окружающими структурами	В течение всего срока	100%

патология хрящей, несмотря на то что точно роль ГКК в хондрогенезе еще не выяснена. Гипотиреоз у плода может быть обусловлен приемом беременной чрезмерных количеств йодидов или пропилтиоурацила; каждый из этих препаратов влияет на превращение неорганических йодидов в органические. Фенитоин (дифенин) становится тератогеном при накоплении его метаболитов, обусловленном дефицитом эпоксидгидролазы.

Распознавание тератогенов дает возможность предотвращать развитие связанных с их действием пороков развития. Например, если беременную, страдающую хроническим алкоголизмом, поставить в известность о вредном влиянии алкоголя на ее еще не рожденного ребенка, это может оказаться для нее достаточным мотивирующим стимулом к самоконтролю в период беременности.

Нередко врачам задают вопросы о риске действия на плод препаратов, не включенных в число тератогенных. К ним относятся кофеин, диазепам, ЛСД (лизергиновая кислота), марихуана, героин, зараженный картофель, ацетилсалициловая кислота и производные фенотиазина, например бендектин. Прежде чем дать заключение, врач должен навести соответствующие справки.

Генетические факторы играют роль в определении тератогенности, одним из примеров чего может быть мультифакториальный тип наследования, при котором на следующем признаком служит чувствительность к тератогенному фактору окружающей среды. Чувствительность к воздействию тератогенов различна не только у разных видов животных, но и у животных одного вида, например у крыс разных генетических линий различен уровень чувствительности к кортизолу как тератогенному препарату, вызывающему расщепление неба у крысиного зародыша.

Риск рождения второго ребенка с пороками развития, обусловленными приемом его родителями фенитоина (дифенин), выше в тех семьях, в которых первый ребенок уже страдает этими пороками, по сравнению с семьей, в которой родился здоровый ребенок. В этом случае повышенный риск отражает генетические различия в метаболизме фенитоина (дифенин).

Тератогенное действие оказывают и другие факторы, например амниотические перетяжки, многоводие и сдавление матки. Амниотические тяжи обуславливают ампутацию или укорочение одной конечности или более примерно у одного новорожденного из 5000. Многоводие может развиваться в результате двусторонней агенезии почек, их выраженного поликистоза, длительного подтекания амниотической жидкости, внематочной беременности. К их последствиям относятся гипоплазия легких, булавовидная деформация ноги, уплощенное лицо, узловый амнион.

## Список литературы

- Bellinger D. C., Needleman H. L.* Lead and the relationship between maternal and child intelligence. — *J. Pediatr.*, 1983, 102: 523.
- Clarren S. K., Smith D. W.* The fetal alcohol syndrome. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 298: 1063.
- DiLiverti J. H., Farndon P. A., Dennis N. R.* The fetal valproate syndrome. — *Am. J. Med. Gent.*, 1984, 19—473.
- Dunn P. M.* Congenital postural deformities. — *Br. Med. Bull.*, 1976, 32: 71.
- Fernhooff P. M., Lammer E. J.* Craniofacial features of isotretinoin embryopathy. — *J. Pediatr.*, 1984, 105—595.
- Hall J. G., Pauli R. M., Wilson K. M.* Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. — *Am. J. Med.*, 1980, 68: 122.
- Heinonen O. P., Stone D., Shapiro S.* Birth Defects and Drugs in Pregnancy. — Littleton (Mass.): Publishing Science Groups, 1976.
- Levy H. L., Waisbren S. E.* Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309—1269.
- Litsey S. E., Noonan J. A., O'Connor W. N.* et al. Maternal connective tissue disease and congenital heart block. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312—98.
- Shepard T. H.* Catalog of Teratogenic Agents. 5th ed. — Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1986.
- Wilson J. G., Brent R. L.* Fre female sex hormones teratogenic? — *Am. Obstet. Gynecol.*, 1981, 141: 567.

## Радиация

Случайное облучение беременных служит обычной причиной беспокойства женщин, членов их семей и врачей по поводу того, разовьются у плода врожденные дефекты или нет. К счастью, маловероятно, чтобы диагностическое или лечебное облучение вызывало генную мутацию. Более того, не отмечено увеличения генетических аномалий у детей, родившихся от беременных, облучившихся во время взрыва атомной бомбы в Японии в 1945 г.

Таблица 6-16. Воздействие радиации на плод

	Миллирады <sup>1</sup>
<b>Рентгенография:</b>	
грудной клетки	1
грудного отдела позвоночника	11
органов брюшной полости	221
органов таза	210
бедр	124
<b>Рентгенографические контрастные исследования:</b>	
верхних отделов желудочно-кишечного тракта	171
бариевые клизмы	903
холангиография	78
внутривенная пиелография	588

<sup>1</sup> Вследствие различий методов значения могут быть выше [*U. S. Dew. Gonad Doses and Genetically Significant Dose from Diagnostic Radiology*; U. S., 1964 and 1970. — Washington, D. C.; U. S. Government Printing Office, 1976].

Большое практическое значение имеет вопрос, разовьются у облученного плода врожденные дефекты или у него будет повышен риск развития злокачественных новообразований. На протяжении всех 40 нед беременности женщина не должна подвергаться облучению более 500 миллирад от всех источников облучения. Дозы при облучении гонад матери и тела плода во время рентгенографического обследования представлены в табл. 6-16. Ограниченные данные в отношении плода человека свидетельствуют о том, что большие дозы радиации (10 000—30 000 миллирад) повреждают ЦНС. По этой причине аборт по клиническим показаниям рекомендуется проводить в том случае, если доза облучения превышает 10 000 миллирад. Наиболее вероятно, что после облучения 1000—3000 миллирад у плода не разовьются пороки. Имеются противоречивые данные о возможности связи этого уровня радиации с повышением риска развития рака или лейкоза.

Левис Б. Холмс (*Lewis B. Holmes*)

### Список литературы

- Brent R. L.* Radiation teratogenesis. — *Teratology*, 1980, 21: 281.  
*The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of ionizing Radiation* (BEIR Report). — Washington D. C.: National Academy of Sciences, National Research Council, November, 1972.  
*Griem M. L., Meier P., Dobben G. D.* Analysis of the morbidity and mortality of children irradiated in fetal life. — *Radiology*, 1967, 88: 347.  
*U.S. Department of Health, Education, and Welfare:* Gonad Doses and Genetically Significant Dose from Diagnostic Radiology; U.S., 1964 and 1970. — Washington D. C.; U.S. Government Printing Office, 1976.  
*Webster E. W.* On the question of cancer induction by small X-ray doses. — *Am. J. Roentgenol.*, 1981, 137: 647.  
*Yamazaki N. J.* A review of the literature on the radiation dosage required to cause manifest central nervous system disturbances from in utero and post-natal exposure. — *Pediatrics*, 1966, 37: 877.

### ДИСМОРФОЛОГИЯ — ПОДХОД К АНАЛИЗУ ПРЕНАТАЛЬНЫХ СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ

Область дисморфологии значительно расширилась, так как число распознаваемых пороков развития утроилось за последние 15 лет; патогенез разнообразных структурных дефектов был пересмотрен, переоценено значение потенциального пренатального воздействия разных медикаментозных препаратов, химических агентов и факторов окружающей среды. Из-за очень большого числа пороков развития в рамках настоящего раздела невозможно привести перечень всех известных из них. Раздел посвящен только способу (методу) подхода к оценке пренатальных структурных дефектов. Этот подход основывается на концепции о том, что природа структурных дефектов дает ключ к определению времени их формирования, механизма повреждения и его возможной причины. В соответствии с настоящим подходом появилась возможность последовательно ограничивать круг

дифференциальной диагностики и на основании других разделов настоящего руководства или другого руководства по дисморфологии формулировать всеобъемлющий диагноз.

Структурные дефекты пренатального происхождения могут быть разделены на проявляющиеся в виде изолированного первичного дефекта и в виде множественных пороков. В преобладающем числе случаев дефект связан только с одной структурой, тогда как другие системы и органы развиваются нормально. К семи основным, чаще всего встречающимся, изолированным первичным дефектам развития относятся врожденный вывих бедра, косолапость, незаращение губы и неба или без последнего, изолированное незаращение губы, дефекты сердечной перегородки, пилоростеноз и дефект закрытия нервной трубки. Этиология большинства из них неизвестна, поэтому консультирование по поводу риска рождения второго больного ребенка затруднено. Однако многие изолированные первичные дефекты объясняются мультифакториальным типом наследования, при котором риск повторного рождения больного ребенка составляет 2—5% у здоровых родителей, у которых первый ребенок родился больным.

Остается неясным, какова роль мультифакториального типа наследования в этиологии некоторых более редких изолированных дефектов. Тот факт, что этиологически они гетерогенны, свидетельствует о связи этиологии некоторых из них с факторами окружающей среды, в то время как другие связаны с наследованием по доминантному или рецессивному типу изолированного поврежденного гена. К первым относится краниосиностоз, вторичный по отношению к внутриматочному сдавлению, а к вторым — полидактилия. Прежде чем при консультировании воспользоваться данными о величине риска мультифакториального наследования при изолированном первичном дефекте, необходимо убедиться в том, что отсутствуют другие данные о риске.

В противоположность концепции об изолированном первичном дефекте при выявлении нескольких структурных дефектов с одной и той же известной или предполагаемой этиологией пользуются определением синдрома множественных пороков. Дефекты развития обычно включают в себя определенное число анатомически не связанных нарушений морфогенеза. Причиной синдрома множественных пороков служат хромосомные аномалии, тератогены и действие одиночного гена, наследуемого по менделирующему типу. Риск повторного развития дефекта варьирует при условии новых генных мутаций от 0 до 100% под влиянием тератогенов при синдроме Дауна, если мать является сбалансированным носителем 21/22 транслокации.

**Изолированные первичные дефекты развития.** Эти дефекты подразделяются в соответствии с природой нарушений морфогенеза, вызвавших структурный дефект: пороки развития и пороки-деструкции. Порок развития — первичный струк-

турный дефект, обусловленный локализованным нарушением морфогенеза. Деформация состоит в нарушении формы и/или структуры ткани, нормально дифференцировавшейся. О пороках-деструкциях говорят в том случае, если дефект строения вызван разрушением ранее нормально сформированной части. Из деформаций, отмеченных у новорожденного, 90% корригируются спонтанно, большая часть оставшихся может быть исправлена методами постуральной коррекции. Если в целом возможно корригировать пороки развития или пороки-деструкции, это делают обычно с помощью оперативного вмешательства.

**Пороки развития.** Большинство детей с локализованными пороками развития, например с дефектами сердечной перегородки, пилоростенозом, в остальном считаются здоровыми. После хирургической коррекции прогноз благоприятный. В тех случаях, когда родители здоровы и не удается подтвердить ни доминантного, ни рецессивного типа наследования порока, при консультировании исходят из величины риска мультифакториальных поражений (2—5%).

**Деформации.** Большая часть деформаций относится к костно-мышечной системе и, возможно, обусловлена внутриутробным сжатием. Давление, вызывающее подобное сжатие, может быть внутренним вследствие дисбаланса нервно-мышечной системы плода, или внешним в результате его сдавления. В том и другом случае нарушенная способность плода «толкаться» приводит к угнетению его подвижности, важного фактора для нормального развития костно-мышечной системы, особенно нормального развития суставов. Кроме того, выраженные деформации любой части тела могут развиваться, если плод не может изменить положение и, таким образом, направление, вдоль которого действуют внешние деформирующие силы.

Пrenатальные позиционные деформации, обусловленные внутренними факторами, встречаются при нарушениях, связанных с мышечной дегенерацией, например, при синдроме миотонической дистрофии Штейнерта, и заболеваниях, при котором в процесс вовлекаются мотонейроны (болезнь Верднига — Гоффмана). Ранние дефекты развития ЦНС служат более частой причиной позиционных деформаций, поэтому им следует уделять серьезное внимание при анализе внутренних причин.

Сдавление плода, частая причина пренатальной деформации, обычно обусловлено уменьшением объема амниотической жидкости, в норме встречающееся в последние недели беременности, когда рост плода особенно интенсивен. Однако это происходит и при уменьшении выделения плодом мочи и длительном подтекании амниотической жидкости.

К другим внешним причинам развития деформаций относятся ягодичное предлежание плода и изменение формы амниотической полости. У плода при ягодичном предлежании ножки могут быть зажаты между телом и стенкой матки. В этом положении он не имеет возможности достаточно двигаться («тол-

каться»). Dunn сообщает, что ежегодное предлежание в 10 раз увеличивает частоту деформаций. Форма амниотической полости, оказывающая большое влияние на форму находящегося в ней плода, зависит от многих факторов, в том числе от формы матки, объема амниотической жидкости, размера и формы плода, числа плодов, места имплантации плаценты, опухолей матки, формы брюшной полости, что связано с особенностями полости таза, крестцового мыса и расположенных по соседству органов брюшной полости, тонуса мускулатуры брюшной стенки.

Разные виды косолапости и врожденные дислокации бедра относятся к чаще всего встречающимся врожденным деформациям. Большинство детей с этими деформациями в остальном абсолютно здоровы, прогноз у них благоприятен. Дефект обычно корригируется спонтанно. Однако распознавание того факта, что структурный дефект, представленный деформацией, не всегда связан с «нормальным» сдавлением плода, требует тщательного анализа других этиологических причин, имеющих большое значение для развития плода. Например, поскольку уменьшение подвижности плода может быть вторичным по отношению к тяжелым неврологическим нарушениям, множественные суставные контрактуры должны насторожить врача в отношении пороков развития ЦНС. Несмотря на то что чаще встречающиеся изолированные первичные дефекты (врожденный вывих бедра и косолапость) сопряжены с риском повторного развития в 2—5%, большая часть деформаций обусловлена физиологическим сдавлением и отличается более низким риском повторения. Деформации вследствие патологического сдавления (например, при опухоли матки или пороках ее развития) отличаются значительно большим риском повторения, пока перед последующей беременностью не будут устранены факторы, приводящие к нему.

Деформации, обусловленные пороками развития (например, агенезия почек), связаны с тем же риском повторения, что и лежащие в их основе пороки.

**Деструкция.** Эти дефекты встречаются при разрушении ранее нормально сформированной части. Известны по крайней мере два основных механизма этих пороков. При первом из них тяжи амниотической жидкости вначале фиксируют какую-то часть тела, а позднее приводят к разрыву или ампутации нормально сформированной структуры (обычно пальца руки или ноги). При втором механизме прерывается кровоток в развивающейся части, приводящий к инфарктам, некрозам и/или резорбции структур, расположенных дистально по отношению к месту повреждения. Если кровоток прерывается на ранних стадиях развития, то порок-деструкция представлен атрезией или отсутствием соответствующей части. Если инфаркт происходит позднее, то можно выявить некрозы. К изолированным первичным дефектам, обусловленным разрушением по второму механизму развития, относятся атрезия кишечника, гастрохизис и

порэнцефалия. Значимость роли разрушения развивающейся структуры в дисморфогенезе неизвестна.

Генетические факторы играют незначительную роль в патогенезе пороков-деструкций; большинство из них представляют собой спорадические случаи в здоровых семьях. Прогноз последствий дефектов определяется исключительно его выраженностью и локализацией поврежденной ткани. В связи с этим у ребенка с ампутированной конечностью прогноз благоприятен в противоположность ребенку с порэнцефалией.

Секвенциальные пороки. Секвенциальными называются множественные аномалии, обусловленные первичным дефектом на ранних этапах морфогенеза, определяющим его множественные вторичные и третичные нарушения. При оценке ребенка с множественными аномалиями (при обсуждении ожидаемого риска повторения дефектов) врач должен дифференцировать множественные аномалии, вторичные по отношению к локализованному нарушению морфогенеза (последовательные пороки), и синдром множественных пороков развития. При секвенциальных пороках риск повторения множественных аномалий развития полностью соответствует риску повторения изолированного локализованного порока.

Термины «порок развития», «деформация» и «деструкция» используются для описания нарушений пускового механизма морфогенеза последовательных пороков, если он неизвестен. Например, для симптомокомплекса при пороке Робена типичны множественные аномалии, каждая из которых обусловлена одним первичным пороком. К первичному дефекту при этом относится гипоплазия нижней челюсти (порок развития). Поскольку язык соответственно мал для ротовой полости, он западает (глоссоптоз), блокируя закрытие небных дужек и вызывая U-образное незаращение неба. Распознавание того, что все наблюдаемые дефекты обусловлены единственным локализованным нарушением морфогенеза (гипоплазия нижней челюсти), оказывает при консультировании помощь в расчете риска повторного заболевания на основании единичного первичного дефекта.

На рис. 6-27 представлен больной ребенок с батроцефалией, кривошеей, асимметрией лица и вывихом бедра, вальгусной аномалией обеих стоп. Каждый из этих структурных дефектов — результат компрессии развивающихся частей тела плода. Эти нарушения относятся к последствиям деформации в результате его ягодичного предлежания. Внутриматочное сдавление в данном случае произошло из-за больших размеров ребенка, родившегося в ягодичном предлежании, у низкорослой первородящей женщины. Риск повторения подобных нарушений невелик. Определение деформационной природы аномалии очень важно для прогнозирования. Все нарушения должны устраниться спонтанно или с помощью постуральной терапии.

На рис. 6-28 представлен ребенок с уродствами, обусловленными перетяжками амниотической полости. Все дефекты лица,

череп и конечностей вторичны по отношению к сжатию, вызванному запутыванием в многочисленных фиброзных нитях амниона, тянущихся от места вхождения в плаценту пупочного канатика до поверхности хориона или свободно плавающих в мешке хориона. Нити амниона, образуясь в результате разрушения нормально сформированной мембраны, вызывают вторичные дефекты с помощью одного механизма или более. Пороки развития формируются, если нити амниона влияют на нормально протекающее развитие плода. Например, нити амниона могут помешать процессу формирования лица, в результате чего не происходит зарращения губы. С другой стороны, разрушения могут быть следствием отрыва частей, развивавшихся до того нормально; амниотическая перетяжка может разрезать формирующуюся черепно-лицевую часть



Рис. 6-27. Деформации у ребенка, родившегося в ягодичном предлежании.

вдоль линий, не соответствующих местам нормального соединения частей лица. Деформации вследствие компрессии плода встречаются вторично по отношению к многоводию и/или фиксации части плода. Эти нарушения могут быть результатом разрыва и амниона, и хориона, приводящего к хроническому подтеканию амниотической жидкости. Ограниченные повреждения встречаются при иммобилизации плода или какой-то его части вследствие сжимающего действия амниотических перетяжек, что приводит к невозможности изменить направление, вдоль которого действуют потенциально деформирующие силы. Повторный риск зависит от повторного риска действия запускающего механизма, разрыва амниона. Еще не было выявлено семьи, в которой у здоровых родителей рождался более чем один ребенок с этим нарушением.

**Синдром множественных пороков развития.** К этой категории относятся больные, у которых выявляется одна аномалия развития или более с общей этиологией в двух системах или более. В отличие от синдрома Дауна, встречающегося с частотой 1 : 660, и синдрома ХХУ (1 : 500 мужчин) ни один из этих ком-



Рис. 6-28. Последствие разрыва амниотических перетяжек.

плексов не встречается чаще чем 1 на 3000 живорожденных.

Синдром множественных пороков развития может быть вызван хромосомными и генетическими нарушениями и действием тератогенов. Многие из них связаны с хромосомными аномалиями.

Нарушения, обусловленные одиночным мутантным геном (доминантный или Х-сцепленный тип наследования у мужчин) или парой мутантных генов (аутосомно-рецессивный тип), вызывают несколько распознаваемых пренатальных синдромов множественных пороков развития. При большинстве из них точный диагноз зависит от клинического

распознавания заболевания, так как в большинстве случаев лабораторных тестов, подтверждающих диагноз, не существует. Большую помощь может оказать семейный анамнез. Однако нередко синдромы генетически множественных пороков развития встречаются спорадически и поэтому представляют собой новые генные мутации. В таких ситуациях все члены семьи здоровы и диагноз полностью зависит от оценки фенотипа больного.

Нарушения, вызванные тератогенами, включают в себя синдромы множественных пороков развития, обусловленные специфическими инфекциями и фармакологическими и/или химическими веществами, с которыми плод вступает в контакт. Это единственная группа дисморфологических нарушений, которые могут быть предотвращены, особенно если беременная поставлена в известность о том, что лекарственные вещества, принимаемые ею, могут повредить ее ребенку. С другой стороны, беременной трудно избежать контакта со всеми инфекциями.

У родителей, у которых родились дети с множественными пороками развития, необходимо тщательно собрать анамнез лечения лекарственными веществами и воздействия на них химических веществ, особенно если неизвестна этиология заболевания. «Каталог тератогенных препаратов» Т. Н. Shepard представляет собой блестящее руководство по определению препарата, который воздействовал на беременную.

Для каждого инфекционного заболевания не существует специфического и просто распознаваемого дефекта пороков, однако при множественных пороках развития необходимо заподо-

зреть внутриутробную инфекцию. Ее следует заподозрить у любого больного ребенка с небольшими размерами тела, не соответствующими гестационному возрасту, т. е. с отставанием развития и микро- или гидроцефалией, нарушением зрения, хореоретинитом, катарактой и/или глаукомой, гепатоспленомегалией и тромбоцитопенией. Однако необходимо подчеркнуть, что внутриутробные инфекции отличаются широким спектром клинических проявлений: новорожденный может страдать множественными пороками развития, но последние могут впервые проявиться в виде трудностей при обучении в школьном возрасте.

Известны также синдромы множественных пороков развития, спорадически встречающиеся в здоровых семьях; этиология их неизвестна. Синдромы де Ланге, Вильямса, Прадера — Вилли и Рубинштейна — Тейби — чаще всего встречающиеся нарушения данной категории. Частота встречаемости каждого из них составляет 1 на 10 000. Несмотря на то что знаний об этиологии этих нарушений недостаточно, опыт наблюдения за больными детьми обеспечивает достаточной информацией, которая может быть крайне полезна для родителей в плане понимания поведения ребенка и преподавателей, планирующих адекватное расписание их занятий. Например, при синдроме де Ланге был выявлен специфический фенотип поведения; предупреждение родителей о том, что не соответствующее норме поведение ребенка в большей степени можно оценить как нормальное для этого синдрома; это может быть крайне полезным для снятия чувства вины и тревоги у родителей. Для синдрома Вильямса типичен физиологический профиль с задержкой восприятия и двигательного развития и нормальным вербальным развитием и общительностью. Знание слабых и сильных сторон поведения ребенка позволяет обучающему составить такой план занятий с ним, чтобы обеспечить максимальное развитие его способностей.

Наконец, встречаются определенные неслучайные сочетания пороков развития; в отношении их до сих пор отсутствует ясность, являются они последовательными пороками или отдельным синдромом. Их принято относить к ассоциациям нарушений. Одним из важных клинических примеров служит сочетание НВКА, что означает неслучайно встречающийся комплекс аномалий, включающий в себя дефекты развития позвоночника, атрезию ануса, трахеоэзофагальную фистулу с атрезией, недоразвитие лучевой кости, дефекты почек. Спектр нарушений включает в себя и одиночную пупочную артерию, аномалии сердца и наружных половых органов. Эти дефекты обычно сочетаются в любой комбинации двух признаков или более и чаще спорадически у членов здоровых семей.

Важно подчеркнуть, что конечная цель в оценке ребенка со структурными дефектами заключается в установлении полного точного диагноза. Если это сделано, то возможно обсудить с родителями вопрос о повторном риске, точный прогноз о развитии ребенка и соответствующий план помощи ему для развития его

потенциальных способностей. Если невозможно поставить полный диагноз, самое большое, чего можно ожидать, — это лучше понять природу и начало заболевания, что нередко может быть полезно для родителей и лиц, общающихся с детьми.

*Кеннет Лион Джонс (Kenneth Lyons Jones)*

### Список литературы

- Bennet F. C., Vanderveer B., Sells C. J.* The Williams elfin facies syndrome: A psychological profile. — *Clin. Res.*, 1970, 25: 170a.
- Dunn P. M.* Congenital postural deformities. — *Br. Med. Bull.*, 1976, 32: 71.
- Gorlin R. J., Cohen M. M., Jr., Pinburg J. J.* Syndromes of the Head and Neck. Ed. 2. — New York: McGraw-Hill, 1975.
- Higginbottom M. C., Jones K. L., Hall B. D. et al.* The amniotic band disruption complex: Timing of amniotic rupture and variable spectra of consequant defects. — *J. Pediatr.*, 1979, 95: 544.
- Johnson H. G., Ekman P., Friesen W. et al.* A behavioral phenotype in the deLange syndrome. — *Pediatr. Res.*, 1976, 10: 843.
- Kalter H., Warkany J.* Congenital malformation, etiologic factors and their role in prevention. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308—424.
- Kazazian H. H., Jr.* The nature of mutation. — *Hosp. Pract.*, Feb., 1985, p. 55.
- McKusick V. A.* Mendelian Inheritance in Man. Catalog of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X-linked Phenotypes. Ed. 5. — Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1978.
- Shepard T. H.* A Catalog of Teratogenic Agents. Ed. 3. — Baltimore: The John Hopkins University Press, 1986.
- Smith D. W.* Recognizable Patterns of Human Malformation. 3rd. ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1982.

## ВВЕДЕНИЕ

Многие заболевания обусловлены мутациями, изменяющими генетическую конституцию индивида, что приводит к нарушению нормального функционирования организма. Выявлено несколько сотен наследственных биохимических дефектов в организме человека, которые еще в начале века были названы Garrod врожденными нарушениями метаболизма, и исследователи продолжают идентифицировать все новые и новые заболевания из этой группы.

В настоящее время на основании данных современной биохимической генетики можно объяснить, каким образом генетическая информация транслируется при синтезе белков со специфическими метаболическими или структурными особенностями (см. главу 6). Наследуемые мутации могут приводить как к нарушению первичной структуры белка, так и к изменению количества синтезируемого специфического белка. В любом случае его функциональные характеристики, будь то фермент, рецептор, транспортный белок, мембранный насос или структурный элемент, могут быть относительно или значительно нарушены.

Если процесс, нарушенный врожденным дефектом метаболизма, имеет существенное значение для здоровья и если степень выраженности изменений достаточна для проявления патологических изменений, то могут появиться клинические признаки. Некоторые генетические изменения не сопровождаются клиническими проявлениями и лишь предопределяют полиморфизм, отличающий одного индивида от другого. Другие изменения могут проявляться лишь при определенных условиях, которые на протяжении всей жизни индивида, возможно, и не возникнут. Наконец, вероятны такие генетические нарушения, которые вызывают заболевание, выраженность которого колеблется от очень умеренных проявлений до состояний, приводящих к летальному исходу. В большинстве случаев врожденные нарушения обмена веществ с клиническими последствиями проявляются (или могут быть выявлены) в период новорожденности или вскоре после рождения ребенка. В настоящее время доступны скрининговые исследования и выявление многих из этих заболеваний внутриутробно (см. главу 8).

Настоящая глава посвящена первичным нарушениям обмена аминокислот, углеводов, липидов, пуринов и пиримидинов, гемовых пигментов, мукополисахаридов, а также многих других

Таблица 7-1. Некоторые клинические проявления, наиболее часто ассоциированные с врожденными нарушениями обмена веществ

Симптомы или признаки	Связанные заболевания
<p>Неврологические нарушения                      Метаболический ацидоз с кетозом                      Неукротимая рвота</p>	<p>Практически все заболевания                      См. табл. 7-2                      Изовалериановая ацидемия, нарушение цикла мочевины или дефекты аминокислот, метилмалоновая или пропионовая ацидемия, фенилкетонурия, валинемия, <math>\alpha</math>-метилацетоуксусная ацидемия, надпочечниковая или карнитиновая недостаточность, множественная недостаточность ацил-CoA-дегидрогеназы</p>
<p>Заболевания печени</p>	<p>Тирозинемия, болезни накопления гликогена, галактоземия, болезнь Вильсона, наследственная непереносимость фруктозы, дефицит <math>\alpha_1</math>-антитрипсина, кистозный фиброз, гемохроматоз, липидозы</p>
<p>Смешанные состояния                      Клинические признаки: подвывих хрусталика, камни в почках, тромбоз, глухота, микроцефалия, катаракты, гематурия, аутоагрессия, патологический запах (см. табл. 7-3) или цвет мочи, грубые черты лица, персистирующая экзема, аномальное оволосение                      Лабораторные данные: остеопороз, рахит, гипогликемия, необъяснимая желтуха, рентгенологические изменения в костях, повышение анионного провала, кетоацидоз, нарушение функции печени</p>	

ферментов и белков, представляющих интерес для клиники; при этом уделяется внимание диагностическим подходам. Обсуждение гемоглобинопатий и нарушений механизмов коагуляции, дефектов клеточного транспорта, нарушений синтеза гормонов и иммуноглобулинов представлено в соответствующих главах.

У ребенка с врожденными нарушениями обмена веществ может определяться один признак или более из возможного большого набора признаков и симптомов (табл. 7-1). К числу этих симптомов могут быть отнесены метаболический ацидоз (табл. 7-2), отставание развития, его нарушения, повышенный уровень определенных метаболитов в крови или моче, например аминокислот или аммиака, особый запах (табл. 7-3) или физические изменения, такие как гепатомегалия. Диагностика облегчается, если неонатальный период жизни ребенка анализируется отдельно от его последующей жизни.

Таблица 7-2. Врожденные нарушения обмена веществ, которые могут сопровождаться метаболическим ацидозом как ведущим симптомом

Заболевание	Основные метаболиты (кислоты)
<b>АМИНОАЦИДОПАТИИ</b>	
Болезнь кленового сиропа	$\alpha$ -Кетоизокапроновая, $\alpha$ -кето- $\beta$ -метилвалериановая, $\alpha$ -кетоизовалериановая, индолуксусная, кетоны*
Изовалериановая ацидемия	Изовалериановая, N-изовалерилглицин, $\beta$ -гидроксиизовалериановая, кетоны*
3-Метилкротонилглицинурия	3-Метилкротонилглицин, $\beta$ -гидроксиизовалериановая, 2-оксоглутаровая, кетоны*
3-Гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия	3-Гидроксиизовалериановая, 3-метилглутаровая, 3-метилглутаконитовая, 3-гидрокси-3-метилглутаровая
$\alpha$ -Метилацетоуксусная ацидурия	$\alpha$ -Метил- $\beta$ -гидроксиасмаляная, $\alpha$ -метилацетоуксусная, кетоны*
Пропионовая ацидемия	Пропионовая, пропионилглицин, $\beta$ -гидроксипропионат, метилуксусная, кетоны*
Метилмалоновая ацидемия	Метилмалоновая, кетоны*
Пироглутаминовая ацидемия	Пироглутаминовая (5-оксипролин)
$\alpha$ -Кетоадипиновая ацидурия	$\alpha$ -Кетоадипиновая, $\alpha$ -гидроксиадипиновая, $\alpha$ -аминоадипиновая, $\alpha$ -метиласмаляная
Глутаровая ацидемия	Глутаровая, молочная, изомасляная, изовалериановая, $\alpha$ -метиласмаляная
Множественная недостаточность карбоксилаз	$\alpha$ - и $\beta$ -Гидроксиасмаляная, 3-гидроксиизовалериановая, пропионовая, 3-метилкротонилглицин, молочнокислые кетоны*
Хокинсурия	4-Гидроксициклогексилуксусная, хокинсин
<b>ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДЕМИИ</b>	
Множественная недостаточность ацил-СоА-дегидрогеназ (глутаровая ацидемия II типа)	2-Этилмалоновая, адипиновая, глутаровая, C8- и C10-дикарбоновые, $\omega$ -гидрокси-кислоты, глутаровый гексанойлглицин, кетоны*
Этилмалоновая ацидурия $\gamma$ -Гидроксиасмаляная ацидурия	2-Этилмалоновая, адипиновая $\gamma$ -Гидроксиасмаляная
<b>НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ</b>	
Сахарный диабет	Молочная, кетоны*
Дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы	Молочная, пировиноградная, кетоны*
Дефицит сукцинил-СоА-трансферазы	Кетоны*

Заболевание	Основные метаболиты (кислоты)
Болезнь накопления гликогена, I тип	Молочная, пировиноградная, кетоны*
Дефицит пируваткарбоксилазы	Молочная, пировиноградная
Дефицит пируватдегидрогеназного комплекса	Молочная, пировиноградная

Примечания. Диагностика заболеваний, указанных в перечне аминокацидопатий, основана на выявлении соответствующего метаболита в моче при использовании различной техники, такой как колонная или газовая хроматография, хроматография в жидкости при высоком давлении или исследование ферментной активности в культуре кожных фибробластов. При нарушениях углеводного обмена исследование фибробластов может выявить лишь дефицит сукцинил-CoA-трансферазы. Дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы может быть идентифицирован в лейкоцитах. Болезнь накопления гликогена I типа и дефект пируваткарбоксилазы диагностируют при исследовании биоптата печени. Кроме того, ацидоз встречается у больных с острой тирозинемией, а также с оксалозом и почечным канальцевым ацидозом, у которых персистирующий ацидоз связан, главным образом, с почечным дефектом, а не с прямым влиянием нарушения метаболизма.

\* Звездочки означают ацетоуксусную и гидроксимасляную кислоты.

Таблица 7-3. Врожденные нарушения обмена аминокислот, сопровождающиеся патологическим запахом мочи

Врожденные нарушения метаболизма	Запах мочи
Глутаровая ацидемия (тип II) Фенилкетонурия Болезнь кленового сиропа Изовалериановая ацидемия $\beta$ -Метилкротонилглицинурия Мальабсорбция метионина Триметиламинурия Тирозинемия Болезнь хмелесушилки Хокинсурия	Запах потных ног Мышиный или затхлый запах Запах кленового сиропа Запах потных ног Запах кошачьей мочи Капустный запах Запах гниющей рыбы Прогорклый рыбный или капустный Запах хмеля Запах плавательного бассейна

**Неонатальный период.** Врожденные нарушения обмена веществ, вызывающие клинические проявления в неонатальном периоде, обычно достаточно выражены, часто приводят к летальному исходу при отсутствии адекватной терапии. Клинические проявления обычно неспецифичны и сходны с таковыми у детей с генерализованными инфекциями. Врожденное нарушение метаболизма следует иметь в виду при проведении дифференциальной диагностики у новорожденного с тяжело протекающим заболеванием, поэтому при высокой вероятности этого состояния необходимо провести специальные методы исследования (рис. 7-1).

Новорожденные с нарушениями обмена веществ сразу после рождения обычно выглядят здоровыми, однако признаки пато-

Первоначальные данные  
включают один признак или более:

- а) нарушение питания
- б) рвота
- в) летаргия
- г) судороги
- д) кома

отсутствие реакции на  
внутривенное введение  
глюкозы или кальция

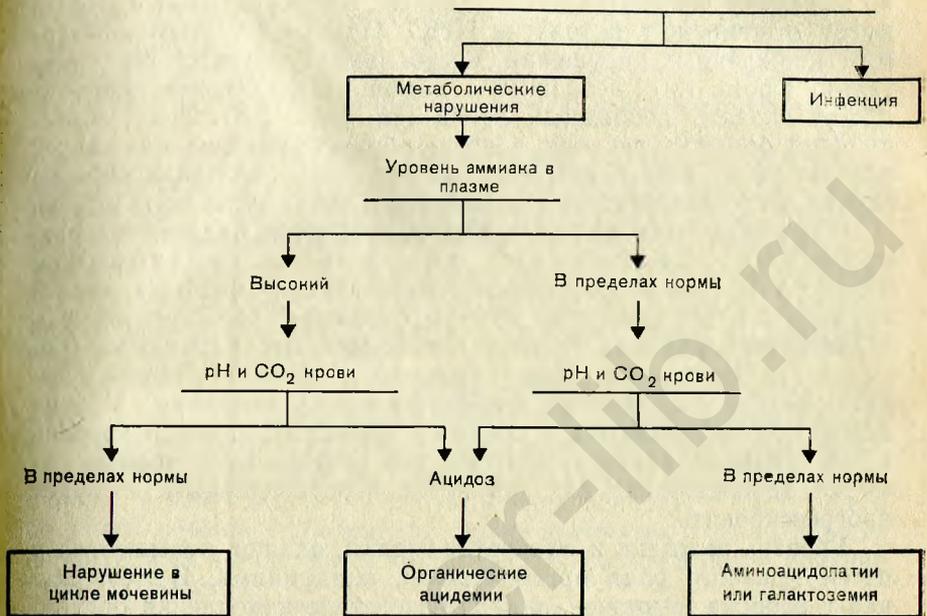


Рис. 7-1. Клинический подход к обследованию новорожденного с предполагаемым нарушением метаболизма.

Схема помогает выявлять некоторые метаболические нарушения у детей в период новорожденности. За некоторыми исключениями она бывает приемлема в большинстве случаев.

логии, такие как летаргия, затруднения при кормлении, судороги, рвота могут появиться у них уже через несколько часов. Анамнестические данные о клинических нарушениях у первоначально здорового новорожденного должны настаивать в плане врожденного нарушения метаболизма. Такое клиническое течение контрастирует с течением большинства остальных генетических заболеваний или перинатальных повреждений, сопровождающихся патологическими изменениями с самого момента рождения. В то же время сильная рвота может вызвать подозрение на пилоростеноз, который обычно отсутствует, хотя иногда и встречается у этих детей. Летаргия, нарушения при кормлении, судороги и кома могут быть также у детей с гипогликемией (см. главу 8) или гипокальциемией (см. главу 5). Реакция на внутривенное введение глюкозы или кальция дает обычно основания для установления диагноза. Поскольку

ку большинство врожденных нарушений метаболизма наследуется по аутосомно-рецессивному типу, следует учитывать анамнестические данные о близкородственных браках и/или случаях смерти в неонатальном периоде в семье, что должно увеличить настороженность врача. При физикальном обследовании обычно выявляют неспецифические данные, большинство из которых имеет отношение к патологии ЦНС. Однако к частым симптомам врожденных нарушений метаболизма относится гепатомегалия. Кроме того, неоценимую помощь в постановке диагноза может оказать необычный запах (см. табл. 7-3). Врач, обследующий больного ребенка, должен обратить внимание на запах, исходящий от него и его экскрементов: при болезни кленового сиропа легко распознается характерный запах от их мочи и тела.

Для постановки диагноза обычно требуется применение разнообразных специальных методов лабораторного исследования. Определение концентрации аммиака, гидрокарбоната и рН сыворотки обычно оказывает большую помощь в дифференцировании причин метаболических нарушений (см. рис. 7-1). Повышение уровня аммиака в сыворотке обычно бывает связано с дефектами ферментов цикла мочевины. У этих детей обычно остаются в пределах нормы рН крови и уровень в ней гидрокарбонатов, поэтому без определения уровня аммиака заболевание у них останется нераспознанным и будет прогрессировать.

Уровень аммиака в сыворотке может, однако, повышаться у детей с разного рода органическими ацидемиями. В этом случае у ребенка выражен ацидоз вследствие накопления органических кислот в жидких средах организма.

В том случае, если уровень аммиака в крови, рН и уровень гидрокарбонатов находятся в пределах нормы, следует иметь в виду возможность таких аминокислотопатий, как гиперглицинемия и галактоземия; у детей с галактоземией могут быть признаки катаракты, гепатомегалии, асцита и желтухи.

Большинство врожденных нарушений метаболизма, проявляющихся в неонатальном периоде, приводят к летальному исходу, если не проводится немедленная специфическая терапия. Целенаправленная диагностика, даже у ребенка с заболеванием, которое, казалось бы, должно неизбежно закончиться летально, имеет большое значение с точки зрения генетического консультирования членов семьи. Вот почему необходимо предпринять все возможные попытки для прижизненного установления диагноза у ребенка; посмертное исследование обычно оказывается малоэффективным.

**Дети в постнеонатальном периоде.** В большинстве случаев врожденные нарушения метаболизма, проявляющиеся в первые дни жизни, представляют собой более умеренно выраженные формы с более острым началом. Они могут остаться нераспознанными в период новорожденности, и диагноз может быть поставлен только через несколько месяцев и даже лет. Ранние кли-

нические проявления обычно неспецифичны и могут быть отнесены к перинатальной патологии.

Клинические проявления, такие как отставание психического и двигательного развития, судороги, относятся к наиболее постоянным находкам у некоторых детей из этой группы. Течение заболевания бывает эпизодическим или интермиттирующим с приступами острых проявлений, разделенных периодами кажущегося благополучия. Эпизоды заболевания обычно провоцируются стрессом или неспецифическим повреждающим фактором, таким как инфекция. Ребенок может умереть во время одного из этих приступов. Врожденное нарушение обмена веществ должно рассматриваться как возможное состояние у любого ребенка с одним из указанных клинических проявлений или более: 1) необъяснимое отставание умственного, двигательного развития, судороги; 2) необычный запах, в частности во время острого заболевания; 3) интермиттирующие эпизоды необъяснимой рвоты, ацидоза, нарушений психики, кома; 4) гепатомегалия; 5) почечные камни.

Врожденные нарушения обмена веществ того или иного типа наследования передаются в соответствии с этим типом. В связи с этим хотя симптоматика у сиблингов может варьировать, обычно если один ребенок в семье страдает болезнью кленового сиропа, проявляющейся в неонатальном периоде, у следующего больного ребенка заболевание также проявится в неонатальном периоде, а не в виде интермиттирующей формы в более поздние периоды детства.

*Ирей Резвани, Виктор Г. Ауэрбах  
(Iraj Rezvani, Victor H. Auerbach)*

## **НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ**

### **ФЕНИЛАЛАНИН**

Фенилаланин относится к незаменимым аминокислотам. Поступающий с продуктами питания и не используемый для синтеза белка, в норме он распадается по тирозиновому пути (см. рис. 7-2). Дефицит фермента фенилаланин-гидроксилазы или его кофактора тетрагидробиоптерина приводит к накоплению фенилаланина в жидких средах организма. Существует несколько клинически и биохимически различных форм гипераланинемии.

**Классическая фенилкетонурия.** Эта форма нарушения обусловлена полным или почти полным отсутствием фенилаланин-гидроксилазы. Избыток фенилаланина трансаминируется до фенилпировиноградной кислоты или декарбоксилируется до фенилэтиламина. Эти и последующие метаболиты наряду с избытком фенилаланина нарушают процессы метаболизма и вызывают повреждение головного мозга.

Клинические проявления. Ребенок с фенилкетонурией выглядит при рождении здоровым. Отставание психиче-

ского развития может происходить постепенно и стать очевидным лишь через несколько месяцев. Было установлено, что нелеченный ребенок теряет около 50 баллов IQ к концу первого года жизни. Отставание психического развития обычно довольно выражено, и большинство детей нуждаются в социальной помощи. Ранним симптомом заболевания может стать рвота, иногда настолько сильная, что ее ошибочно расценивают как проявление пилоростеноза. В более старшем возрасте нелеченные дети становятся гиперактивными, осуществляют бесцельные движения, ритмически покачивания, у них определяется атетоз.

При физикальном исследовании обращает на себя внимание то, что ребенок выглядит более белокурым, чем его здоровые сиблинги: у него светлая кожа и голубые глаза. У некоторых больных появляется себорейная или экзематозная кожная сыпь, обычно умеренно выраженная и исчезающая по мере роста ребенка. От них исходит необычный запах фенилуксусной кислоты, который характеризуют как заплесневелый, мышиный или волчий. Не встречается характерных неврологических изменений, однако у большинства детей определяют гипертонус и повышение глубоких сухожильных рефлексов. Около  $\frac{1}{4}$  детей страдают судорогами и более чем у 50% появляются изменения на ЭЭГ. Часто у нелеченных детей определяют микроцефалию, выступающую верхнюю челюсть с широко расставленными зубами, гипоплазией эмали, отставание роста. Клинические проявления классической фенилкетонурии (ФКУ) редко встречаются в странах, в которых эффективно действует программа неонатального скрининга на это заболевание.

**Диагноз.** Дети с ФКУ на момент рождения выглядят клинически здоровыми, и тесты на содержание в моче фенилпириновинной кислоты могут быть отрицательными в течение нескольких дней жизни. Следовательно, диагноз зависит от определения уровня фенилаланина в крови. Метод бактериального ингибирования Гатри широко используется в периоде новорожденности для скрининга ФКУ. Для проведения этого теста требуется несколько капель капиллярной крови, которую помещают на фильтровальную бумагу и отправляют в лабораторию для исследования. Уровень фенилаланина в крови у больного ребенка может уже через 4 ч после рождения достигнуть уровня, достаточного для того, чтобы результаты теста Гатри были положительными, даже если ребенок получает безбелковое питание. Однако рекомендуется брать кровь по прошествии 3 сут и желательно после того, как ребенок получит с пищей белок, чтобы уменьшить возможность получения ложноотрицательных результатов. Если результаты теста указывают на высокий уровень в крови фенилаланина, следует определить концентрацию фенилаланина и тирозина в плазме. Критериями диагностики классической ФКУ служат: 1) уровень фенилаланина в плазме выше 200 мг/л; 2) нормальный уровень в плазме тирозина; 3) повышенный уровень в моче метаболитов фенилаланина (фенилпи-

ровиноградная и О-гидроксифенилуксусная кислоты); 4) сниженная толерантность к полученному внутрь фенилаланину; 5) нормальная концентрация кофактора тетрагидробиоптерина.

**Лечение.** Цель лечения состоит в уменьшении содержания фенилаланина и его метаболитов в жидкостях тела с тем, чтобы предотвратить или минимизировать повреждение головного мозга. Она может быть достигнута с помощью диеты с небольшим количеством фенилаланина (подобные смеси для детского питания в настоящее время коммерчески доступны)<sup>1</sup>. При содержании ребенка на диете с низким содержанием фенилаланина требуются тщательный контроль за его вскармливанием и частое мониторное определение уровня фенилаланина в сыворотке. Оптимальным уровнем, которого следует достичь, считают 20—90 мг/л. Поскольку фенилаланин не синтезируется в организме, «чрезмерное лечение», особенно интенсивно растущего ребенка, может привести к дефициту аминокислоты, что может проявиться сонливостью, анорексией, анемией, сыпью, диареей и даже может наступить смерть; более того, при такой ситуации тирозин становится эссенциальной аминокислотой, что требует контроля за его адекватным поступлением. Диетотерапия должна быть начата сразу же после установления диагноза.

Мнения о необходимой продолжительности диетотерапии противоречивы. Несмотря на то что строгий контроль за диетой может быть ослаблен после достижения ребенком возраста 6 лет, некоторые ограничения в ней фенилаланина должно продолжаться в течение неопределенно длительного времени. Диетотерапия почти неизбежно сопровождается проблемами эмоционального характера. Поддержание адекватного контроля за диетой без сопутствующих психологических проблем достигается с большим трудом, поэтому родители и дети нуждаются в постоянном внимании и опытной поддержке и руководстве.

**Беременность у женщин с ФКУ.** Беременные, страдающие ФКУ и не соблюдающие диеты, относятся к группе повышенного риска спонтанных абортов по сравнению с общей популяцией. Дети, рожденные этими женщинами, часто отличаются умственной отсталостью, у них может выявляться микроцефалия и/или врожденная патология сердца. Эти осложнения, как полагают, связаны с высоким уровнем фенилаланина в крови. Женщины, страдающие ФКУ, должны придерживаться диеты с низким содержанием фенилаланина до зачатия и предпринимать всяческие усилия, чтобы уровень фенилаланина в крови был ниже 100 мг/л в течение всего периода беременности.

**Фенилкетонурия вследствие дефицита кофактора тетрагидробиоптерина (ВН<sub>4</sub>).** Примерно у 2% детей с гиперфенилаланинемией дефект заключается в одном из ферментов, необходимых

<sup>1</sup> Диетолечение с использованием подобных смесей, заменителей молока, см. в "Phenylketonuria" — Low Phenylalanine Dietary Management with Lofenalanac, a pamphlet available from Mead Johnson Laboratories, Evansville, Indiana 47721.

для образования  $\text{ВН}_4$ . У них выявляются неврологические нарушения, несмотря на адекватный контроль за уровнем фенилаланина в сыворотке, так как  $\text{ВН}_4$  также служит кофактором гидроксилаз тирозина и триптофана, необходимых для биосинтеза нейротрансмиттеров дофамина и серотонина.  $\text{ВН}_4$  синтезируется из гуанозинтрифосфата, и известны по меньшей мере три ферментных дефекта, ведущие к его дефициту (см. рис. 7-2). Примерно у половины этих больных выявляют дефицит дигидробиптеринсинтетазы, а у другой половины — дефицит дигидроптеридинредуктазы. Сообщалось лишь о двух больных с дефицитом гуанозинтрифосфатциклогидроксилазы.

Клинические проявления. Большинство детей практически невозможно отличить от больных классической формой ФКУ на протяжении первых нескольких месяцев жизни. Неврологическая патология развивается, несмотря на адекватную диетотерапию.

Диагноз. Дефицит  $\text{ВН}_4$  и дефект ответственных за его синтез ферментов может быть установлен при: 1) определении содержания неоптерина и биоптерина в жидкостях организма (моча, плазма, спинномозговая жидкость); при дефиците биоптеринсинтетазы можно выявить значительное повышение уровня неоптерина и сопутствующее снижение уровня биоптерина (соотношение неоптерин/биоптерин увеличивается); у детей с дефицитом редуктазы соотношение неоптерин/биоптерин низкое; 2) проведении нагрузочного теста с  $\text{ВН}_4$ : доза  $\text{ВН}_4$  7—10 мг/кг, принятая внутрь, нормализует уровень фенилаланина в плазме в течение 4—6 ч; 3) проведении ферментных исследований: активность дигидроптеридинредуктазы может быть исследована во многих тканях, таких как печень, лейкоциты, эритроциты, культура фибробластов. Активность дигидробиптеринсинтетазы может быть исследована в печени, почках и, возможно, в эритроцитах. ГТФ-циклогидролаза может быть исследована в печени и в фитогемаглютининстимулированных лимфоцитах.

Лечение. Эффективность длительной терапии не изучена. Лечение заключается, во-первых, в соблюдении диеты с низким содержанием фенилаланина. Несмотря на то что ограничение приема фенилаланина не предотвращает неврологических изменений, подобная диета в комплексе с другими терапевтическими мероприятиями рекомендуется по меньшей мере на протяжении первых 2 лет жизни. Высокий уровень фенилаланина ингибирует синтез нейротрансмиттеров.

Во-вторых, назначение L-дофы и 5-гидрокситриптофана, как полагают, наиболее эффективно и может предотвратить развитие неврологических нарушений, если лечение начато на самых ранних этапах. Всем больным с ФКУ и гиперфенилаланинемией следует проводить тест на дефицит  $\text{ВН}_4$ . Лечение, начатое в возрасте после 6 мес, хотя и приводит к некоторому улучшению состояния, не обеспечивает обратного развития нарушений функции нервной системы.

В-третьих, проводится заместительная терапия ВН<sub>4</sub>. Прием внутрь ежедневно небольших доз кофактора нормализует уровень фенилаланина в сыворотке. Лишь большие дозы препарата (20—40 мг/кг в сутки) могут способствовать его проникновению через гематоэнцефалический барьер, в противном случае неврологические нарушения могут продолжать прогрессировать.

**Постоянная гиперфенилаланинемия.** Это состояние идентифицируется у детей с гиперфенилаланинемией, когда уровень фенилаланина в крови слегка повышен (150—200 мг/л) и недостаточен для экскреции фенилпировиноградной кислоты. Как и при классической ФКУ, предполагают, что у ребенка в этом случае имеется дефицит фермента фенилаланингидроксилазы, но с некоторой остаточной активностью фермента; эта активность при измерении составляла 1—35% от нормы, в то время как при классической ФКУ она вообще не определялась. Больные этой формой были выявлены в процессе неонатального скрининга. При этом у детей отсутствуют симптомы и они могут нормально развиваться без специфической диетотерапии. Однако у них следует определить активность кофактора тетрагидробиоптерина и при его дефиците проводить соответствующее лечение (см. выше).

У детей, у которых концентрация фенилаланина в сыворотке составляет 100—200 мг/л при нормальном уровне тирозина и отсутствии признаков ФКУ, достаточно уменьшить количество пищевого белка для контроля за уровнем сывороточного фенилаланина; если эта мера неэффективна, показано ограничение его поступления в организм. За всеми детьми, получающими диету без ограничения фенилаланина, требуется систематическое мониторинговое наблюдение с повторными анализами мочи и крови и с оценкой развития для подтверждения безопасности продолжающегося частичного лечения или его отсутствия. Можно считать оправданным проведение периодических провокационных тестов с назначением естественного белка с целью выявления необходимости дальнейших ограничений в диете.

**Преходящая гиперфенилаланинемия.** Умеренное повышение уровня фенилаланина отмечается при преходящей тирозинемии новорожденных. После того как у ребенка созревает система окисления тирозина, повышенные уровни тирозина и фенилаланина нормализуются.

Отсутствие или отставание созревания фенилаланинтрансаминазы может также приводить к фенилаланинемии, если ребенок получает молоко, богатое белком. В этом случае у него не может выработаться большое количество фенилпировиноградной кислоты, даже если уровень фенилаланина в крови достигает 300 мг/л; уровень в крови фенилаланина нормализуется, если ребенок получает молочные продукты, содержащие белок в том же количестве, что и женское молоко.

**Генетика и частота.** Все дефекты, вызывающие персистирующую гиперфенилаланинанию и ФКУ, наследуются по аутосомно-

рецессивному типу. Частота заболевания составляет 1:10 000—1:20 000 живорожденных детей, причем классическая форма ФКУ наиболее распространена, а ГТФ-циклогидролазная форма встречается очень редко. Пренатальный диагноз и выявление носителей возможны при использовании специальных генетических зондов и биопсии ворсин хориона.

**Метилминдальная ацидурия.** Атаксия, судороги, умственная отсталость могут быть связаны с экскрецией большого количества метилминдальной кислоты. Этот продукт образуется в результате дальнейшего окисления фенилэтиламина, продукта декарбоксилирования фенилаланина. Симптоматика проявляется при высоком потреблении белка с пищей и исчезает при ограничении пищевого белка до 0,5 г/кг в сутки.

**Парагидроксифенилуксусная ацидурия.** Дети с отставанием роста, у которых также может выявляться кардиомегалия, гепатомегалия, гипотензия, анемия, как было показано, могут экскретировать повышенное количество *p*-гидроксифенилацетата. На экскрецию последнего непосредственно влияет употребление фенилаланина, но не влияет употребление в пищу тирозина. У этих больных не экскретируется значимого количества гиппурата, образующегося при употреблении в пищу бензоата. Предполагают, что в основе заболевания лежит дефект превращения фенилуксусной кислоты в бензойную, а затем в гиппуровую (см. рис. 7-2).

## ТИРОЗИН

Тирозин, получаемый из пищевого белка и синтезируемый эндогенно из фенилаланина, используется организмом для синтеза белка и служит предшественником дофамина, норадреналина, адреналина, меланина и тироксина. Избыток тирозина распадается до оксида углерода и воды (рис. 7-2). По меньшей мере известны две отчетливые клинические формы заболевания, ассоциированного с постоянно высокой концентрацией в плазме тирозина, но только при II типе тирозинемии проявляются признаки и симптомы, свидетельствующие о высоком уровне тирозина в биологических жидкостях организма. При наследственной тирозинемии I типа причинная связь с повышенным уровнем тирозина остается неясной. Встречаются также больные с разнообразными клиническими проявлениями и тирозинемией, не «укладывающиеся» в какую-либо специфическую категорию, кроме того, известна и преходящая форма тирозинемии у новорожденных.

**Тирозинемия I типа (тирозинос, наследственная тирозинемия, гепаторенальная тирозинемия).** При этом состоянии умеренное повышение уровня тирозина в сыворотке связано с выраженным вовлечением в процесс печени, почек, ЦНС. Представления о патогенезе этого состояния противоречивы. Несмотря на то что при нем были выявлены дефекты ферментов оксидазы *p*-гидро-



ксифенилпировиноградной кислоты и фумарилацетоацетатгидролазы, остается неясным, относятся эти нарушения к причине заболевания или следствию повреждения печени. Еще до того как в крови обнаруживается выраженное повышение уровня тирозина, в сыворотке пуповинной крови ребенка можно выявить значительное повышение уровня альфа-фетопротеина, что указывает на внутриутробное поражение печени до развития тирозинемии и других клинических проявлений заболевания.

**Клинические проявления.** Различают две формы заболевания: неонатальную, или острую, к которой относится большинство описанных случаев, и хроническую, или позднюю, форму. Встречаются также промежуточные формы.

У детей с острой формой симптомы заболевания проявляются в течение первых 6 мес жизни. К числу ранних проявлений относятся отставание развития, пониженное питание, возбудимость, рвота, диарея и лихорадочное состояние. Часты и такие симптомы, как гепатомегалия, желтуха, гипогликемия и тенденция к кровоточивости в виде мелены, гематурии и экхимозов. Исходящий от некоторых детей запах капусты обусловлен метаболитами метионина. Смерть от печеночной недостаточности обычно наступает в возрасте до 2 лет.

При хронической форме клинические проявления до конца 1-го года жизни могут отсутствовать. Нарушения питания, отставание развития, прогрессирующий цирроз, дисфункция почечных канальцев (синдром Фанкони) и D-резистентный рахит характерны для этой формы заболевания. Смерть обычно наступает в течение первых 10 лет от печеночной недостаточности или гепатомы.

Тирозинемия I типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Большинство больных франко-канадского происхождения.

**Лабораторные данные.** Они включают в себя нормодитарную анемию и выраженное повышение уровня в сыворотке билирубина (как конъюгированного, так и неконъюгированного) трансаминаз (АлАТ и АсАТ), альфа-фетопротеина. Умеренно повышен уровень в плазме тирозина и других аминокислот, особенно метионина. Отмечается генерализованная аминокацидурия. Диагностическое значение имеет обнаружение в сыворотке и в моче сукцинилацетоацетата и сукцилацетона (см. рис. 7-2). Данные гистологического исследования печени обычно свидетельствуют о неспецифическом циррозе. Часто выявляется гиперплазия клеток островкового аппарата поджелудочной железы.

**Лечение.** У большинства больных диета с небольшим содержанием тирозина, фенилаланина и метионина не меняет клинического течения заболевания. Тем не менее с учетом положительного эффекта у некоторых больных эта диета показана при данном типе тирозинемии. Обещающим является использование трансплантации печени при развившейся гепатоме.

**Тирозинемия II типа (синдром Ричнера — Хангарта, глазко-кожная тирозинемия).** Это редкое аутосомно-рецессивное забо-

левание приводит к умственной отсталости, ладонному и подошвенному точечному гиперкератозу и герпетиформным язвам роговицы. Роговица обычно повреждается в течение первых нескольких месяцев жизни, и, как полагают, это связано с отложением тирозина; в дальнейшем могут развиваться поражения кожи. Отставание умственного развития обычно незначительное или умеренное и может быть связано с самоповреждением.

Выражены гипертирозинемия (200—500 мг/л) и тирозинурия, что связано с дефицитом цитозоловой фракции печеночной тирозинаминотрансферазы (тирозинтрансаминаза). В противоположность тирозинемии I типа при II типе не нарушается функция печени и почек, в пределах нормы остаются концентрации в сыворотке остальных аминокислот.

Лечение с использованием диеты с низким содержанием тирозина и фенилаланина не только способствовало коррекции химической аномалии, но и приводило к быстрому заживлению пораженной кожи и глаз. Умственная отсталость может быть предотвращена ранним началом ограничения приема внутрь.

**Преходящая тирозинемия новорожденных.** У 0,5—10% новорожденных детей уровень сывороточного тирозина может достигать 600 мг/л в течение первых 2 нед жизни. Большинство детей в этом случае рождаются недоношенными и находятся на диете, обогащенной белками. Летаргия, нарушение питания, сниженная двигательная активность отмечаются у части детей, но у большинства отсутствуют клинические симптомы, и внимание привлекает высокий уровень фенилаланина, что обуславливает положительный тест Гатри на ФКУ. Тирозинемия обычно нивелируется спонтанно в течение первого месяца жизни. Предполагается, что это состояние связано с отставанием созревания оксидазы *p*-гидроксифенилпировиноградной кислоты и часто корригируется после приема витамина С. Поскольку он необходим для оптимального функционирования оксидазы, неудивительно, что тирозинемия встречается при скорбуте. Умеренная недостаточность интеллекта описана у некоторых доношенных детей с этой патологией.

**Другие варианты тирозинемии.** Встречаются больные с тирозинемией, которые не «укладываются» ни в одну из указанных категорий. Например, первый случай тирозинемии был зафиксирован у 49-летнего мужчины с *myasthenia gravis*, у которого экскретировалось более 1 г/сут *p*-гидроксифенилпировиноградной кислоты, как и других продуктов окисления тирозина. В то время не представлялось возможным измерить уровень в плазме тирозина, поэтому уровень ферментного блока остается спорным вопросом, хотя нагрузка тирозином у больного и исследование метаболитов в моче помогло установить, что дигидроксифенилаланин синтезируется из тирозина. В дальнейшем встретился очень похожий больной, у которого активность оксидазы *p*-гидроксифенилпировиноградной кислоты составляла 5% от нормы. У него отмечались отставание психического развития

и судороги, концентрация тирозина в плазме составляла 116 мг/л. По меньшей мере известно еще о четырех больных с тирозинемией и умственной отсталостью, у которых не была установлена причина повышения в плазме уровня тирозина и его метаболитов.

**Хокинсурия.** Эта форма тирозилурии (названная по фамилии членов семьи с этим заболеванием) наследуется по аутосомно-доминантному типу. Все больные, как полагают, были гетерозиготны по этому заболеванию. У взрослых симптомы отсутствовали, но у детей отмечались выраженный метаболический ацидоз, кетоз, отставание роста и переходящая тирозинемия. Нарушения корригировались при соблюдении диеты (низкое содержание фенилаланина и тирозина), клинические проявления у них спонтанно разрешились примерно к концу 1-го года жизни. Отсутствовали умственная отсталость и патология печени.

У детей и взрослых с этой патологией экскретируются *p*-гидроксифенилпировиноградная и *p*-гидроксифенилуксусная, как и две крайне необычные органические кислоты в моче, а именно 4-гидроксициклогексилуксусная (4-ГЦУК) и (2-*L*-цистеин-*S*-ил-1-4, дигидроксициклогекс-5-ен-1-ил)-уксусная кислота (хокинсин) (см. рис. 7-2). Оба продукта образуются из тирозина и, как полагают, относятся к неестественным продуктам частичной блокады фермента оксидазы *p*-гидроксифенилпировиноградной кислоты, нормальным метаболитом которой служит гомогентизиновая кислота.

Активность оксидазы *p*-гидроксифенилпировиноградной кислоты, как полагают, отсутствует или тотально угнетена при некоторых описанных формах тирозинемии, однако при хокинсурии допускается, что весь продуцируемый фермент способен связываться с *p*-гидроксифенилпировиноградной кислотой, но лишь нормальная его половина способна осуществлять окислительное декарбоксилирование до уровня гомогентизиновой кислоты. Измененная половина фермента образует комплекс с субстратом, при этом образуется промежуточный эпоксидный продукт, немедленно высвобождающийся из связи с ферментом до того, как боковые цепи сместятся с образованием гомогентизиновой кислоты. Эпоксид затем либо восстанавливается до 4-ГЦУК, либо частично редуцируется и соединяется с цистеином, образуя хокинсин. Не следует ожидать появления этих патологических продуктов как у гомозигот, так и у гетерозигот с аномальной оксидазы *p*-гидроксифенилпировиноградной кислоты. Хокинсурия — еще один пример пользы изучения на природных ошибках тонкостей биохимических путей, недоступных исследованию у здоровых индивидов.

**Альбинизм.** Этот метаболический дефект, один из старейших, описанных у человека, упоминается в Библии. Существуют по меньшей мере три основных генетических формы: генерализованный альбинизм (известный также как глазокожный альбинизм), наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, частичный

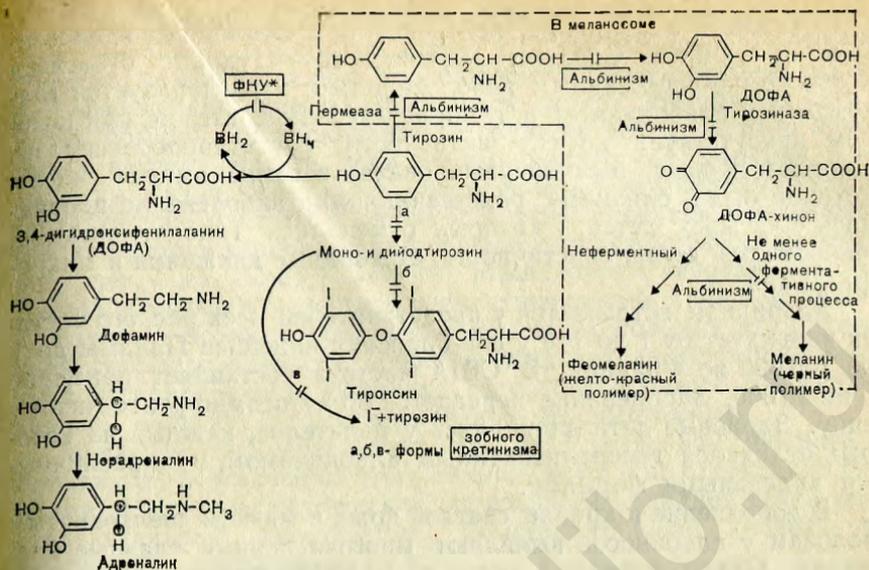


Рис. 7-3. Другие пути метаболизма тирозина.

альбинизм, наследуемый по доминантному типу, и альбинизм, ограниченный глазами и наследуемый по сцепленному с полом типу.

**Глазокожный альбинизм.** Генерализованный альбинизм представляет собой дефект образования пигмента меланина. Существуют по меньшей мере шесть его вариантов. При наиболее частой форме отсутствует активность тирозиназы. При втором типе тирозиназа локализуется в меланосоме и таким образом тирозин может превращаться в дофа, а затем в дофа-хинон, но, как полагают, отсутствует пермеаза, необходимая для транспорта тирозина в меланосомы (рис. 7-3). В том и другом случае — как при тирозиназоположительном, так и при тирозиназоотрицательном типах — не могут образовываться ни меланин, ни феомеланин. Изолированные корни волос, инкубированные в тирозине, могут быть использованы для дифференциации этих двух типов патологии: при первом типе меланин в волосах этих луковицах не синтезируется, в то время как при втором типе отмечается очевидное потемнение. Третий тип, встречающийся в популяции амишей, связан с дефектом неидентифицированного ферментативного этапа превращения дофа-хинона в меланин. Лица с этой патологией способны синтезировать феомеланин, желтоватый пигмент, образующийся из дофа-хинона. Цвет кожи при этом нормальный, но глазные симптомы персистируют на протяжении всей жизни.

Встречаются еще три формы заболевания. При синдроме Чедиака — Хигаса основные признаки заключаются в неполном

глазокожном альбинизме, нейтропении и склонности к пиогенным инфекциям. Синдром Херманского — Пудлака относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям и характеризуется глазокожным альбинизмом и геморрагическим диатезом, при котором присутствует дефект активности глутатионпероксидазы. Синдром Кросса был впервые описан в семье амишей, члены которой были близкими родственниками; заболевание проявилось у четырех детей, у которых отмечались гипопигментация, фиброматоз десен, спастичность, атетоидные движения и микрофтальмия.

Альбинизм встречается у представителей всех рас, его частота варьирует от 1 до 140 у сан-бласских индейцев Панамы до 1 на 100 000 во Франции. В США частота составляет примерно 1 на 20 000. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Здоровые дети рождались у родителей, каждый из которых отличался генерализованным альбинизмом, но с различными аллельными формами.

В дополнение к крайне светлой коже и мягким шелковистым волосам у альбиносов выявляют многочисленные глазные аномалии. Следы пигмента могут обнаруживаться по границе сосудистой оболочки, но отсутствуют на радужке, склере и на глазном дне, а радужка производит впечатление серой или голубой. Часто нарушена рефракция, отмечаются страбизм, нистагм и светобоязнь. Персистирующая потеря остроты зрения и красный рефлекс выявляют у всех тирозиназоотрицательных индивидов. У тирозиназоположительных лиц низкая острота зрения с возрастом может корригироваться; красный рефлекс обнаруживается у детей и взрослых европеоидной расы.

Другие формы. Частичный альбинизм характеризуется локализованными участками отсутствия пигмента на коже и в волосах и наследуется по доминантному типу. В некоторых случаях единственным проявлением может быть белая прядь волос спереди или участок депигментированных волос где-либо в другом месте.

При альбинизме только глаз депигментация может ограниченно затрагивать сетчатку или радужную оболочку. При этом снижается острота зрения, отмечается нистагм. Поскольку дефект сцеплен с полом, то лежащее в его основе биохимическое нарушение должно быть отличным от такового при генерализованной, или глазокожной форме альбинизма. При дифференциальной диагностике частичного альбинизма следует исключать синдром Варденбурга.

**Алкаптонурия.** Это нарушение метаболизма тирозина характеризуется накоплением в организме и экскрецией с мочой гомогентизиновой кислоты (см. рис. 7-2) и продуктов ее окисления. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Нарушенная активность фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты изменяет катаболизм тирозина и с мочой выводится большое количество гомогентизиновой кислоты.

Моча у больных при стоянии становится черного цвета за счет окисления и полимеризации гомогентизиновой кислоты. Окраска усиливается при продолжительном воздействии воздуха; высушенная пленка становится черной как смола. Патология обычно обнаруживается в грудном возрасте, но в некоторых случаях темная моча не выявлялась до 2-го или 3-го 10-летия жизни. Медленное накопление черного полимера гомогентизиновой кислоты в хряще и других мезенхимальных тканях приводит к черному окрашиванию (алкаптонурический охроноз) щек, носа, склер, ушей, что выявляется к середине жизни. Дегенеративные изменения в пигментированном хряще приводят к развитию артрита примерно у половины больных алкаптонурией старшего возраста. Дефекты соединительной ткани связаны с ингибированием фермента лизилгидроксилазы гомогентизиновой кислоты. Дефект может быть бессимптомным.

Моча дает положительную реакцию с реактивом Фелинга и Бенедикта. В отличие от этого темная моча при отравлении фенолом и при меланотических опухолях не обладает такой восстановительной активностью. Гомогентизиновая кислота не реагирует с глюкоксидазой.

Эффективного лечения не существует.

**Паркинсонизм.** Больные паркинсонизмом и некоторые больные шизофренией экскретируют *p*-тирамин, или декарбоксилированный тирозин. Тирозингидроксилаза головного мозга для своей активности требует кофактора тетрагидриоптерина и отличается от тирозиназы меланоцитов. Оба фермента превращают тирозин в дофа. Тирамин может накапливаться в большом количестве в мозге в том случае, если заблокировано превращение тирозина в дофа.

## МЕТИОНИН

В норме катаболизм метионина, эссенциальной аминокислоты, приводит к образованию S-аденозилметионина, который служит донатором метильных групп в процессах метилирования различных веществ организма, и цистеина, образующегося при серии реакций, называемых транссульфированием (рис. 7-4).

**Гомоцистинемия (гомоцистинурия).** Большая часть гомоцистеина, промежуточного продукта распада метионина, в норме реметилируется до метионина. Эта реакция высвобождения метионина катализируется ферментом, который требует в качестве кофактора метаболита витамина В<sub>12</sub>, а в качестве субстрата метаболита фолиевую кислоту (см. рис. 7-4). Гомоцистеин обычно не определяется в плазме или моче, но дефекты на трех различных этапах ферментации могут привести к гомоцистинемии и гомоцистинурии.

Гомоцистинемия I типа, или классическая гомоцистинурия, относится к наиболее частым видам нарушения метаболизма метионина и связана с дефицитом фер-

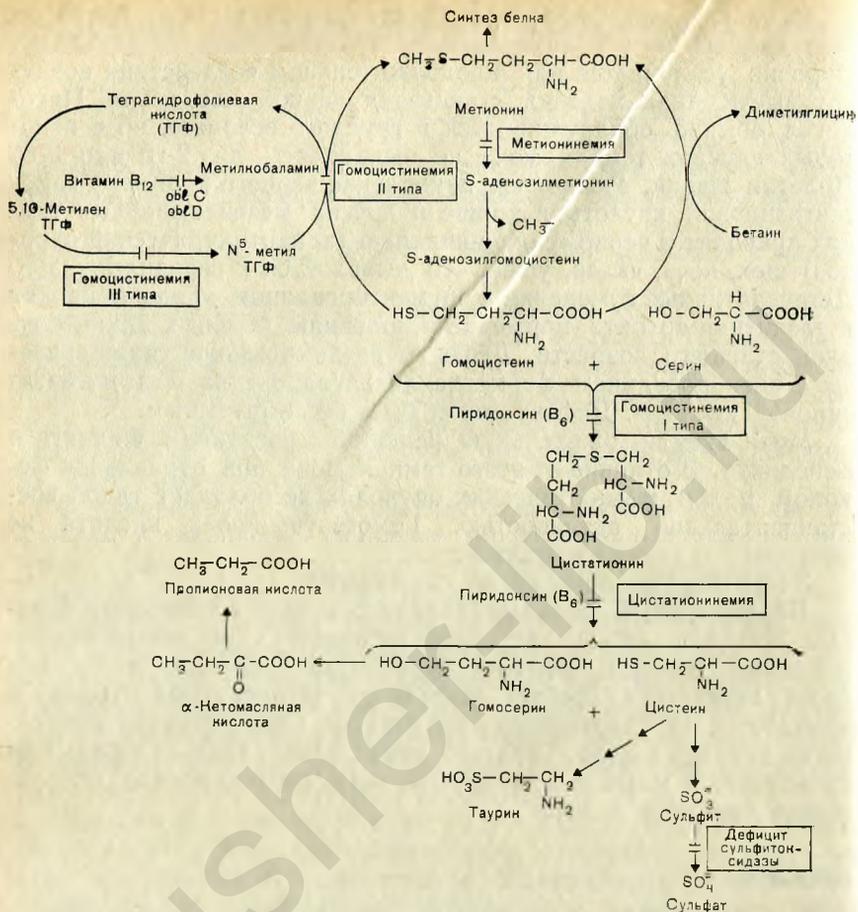


Рис. 7-4. Пути метаболизма серосодержащих аминокислот.

мента цистатионинсинтазы. Частота этого аутосомно-рецессивного заболевания составляет 1 на 200 000 живорожденных. Около 40% этих больных реагируют на лечение большими дозами витамина B<sub>6</sub>, и у них обычно более умеренны клинические проявления по сравнению с теми, кто не реагирует на это лечение.

Клинически дети, больные гомоцистеинемией I типа, при рождении производят впечатление здоровых. Клинические проявления в грудном возрасте неспецифичны и могут заключаться в отставании роста и развития. Диагноз обычно устанавливается в возрасте после 3 лет, когда обнаруживается подвывих хрусталика. К другим глазным симптомам, появляющимся позднее, относятся выраженная миопия, астигматизм, глаукома, стафилома, катаракта, отслойка сетчатки и атрофия зрительного

нерва. Часто прогрессирует умственная отсталость. Однако у некоторых больных интеллект не нарушен. Судороги встречаются примерно у 3% больных. При гомоцистинурии скелетные аномалии напоминают таковые при синдроме Марфана: больные обычно высокорослые и сухощавые с удлинненными конечностями и арахнодактилией. Часты сколиоз, воронкообразная или килевидная грудная клетка, вальгусное искривление ног, полая стопа, высокое аркообразное небо, кучное расположение зубов. Эти дети обычно грациозны, у них голубые глаза и специфическая эритема в форме бабочки. Основной рентгенологический признак состоит в генерализованном остеопорозе. Эпизоды тромбоэмболии как в крупных, так и в мелких сосудах, особенно головного мозга, часты и могут происходить в любом возрасте.

Диагностической лабораторной находкой бывает повышение уровня метионина и гомоцистеина в жидкостях организма. Уровень гомоцистеина следует определять в свежесобранной моче, поскольку из-за нестабильности он разрушается при ее хранении. Цистеин в плазме отсутствует или его уровень снижен.

Лечение большими дозами витамина  $B_6$  (200—1000 мг/сут) приводит к резкому улучшению состояния больных, чувствительных к нему, однако некоторые из них могут быть резистентны к витамину вследствие снижения запасов фолиевой кислоты. В связи с этим, прежде чем судить об эффективности лечения, необходимо добавить к витамину  $B_6$  фолиевую кислоту (1—5 мг/сут). Независимо от эффективности лечения витамином  $B_6$  рекомендуется ограничить поступление в организм метионина и дополнительно назначить цистеин. Бетаин (триметилглицин), донатор метильных групп, снижает уровень гомоцистеина в жидкостях организма за счет его реметилирования в метионин; подобное лечение вызывало клиническое улучшение состояния у больных, резистентных к витамину  $B_6$ .

Больные другими двумя типами гомоцистинемии отличаются ферментными дефектами, относящимися к реметилированию гомоцистеина в метионин: у них остается в пределах нормы или низкий уровень метионина в жидкостях организма, отсутствуют эктопия хрусталика и скелетная патология, типичные для I типа гомоцистинемии.

Гомоцистинемия II типа обусловлена дефектом образования метилкобаламина из витамина  $B_{12}$ . Метилкобаламин представляет собой кофактор фермента 5-метил-тетрагидрофолат метилтрансферазы, катализирующий реметилирование гомоцистеина в метионин. У этих больных отмечается и метилмалоновая ацидия (см. далее).

Гомоцистинемия III типа связана с дефицитом 5—10-метилентетрагидрофолатредуктазы, которая требуется для выработки 5-метилтетрагидрофолата в качестве источника метильных групп для формирования метионина из гомоцистеина. Из-

вестны по меньшей мере 14 больных с этим видом дефицита. Степень ферментного дефекта и выраженность клинических проявлений существенно различаются в разных семьях. Полное отсутствие фермента приводит к апноэ в период новорожденности и миоклоническим судорогам, которые могут быстро закончиться комой и смертью. Частичный дефицит может привести к более хроническому течению, клинически проявляющемуся умственной отсталостью, конвульсиями, спастичностью. У одного 15-летнего больного шизофрениа и интеллектуальные нарушения развились в возрасте 11 лет. Лечение фолиевой кислотой, метионином и витамином В<sub>6</sub> было эффективным у некоторых больных.

**Гиперметионинемия.** Патологическое повышение уровня метионина в плазме отмечается при заболеваниях печени, тирозинемии, гомоцистинемии I типа. Гиперметионинемия встречается также у недоношенных и некоторых доношенных детей, находящихся на высокобелковой диете, у которых высокий уровень метионина может отражать отставание созревания фермента метионаденозилтрансферазы; снижение потребления белка обычно приводит к нормализации состояния. Описана также гиперметионинемия вследствие дефицита печеночной метионаденозилтрансферазы. Этих детей выявляли в неонатальном периоде при проведении скрининга на гомоцистинурию, симптомы у них отсутствовали по меньшей мере в течение 6 лет.

**Цистатионинемия.** Цистатионин, промежуточный метаболит разрушения метионина, при котором требуется в качестве кофактора витамина В<sub>6</sub>, в норме очищается цистатиониназой до цистеина и гомосерина (см. рис. 7-4). В норме цистатиониназа отсутствует в печени плода и новорожденного, поэтому цистеин становится незаменимой аминокислотой в период новорожденности, особенно у недоношенных детей.

Цистатионинурия встречается при дефиците витамина В<sub>6</sub>, заболеваниях печени (особенно если ее поражение связано с галактоземией), гепатобластоме, нейробластоме, ганглиобластоме или дефектах реметилирования гомоцистеина (гомоцистинурия II и III типов).

Дефицит цистатиониназы приводит к массивной цистатионинурии и от незначительной до умеренно выраженной цистатионинемии; цистатионин в норме в крови не выявляется. Его дефицит наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Встречаются больные с выраженной вариабельностью клинических проявлений. Отсутствие специфической клинической картины и цистатионинурия у многих здоровых лиц дают основания предполагать, что дефицит цистатиониназы, возможно, не имеет клинического значения. У большинства больных было эффективно лечение большими дозами орального витамина В<sub>6</sub> по 100 мг/сут или более внутрь. Полагают, что при цистатионинурии показан витамин В<sub>6</sub>, однако польза подобного лечения не установлена.

**Цистинурия.** Термин «цистинурия» применяется по меньшей мере по отношению к трем тесно связанным нарушениям, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. Гомозиготы характеризуются интенсивной потерей с мочой цистина, аргинина, лизина и орнитина. Выделение с мочой цистина связано с камнями в почках.

**Цистиноз.** При этом синдроме накапливаются кристаллы цистина в ретикулоэндотелиальной системе и паренхиматозных органах. У больных отсутствует или не функционирует специфическая транспортная система (предположительно генетически специфичный белок), в норме ответственная за выведение цистина из лизосом. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу, и гетерозиготные носители могут быть выявлены по увеличению количества свободного внутриклеточного цистина в периферических лейкоцитах или фибробластах, выращенных в тканевой культуре. После трансплантации почек у больных цистинозом цистин накапливался даже в донорских почках. Однако он не откладывался в паренхиматозных клетках почек (как в почках реципиента), а содержался в макрофагах, мигрировавших из организма хозяина.

**Дефицит сульфитоксидазы.** На финальном этапе метаболизма цистина образуется неорганический сульфат, экскретирующийся с мочой. Синдром заключается в умственной отсталости, атаксии, судорогах и дислокации хрусталиков, связанной с отсутствием неорганического сульфата в моче. У ребенка в этом случае экскретируются большие количества сульфата, тиосульфата и S-сульфо-L-цистеина. Дефект, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, затрагивает молибденсодержащий фермент сульфитоксидазу (см. рис. 7-4). Существует по крайней мере три варианта, при одном из которых в процесс вовлекается молибденовый кофактор.

Сульфит и метабисульфит широко используются в промышленности при приготовлении пищевых продуктов и напитков для сохранения их цвета, вкуса и/или рассыпчатости. Около 5% больных астмой крайне чувствительны к сульфитам, содержащимся в продуктах, поэтому у них развиваются серьезные побочные реакции после приема с пищей небольших количеств сульфитов: некоторые больные умирали во время острого приступа. У чувствительных к сульфитам больных астмой отмечают лишь 15% активности сульфитоксидазы фибробластов от нормы. Патофизиология остается неизученной.

**$\beta$ -Меркаптолактатцистеиндисульфидурия.**  $\beta$ -Меркаптолактатцистеина дисульфид, производное цистина, у которого одна из двух аминогрупп замещена гидроксильной группой, был обнаружен в больших концентрациях в моче у больных с умственной отсталостью, родители которых были sibлингами, у здоро-

вых и у лиц с умеренным отставанием развития и дислокацией хрусталиков. Других нарушений аминокислот выявлено не было.

**Тауринурия.** Таурин в норме выделяется с мочой в качестве промежуточного продукта окисления цистеина. Встречаются сообщения о лицах, страдающих камптодактилией за счет действия доминантного гена, у которых была увеличена экскреция таурина (см. рис. 7-4).

## ТРИПТОФАН

**Дефицит серотонина.** Серотонин, важный нейромедиатор, образуется путем декарбоксилирования 5-ОН-триптофана. Последний образуется из триптофана при участии триптофангидроксилазы, фермента, требующего тетрагидробиптерин в качестве кофактора. Дефекты метаболизма биптерина рассмотрены ранее; другое последствие любого из этих дефектов — неспособность синтезировать серотонин. Это частично объясняет неэффективность лечения больных с ФКУ, связанной с дефектом биптерина при соблюдении бедной по фенилаланину диеты.

**Болезнь Хартнупа.** При этом редком наследственном заболевании выявляют изолированный дефект транспорта моноаминомонокарбоновых аминокислот через слизистую оболочку кишечника и почечные каналцы.

Отмечается генерализованная аминоацидурия. Уровень аминокислот в плазме не повышен, поэтому аминоацидурия должна быть обусловлена нарушением канальцевой реабсорбции. Исключение составляет триптофан, уровень которого в плазме патологически снижен; нарушенная кишечная абсорбция приводит к его бактериальному расщеплению в кишечнике до производных индола и индоксила, которые абсорбируются, детоксицируются и экскретируются с мочой в крайне больших концентрациях.

У большинства больных детей рано появляется кожная фоточувствительность. Незащищенная кожа становится грубой и красной после умеренной солнечной экспозиции; при экспозициях большей продолжительности появляется сыпь, идентичная таковой при пеллагре. Больные с болезнью Хартнупа могут также страдать мозжечковой атаксией с вовлечением в процесс пирамидных путей. При заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры тела, может развиваться атаксия без сыпи. Клиническое течение варьирует: выраженные кожные изменения и неврологические нарушения могут чередоваться с периодами полной ремиссии продолжительностью в несколько лет. Умственная отсталость, случайно выявленная у членов одной семьи, отсутствовала у других больных. Заболевание, которое передается аутосомно-рецессивным геном, должно учитываться при дифференциальной диагностике пеллагры.

Нарушенная кишечная абсорбция и выведение триптофана с мочой приводит к снижению синтеза никотиновой кислоты.

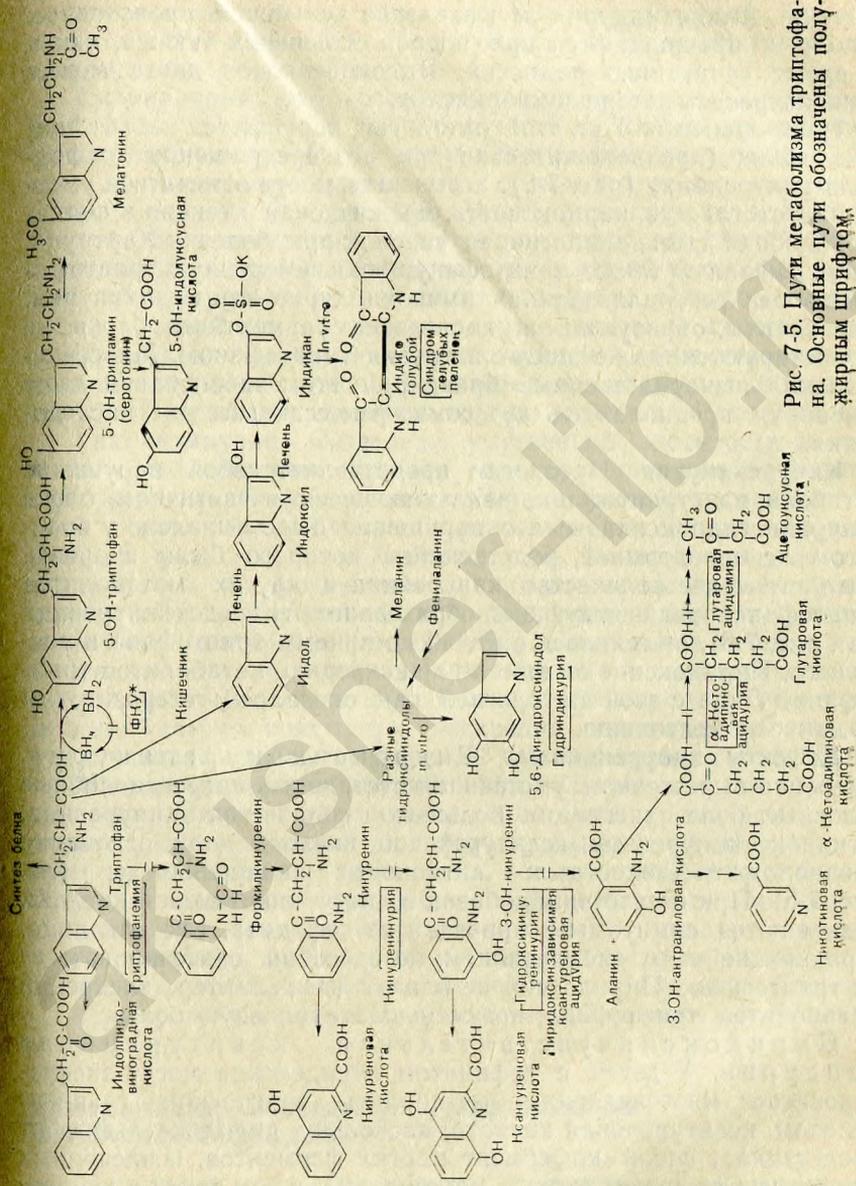


Рис. 7-5. Пути метаболизма триптофана. Основные пути обозначены полужирным шрифтом.

Неудивительно поэтому, что большие дозы никотиамида могут приводить к стойкой ремиссии неврологических и кожных проявлений заболевания. Однако ремиссии могут наступать и без лечения. Аминоацидурия и выведение с мочой производных индола не прекращаются при подобном лечении так же, как и во время спонтанных ремиссий. Высокобелковая диета может компенсировать потерю аминокислот.

**Триптофанемия.** При этой патологии нарушается катаболизм триптофана (предположительно при его превращении до формула кинуренина) (рис. 7-5). У больных могут отмечаться умственная отсталость, карликовость, мозжечковая атаксия и пеллагроподобная сыпь, аналогичная таковой при болезни Хартнупа. У них выявляют также триптофанурию и умеренную триптофанемию без генерализованной аминоацидурии или индиканурии. Метаболиты, образующиеся дистальнее ферментного блока, не экскретируются даже после нагрузки триптофаном. Многочисленные близкородственные браки при этом заболевании дают основания предположить аутосомно-рецессивный тип наследования.

**Кинуренинурия.** Патология представляет собой нарушение метаболизма триптофана, заключающееся в частичном блоке кинуренингидроксилазы; это нарушение было выявлено у больного со склеродермией, родственники которого были здоровы. Патологическое количество кинуренина и других метаболитов триптофана, предшествующих образованию гидрокскинуренина (см. рис. 7-5), выделялось с мочой до приема триптофана и после него. Пиридоксин не влиял на экскрецию метаболитов триптофана. Лица с этой патологией, как оказалось, гетерозиготны по данному состоянию.

**Дефекты кинурениназы.** Гидрокскинуренинурия. Умеренно выраженная умственная отсталость, мигренеподобные головные боли, экскреция большого количества кинуренина, 3-гидрокскинуренина, ксантуреновой кислоты дали основания предположить недостаток активности кинурениназы (см. рис. 7-5). При отсутствии добавок в диету никотиновой кислоты развиваются симптомы и признаки ее дефицита, так как лица, страдающие этим заболеванием, не способны синтезировать ее из триптофана. Пиридоксин не влияет на характер экскреции метаболитов триптофана, но уменьшает головную боль.

**Пиридоксинчувствительная ксантуреновая ацидурия.** У детей с дефицитом пиридоксина могут экскретироваться многочисленные метаболиты триптофана, главным образом ксантуреновая кислота, поскольку пиридоксальфосфат представляет собой кофермент многих ферментов, вовлеченных в процессы аминокислотного метаболизма, в том числе и кинурениназы. При пиридоксинчувствительной ксантуреновой ацидурии у больных отсутствуют анемия, судороги или дефицит пиридоксина. Однако требуются высокие дозы пиридоксина для нормализации экскреции ксантуреновой кислоты, и биопсия пе-

чени показала, что кинурениназа не связывается с коферментной формой этого витамина.

Массивное выведение гидрокскинуренина, кинуренина и ксантуреновой кислоты, корригируемое пиридоксинном, было отмечено у пяти больных с хроническим гранулематозным процессом.

**Индиканурия.** Это состояние наступает в том случае, если триптофан, с трудом абсорбируемый в желудочно-кишечном тракте, превращается под воздействием бактерий в индол. Последний всасывается, окисляется, сульфатируется и выделяется в виде индикана (см. рис. 7-5). Часто индиканурия появляется при застое в кишечнике, запорах или синдроме слепой петли, сопровождает болезнь Хартнупа, при которой триптофан с трудом абсорбируется, и при фенилкетонурии. Синдром голубых пеленок, семейное заболевание, характеризуемое гиперкальциемией, нефрокальцинозом и индиканурией. Своим названием он обязан тому, что индикан окисляется под влиянием воздуха до голубого индикана, окрашивающего пеленки в голубой цвет.

**Гидриндикурия.** Сочетание умственной отсталости и стойкого метаболического ацидоза, предположительно вызванного производными гидроксиндола, было связано с пигментами индола в моче, образующимися в результате метаболизма триптофана и фенилаланина. Лабораторные манипуляции с мочой, содержащей эти патологические индолы, приводит к их превращению в 5,6-дигидроксиндол (гидриндиковую кислоту), отсюда и название патологии (см. рис. 7-5). Длительное лечение антибиотиками с целью прекращения образования индола в кишечнике не оказывало влияния на экскрецию индола, а после проведения нагрузочных тестов экскреция гидриндиковой кислоты увеличивалась после назначения фенилаланина и триптофана.

**Индолилакроилглицинурия.** Индолилакроилглицин образуется путем конъюгации глицина с молекулой триптофана, из которого удален аммоний для формирования двойной связи. Это один из метаболитов триптофана, экскретируемых при болезни Хартнупа, обнаруженный у членов семьи больных с умственной отсталостью. Лечение неомицином обычно приводит к временной элиминации индолилакроилглицина; таким образом, можно допустить, что это вещество образуется под влиянием бактерий.

Глутаровую ацидемию и  $\alpha$ -кетoadипиновую ацидурию см. далее.

#### **ВАЛИН, ЛЕЙЦИН, ИЗОЛЕЙЦИН И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДЕМИИ**

На ранних этапах разрушение этих трех незаменимых аминокислот с разветвленной цепью сходно (рис. 7-6). Несмотря на то что валиновая трансаминаза может отличаться от лейциноизолейциновой трансаминазы, в декарбоксилирование трех кетокислот, производных этих аминокислот, вовлечена только одна

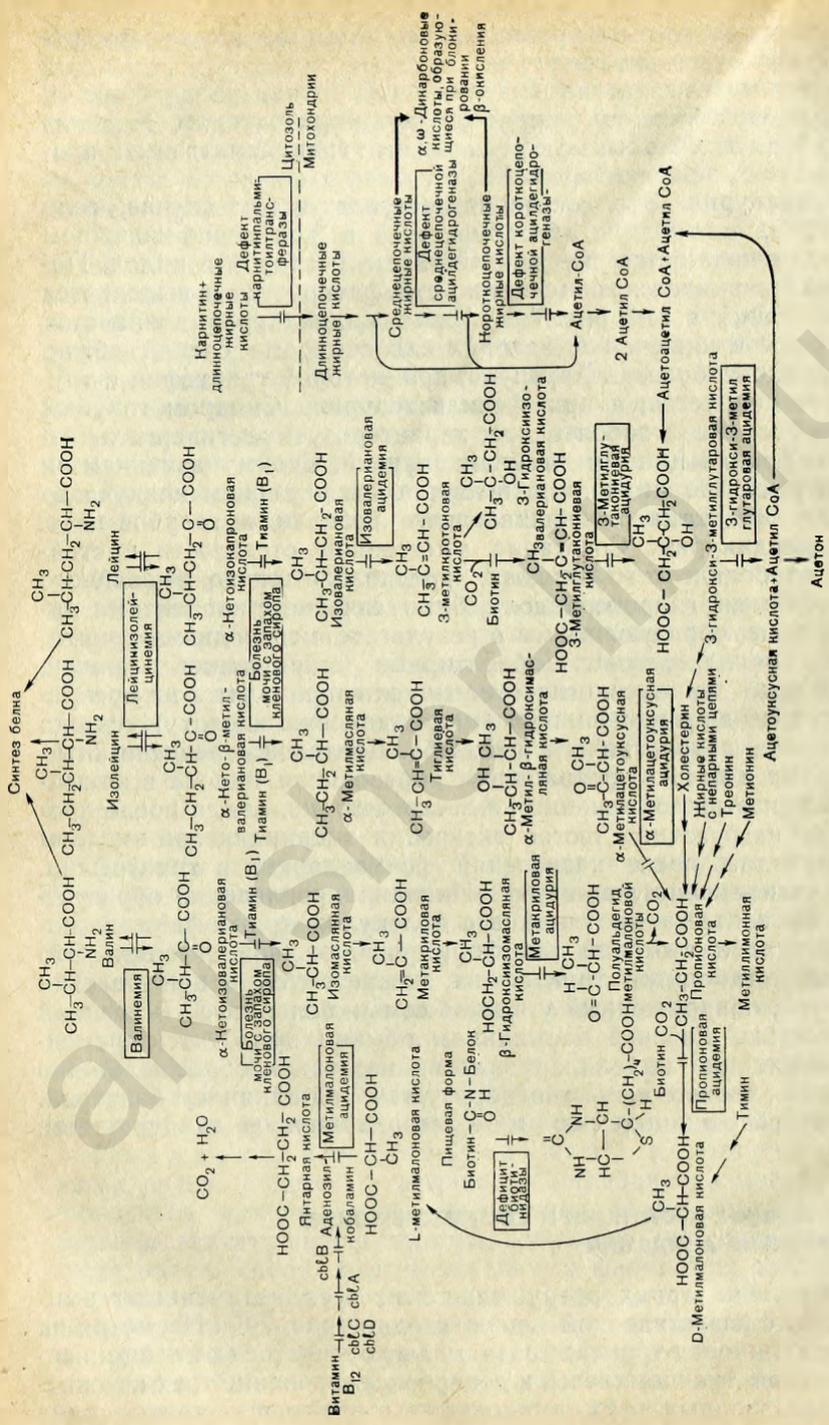


Рис. 7-6. Пути метаболизма аминокислот с разветвленной цепью. Многие промежуточные продукты (органические кислоты) метабализируются через их CoA-производные. В целях упрощения этот момент не указан в большинстве случаев.

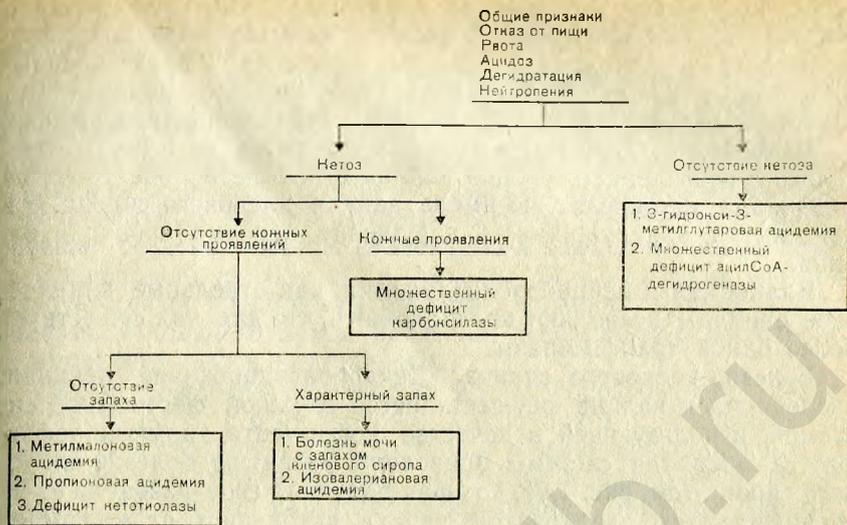


Рис. 7-7. Клинический подход к обследованию детей с органической ацидезией. Звездочками обозначены нарушения, при которых от больного исходит специфический запах (см. текст).

ферментная система. К промежуточным метаболитам относятся все органические кислоты, и дефицит любого разрушающего фермента, кроме трансаминаз, вызывает ацидоз. В подобных случаях органические кислоты перед ферментным блоком накапливаются в жидких средах организма и выделяются с мочой. Эти нарушения вызывают выраженный метаболический ацидоз, обычно выявляемый в первые дни жизни. Несмотря на то что в большинстве случаев клинические признаки неспецифичны, некоторые симптомы помогают получить ценную информацию для понимания природы ферментного дефекта. Принцип подхода к ребенку с подозрением на органическую ацидезию представлен на рис. 7-7. Окончательный диагноз обычно устанавливается при идентификации и определении уровня специфических органических кислот и ферментов.

Органические ацидемии не ограничиваются дефектами путей катаболизма разветвленных аминокислот. Процессы, приводящие к накоплению других органических кислот, включают в себя и те, которые связаны с производными лизина, молочной кислотой и дикарбоксилевой ацидезией, обусловленной нарушением распада жирных кислот (см. далее).

**Лейцинизолейцинемия.** Прекращение увеличения массы тела, умственная отсталость, судороги, дегенерация сетчатки и нейрогенная глухота могут быть связаны с пролинемией II типа и с увеличением уровня валина в крови от умеренно выраженного (вдвое выше нормы) до значительного (в 8 раз выше нормы) и

особенно уровнем лейцина и изолейцина. При исследовании активности лейкоцитарных ферментов не было выявлено нарушений активности декарбоксилазы кетокислот с разветвленными цепями или валиновой трансаминазы, но было выявлено 50% снижение активности изолейциновой и лейциновой трансаминаз.

**Валинемия.** Отставание умственного развития и роста сочетается с повышением уровня валина в плазме и моче. Моча не содержит кетокислот, не имеет запаха кленового сиропа, а в лейкоцитах обнаруживалось нарушение переаминирования валина.

Валинемия и лейциноизолейцинемия как отдельные клинические единицы позволяют предположить, что для них существует более одной трансаминазы.

**Болезнь кленового сиропа.** Декарбоксилирование лейцина, изолейцина и валина осуществляется сложной ферментной системой, использующей в качестве кофермента тиаминпирофосфат. Дефект этой системы приводит к развитию болезни кленового сиропа (см. рис. 7-6), которая получила свое название из-за специфического сладковатого запаха, исходящего от жидкостей организма, особенно от мочи. Различают несколько форм этого заболевания.

**Классическая болезнь кленового сиропа.** Эта форма заболевания характеризуется наиболее сильными клиническими проявлениями. Дети при рождении выглядят здоровыми, но затем (на протяжении 1-й недели жизни) у них нарушается питание и появляется рвота; в течение нескольких дней наступает летаргия и кома. При физикальном обследовании выявляют гипертонус и мышечную ригидность с выраженным опистотонусом. Периоды гипертонуса могут сменяться мышечной гипотонией. Неврологические данные часто сходны с таковыми при сепсисе или менингите. У большинства детей появляются судороги, нередко гипогликемия. Однако в отличие от большинства гипогликемических состояний коррекция уровня глюкозы в крови не приводит к улучшению клинического состояния. Обычные лабораторные исследования, как правило, не привлекают к себе внимания, за исключением выраженного метаболического ацидоза. У нелеченных больных смерть обычно наступает в течение первых нескольких недель или месяцев жизни.

Диагноз часто может быть заподозрен по специфическому запаху кленового сиропа, исходящему от мочи, пота, ушной серы (см. рис. 7-7). Он обычно подтверждается при анализе аминокислот, при котором выявляют выраженное повышение уровня в плазме лейцина, изолейцина, валина и аллоизолейцина (стереоизомер изолейцина, в норме отсутствующий в крови). Уровень лейцина, как правило, выше других трех аминокислот. В моче содержится большое количество лейцина, изолейцина, валина и соответствующих им кетокислот. Последние могут быть выявлены качественным путем при добавлении к моче нескольких капель 2,4-динитрофенилгидразина (0,1% в 0,1 N соляной

кислоты): при положительной пробе образуется желтый осадок дифенилгидразона.

Лечение в неотложных случаях направлено на быстрое удаление аминокислот с разветвленной цепью и их метаболитов из тканей и жидких сред организма. Поскольку почечный клиренс этих продуктов недостаточен, одна лишь гидратационная терапия не приводит к быстрому эффекту. Наиболее эффективен перитонеальный диализ, который следует начать как можно раньше; уровень лейцина, изолейцина и валина в плазме обычно существенно снижается в течение 24 ч от начала лечения. Следует также предпринять попытки снижения процессов катаболизма у больного путем введения необходимого количества калорий внутрь или внутривенно.

После выведения больного из острого состояния ему следует назначить диету с ограничением аминокислот с разветвленной цепью. В настоящее время доступны коммерческие смеси, в которых не содержится лейцин, изолейцин и валин (MSUD Formula, Mead Johnson Laboratories, Evansville, Indiana). Поскольку эти аминокислоты не синтезируются в организме, необходимо добавлять небольшое количество их в пищевые продукты (это количество тщательно оттитровывают путем частого определения аминокислот в плазме). У детей с крайне низким уровнем в плазме изолейцина развивается клиническая картина, напоминающая таковую при энтеропатическом акродерматите; добавка к диете изолейцина приводит к быстрому и полному выздоровлению. Лица с болезнью кленового сиропа должны соблюдать соответствующую диету в течение всей жизни.

Отдаленный прогноз у больных остается серьезным. Выраженный кетоацидоз, кома и смерть могут наступить во время любой стрессовой ситуации, например инфекции, хирургического вмешательства. К частым осложнениям относится отставание психического и неврологического развития.

Интермиттирующая болезнь кленового сиропа. При этой форме заболевания у внешне здоровых детей на фоне острой стрессовой ситуации, например инфекции, хирургического вмешательства, развивается рвота, появляются специфический запах, атаксия, летаргия и кома. В период таких приступов клинические и лабораторные данные неотличимы от классической формы заболевания; может наступить смерть. Лечение при интермиттирующей форме аналогично таковому при классической форме. После выведения больного из состояния приступа, несмотря на нормализацию толерантности к обычной диете, ему рекомендуется назначить диету с низким содержанием аминокислот с разветвленной цепью. Активность декарбоксилазы у больных с интермиттирующей формой заболевания намного выше, чем при классической форме, и может достигать 8—16% от нормы.

Умеренно выраженная (промежуточная) болезнь кленового сиропа. При этой форме у больных

детей выявляют признаки умеренно выраженного заболевания в постнеонатальном периоде. Обычно они отличаются умеренным отставанием развития, повышенным уровнем в плазме лейцина, изолейцина и валина, с мочой у них экскретируются кетокислотные производные этих аминокислот. От больного исходит запах кленового сиропа. Диагноз ставится, как правило, на фоне интеркуррентных заболеваний, когда выявляются симптомы и признаки классического заболевания. Активность декарбоксилазы составляет 2—8% от нормы. Поскольку у больных с тиаминзависимой формой болезни проявления заболевания обычно сходны, рекомендуется начать лечение тиаминном.

Тиаминзависимая болезнь кленового сиропа. У некоторых детей с умеренно выраженной или интермиттирующей формой заболевания лечение большими дозами тиамина приводило к выраженному клиническому и биохимическому улучшению состояния. Несмотря на то что эффект иногда наступал после приема 10 мг/сут тиамина, в некоторых случаях требуется доза 200 мг/сут в течение по меньшей мере 3 нед, после чего начинает отмечаться эффективность лечения.

Генетика и частота болезни кленового сиропа. Все формы заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Выраженность этого ферментного дефекта может различаться у членов разных семей. Умеренные и интермиттирующие формы заболевания могут быть «двойными гетерозиготами» с двумя разными мутантными аллелями. Активность декарбоксилазы может быть определена в лейкоцитах и фибробластах, что дает возможность выявить гетерозиготных носителей в фетальном периоде. Частота заболевания в США составляет примерно 1 на 200 000, однако носительство патологического гена значительно более высокое среди меннонитов.

**Изовалериановая ацидемия.** Это редкое состояние обусловлено дефицитом изовалерил-СоА-дегидрогеназы, катализирующей при распаде лейцина превращение изовалериановой кислоты в 3-метилкротоновую (см. рис. 7-6).

**Клинические проявления.** Клинически заболевание проявляется рвотой и выраженным ацидозом в первые несколько дней жизни. Развиваются летаргия, судороги, кома; смерть может наступить, если не начата соответствующая терапия. Рвота иногда настолько выражена, что заставляет заподозрить пилоростеноз. Может появиться характерный запах потных ног (см. рис. 7-7). Встречается и умеренно выраженная (более редкая) форма заболевания, при которой первые клинические проявления могут отсутствовать до возраста несколько месяцев или лет.

**Лабораторные данные.** Выявляются выраженный кетоацидоз, нейтропения, тромбоцитопения и иногда панцитопения. У некоторых больных определяют гипокальциемию и от умеренной до выраженной гипераммиемию. Увеличение в сыворотке количества аммония позволяет заподозрить дефекты в цикле

мочевины. Однако в последнем случае у больных отсутствует ацидоз. У части детей отмечается гипергликемия.

Диагноз устанавливается при выявлении выраженного повышения уровня изовалериановой кислоты и изовалерилглицина в жидкостях организма, особенно в моче. Изовалериановая кислота легко испаряется и может исчезнуть из мочи, если с ее пробой обращаются неправильно. Однако изовалерилглицин — продукт стабильный, в связи с чем он более пригоден для диагностических целей. Исследование фермента в культуре кожных фибробластов подтверждает диагноз.

Лечение. Больному необходимо обеспечить адекватную гидратацию, коррекцию метаболического ацидоза (введение гидрокарбоната натрия) и удаление избытка изовалериановой кислоты. Поскольку почечный клиренс изовалерилглицина высок, для увеличения его продукции рекомендуется назначать его в количестве 250 мг/кг в сутки. Замещающую гемотрансфузию и перитонеальный диализ производят в том случае, если прием глицина не приводит к существенному клиническому и биохимическому улучшению состояния. После выхода из острого приступа больные должны находиться на низкобелковой диете. К частым последствиям заболевания относится умственная отсталость, однако при адекватной терапии возможно нормальное развитие ребенка.

Изовалериановая ацидемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота носительства гена в общей популяции неизвестна. Выявление гетерозиготных носителей и внутриутробная диагностика в настоящее время недоступны.

**Множественный дефект карбоксилаз (нарушение утилизации биотина).** Биотин представляет собой витамин, действующий как кофактор для всех карбоксилаз организма: пируват-, пропионил-СоА-3-метилкротонил-СоА и ацетил-СоА-карбоксилазы. Две из этих карбоксилаз вовлечены в метаболические пути лейцина, изолейцина и валина (см. рис. 7-6). Пищевой биотин связан с белком (карбоксилазы), а свободный биотин продуцируется в кишечнике под действием биотинидазы. Свободный биотин должен образовать ковалентную пептидную связь с апопротеином указанных карбоксилаз для их активации. Это связывание катализируется ферментом голокарбоксилазсинтетазой. Дефицит этого фермента или биотинидазы приводит к нарушению функционирования всех карбоксилаз и к органической ацидемии.

Дефицит голокарбоксилазсинтетазы (инфантильная форма множественного дефицита карбоксилаз). У детей с этим редким аутосомно-рецессивным заболеванием симптоматика проявляется в течение первых нескольких недель жизни. Она заключается в рвоте, отставании развития, ацидозе и кетозе. Моча может иметь специфический запах, который сравнивают с запахом кошачей мочи. Симптомы, которые могут помочь в дифференциальной диагностике с дру-

гими видами органических ацидезий, в частности с пропионо-вой ацидезией, заключаются в кожных проявлениях (генерализованной эритематозной сыпи с эксфолиацией) и тотальной алопеции (см. рис. 7-7). У ребенка могут быть гипотензия и судороги с патологическими изменениями на ЭЭГ.

Лабораторные находки включают в себя метаболический ацидоз, кетоз и присутствие в жидкостях организма органических кислот, таких как молочная, пропионовая, 3-метилкротоновая и ее глициновые конъюгаты, 3-гидроксиизовалериановая. У некоторых больных выявлялась значительная гипераммониемия. В этом случае больной может страдать иммунодефицитом, проявляющимся уменьшением числа Т-клеток. Значительное улучшение состояния наступает после лечения биотином по 10 мг/сут.

Дефицит биотинидазы (множественная карбоксилазная недостаточность, ювенильная форма). Отсутствие биотинидазы приводит к дефициту биотина. У детей в этом случае появляются признаки и симптомы, сходные с характерными для дефицита голокарбоксилазсинтетазы, но в отличие от последней симптоматика появляется позднее, когда ребенку уже исполнилось несколько месяцев или лет. Это позднее проявление, по-видимому, связано со значительным количеством свободного биотина, поступающего с молоком матери или с пищей. К частым проявлениям относятся дерматит, алопеция, атаксия, судороги и иммунодефицит. Могут присоединяться эпизоды метаболического ацидоза. Характер органических кислот в жидкостях организма напоминает таковой при дефиците голокарбоксилазы. Дети отлично реагируют на лечение биотином (10 мг/сут). Частота заболевания составляет 1 на 40 000.

Множественный дефицит карбоксилаз при дефиците пищевого биотина. Приобретенный дефицит биотина может быть обусловлен парентеральным питанием без витаминных добавок или развивается у детей с коротким кишечником, хронической диареей, вскармливаемых смесями с низким содержанием биотина. Избыточное употребление в пищу сырых яиц также может приводить к дефициту биотина, так как авидин яичного белка связывает биотин, в связи с чем он становится недоступным для абсорбции. У ребенка в этих случаях развиваются дерматит, алопеция и мониллаз.

**3-Метилкротониловая глицинемия.** Этот глициновый конъюгат метаболита лейцина был обнаружен в моче девочки в возрасте 4½ мес, у которой симптомы заболевания напоминали таковые при болезни Верднига — Гоффмана, но которая умерла в течение первого года жизни. Небольшие количества этого продукта экскретировались с мочой у ее родителей и двух братьев. У девочки была выявлена также экскреция 3-гидроксиизовалериановой кислоты. На основании этих данных и неэффективности лечения малыми дозами биотина предположила дефект

активности 3-метилкротонил-СоА-карбоксилазы. Однако у больной мог быть дефект голокарбоксилазсинтетазы.

**3-Метилглюкоаконитовая ацидурия.** Клинические проявления варьируют от умеренно выраженных признаков отставания двигательного и речевого развития до значительных неврологических нарушений с элементами самоповреждения. У больных экскретируется большое количество 3-метилглюкоаконитовой кислоты, промежуточного метаболита при распаде лейцина. Неясно, служит ли метаболический дефект причиной клинических проявлений.

**Метакриловая ацидурия.** Цистеиновые конъюгаты метакриловой кислоты были обнаружены в моче умершего ребенка с множественными скелетными, церебральными и пороками развития сердца. Метакриловая кислота, метаболит валина, превращается в  $\beta$ -гидроксинизомасляную кислоту неферментным путем. Как полагают, при этом заболевании дефект находится на уровне  $\beta$ -гидроксиизобутирил-СоА-деацилазы и метакриловая кислота, связывающаяся со свободными сульфгидрильными группами, служит тератогенным продуктом.

**Дефицит  $\beta$ -кетотиолазы ( $\alpha$ -метилацетоуксусная ацидурия).** В норме при распаде изолейцина  $\alpha$ -метилацетоацетил-СоА превращается в ацетил-СоА и пропионил-СоА. Дети, у которых экскретируется большое количество  $\alpha$ -метилацетоацетата,  $\alpha$ -метил- $\beta$ -гидроксibuтирата и глицинового конъюгата тиглиевой кислоты, могут страдать дефицитом  $\beta$ -кетотиолазы, отвечающей за эти превращения. Эти нарушения сопровождаются интермиттирующим ацидозом, рвотой, летаргией, комой, которые обычно обуславливаются интеркуррентной инфекцией; во время таких эпизодов иногда наступает смерть. Дополнительное введение изолейцина с пищей усугубляет состояние, в то время как уменьшение потребления белка до 2 г/кг в сутки способствует облегчению течения заболевания. Уровень аминокислот и пропионата в крови и моче не повышен, отсутствует и специфический запах. В культуре кожных фибробластов был выявлен дефект окисления изолейцина.

Нарушение активности  $\beta$ -кетотиолазы было обнаружено у ребенка с кетотической глицинемией и гипераммониемией, но без признаков мотилмалоновой или пропионовой ацидемии, хотя клинические симптомы были теми же, что и в приведенных далее двух случаях; диета с низким содержанием белка (1,5 г/кг в сутки) способствовала улучшению состояния.

**3-Гидрокси-3-метилглутаровая ацидемия.** Дефицит гидрокси-метилглутарил-СоА-лиазы, катализирующей терминальные этапы катаболизма лейцина, вызывает накопление 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты в жидкостях организма (см. рис. 7-6). Приступы рвоты, гипогликемии, гипотензии, ацидоза и дегидратации могут быстро приводить к летаргии, атаксии и коме. Симптомы заболевания часто проявляются при интеркуррентных инфекциях, его начало может приходиться на первые недели

жизни, но может развиваться и в возрасте 2 лет. Гипераммониемия, гепатомегалия, нарушение функций печени могут дать основания для ложного диагноза синдрома Рея. Отсутствует кетоз (см. рис. 7-7), так как 3-гидрокси-3-метилглутариловая кислота неспособна превращаться в ацетоуксусную и  $\beta$ -гидроксимасляную кислоты, а кетоновые тела не могут образовываться из какого-либо источника, так как 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА представляет собой облигатный промежуточный продукт для их формирования (см. рис. 7-6). Большая концентрация 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты и более ранних промежуточных метаболитов катаболизма лейцина подтверждает диагноз. Лечение при остром кризе включает в себя гидратацию и назначение бензоата натрия в целях уменьшения гипераммониемии. Замененные переливания крови и перитонеальный диализ могут оказаться необходимыми при усугублении клинической симптоматики. При длительном ведении таких больных рекомендуется ограничить поступление с продуктами питания белка и жира.

**Пропионовая ацидемия (дефицит пропионил-СоА-карбоксилазы).** Пропионовая кислота — промежуточный метаболит изолейцина, валина, треонина, метионина, жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина. В норме она карбоксилируется до метилмалоновой кислоты с участием митохондриального фермента пропионил-СоА-карбоксилазы, для которого в качестве кофактора требуется биотин (см. рис. 7-6).

Клинические проявления неспецифичны. У большинства больных симптомы появляются в течение первых нескольких недель жизни. Нарушение питания, рвота, гипотензия, летаргия, дегидратация и признаки ацидоза быстро прогрессируют до развития комы и наступления смерти. Судороги отмечаются примерно у 30% больных детей. Если ребенок переживает первый приступ, аналогичные эпизоды могут отмечаться на фоне интеркуррентных инфекций или после приема пищи с большим содержанием белка. Реже ребенок привлекает внимание врачей в связи с умственной отсталостью, не сопровождающейся острыми приступами и кетозом. Выраженность клинических проявлений может варьировать у разных членов семьи: так, в одной из семей у брата заболевание было диагностировано в возрасте 5 лет, в то время как у его 13-летней сестры с тем же уровнем дефицита пропионил-СоА-карбоксилазы симптомы отсутствовали.

**Лабораторные данные.** У больного выражены ацидоз, кетоз, нейтропения, тромбоцитопения, гипогликемия. Часто отмечается от умеренной до выраженной гипераммониемия, что заставляет исключить дефекты в цикле мочевины. Однако у больных с ферментативными дефектами цикла мочевины обычно отсутствует ацидоз (см. рис. 7-1). Гипергликемия часто выявляется у больных с пропионовой ацидемией. Повышение уровня глицина в плазме и моче определяется также при метилмалоновой, изовалериановой и  $\alpha$ -метилацетоуксусной ацидемиях (дефи-

дит кетотиолазы). Обобщенно эти нарушения относятся к кетотической гипергликемии. У больных с пропионовой ацидезией заметно повышен уровень пропионовой и метиллимонной кислоты (последняя предположительно образуется за счет конденсации пропионил-СоА с оксалукусусной кислотой). Выявление метиллимонной кислоты имеет особое значение в диагностике, так как в отличие от летучей пропионовой кислоты метиллимонная кислота — продукт стабильный, не разрушающийся при взятии и транспортировке проб. В моче обнаруживают и другие промежуточные метаболиты катаболизма изолейцина, такие как тиглиевая кислота, тиглилглицин и  $\alpha$ -метилацетоуксусная кислота.

Пропионовую ацидезию следует дифференцировать от дефицита голокарбоксилазсинтетазы (см. выше). У больных с пропионовой ацидезией, чувствительных к биотину, как оказалось в последующем, был дефицит голокарбоксилазсинтетазы. У них часты были кожные проявления и экскреция большого количества молочной, 3-метилкротоновой и 3-гидроксизовалериановой кислот наряду с экскрецией пропионовой кислоты. Дефицит голокарбоксилазсинтетазы корректируется при лечении биотином, и леченые больные сохраняют толерантность к практически нормальному объему белка. Окончательный диагноз пропионовой ацидезии может быть установлен после исследования активности соответствующих ферментов в лейкоцитах и культуре фибробластов.

Лечение при острых приступах обычно состоит в проведении перитонеального или гемодиализа для удаления аммиака и других токсических продуктов. Следует также применять и другие способы усиления выведения аммиака почками (бензоат и др.). Необходимо энергично корректировать дегидратацию и ацидоз. Для минимизации катаболического состояния необходимо ввести адекватное количество калорий при минимальном количестве белка (0,25—0,5 г/кг в сутки) внутривенно или через желудочный зонд. Несмотря на то что больные с истинной пропионовой ацидезией редко реагируют на биотин, его следует назначить по 10 мг/сут в период начального приступа, а лечение необходимо продолжить до установления окончательного диагноза.

Длительное лечение проводится на основе низкобелковой диеты (0,5—1,5 г/кг в сутки). Требуется тщательное мониторинговое наблюдение за ростом ребенка и биохимическими параметрами. При стрессовых ситуациях, которые могут спровоцировать острый приступ (например, инфекции), требуется энергичное и всестороннее лечение.

Отдаленный прогноз сомнителен. Смерть может наступить в период острого приступа в любом возрасте. Возможно нормальное психомоторное развитие, но у большинства детей выявляются определенные проявления его стойкого отставания.

Частота пропионовой ацидезии с аутосомно-рецессивным

наследованием неизвестна. Пренатальный диагноз возможен при исследовании ферментативной активности культуры клеток амниотической жидкости.

**Метилмалоновая ацидемия.** Метилмалоновая кислота, структурный изомер янтарной кислоты, в норме образуется из пропионовой кислоты как часть катаболического пути изолейцина, валина, треонина, метионина и жирных кислот с нечетным числом атомов углерода. Существуют два фермента, принимающих участие в превращении метилмалоновой кислоты в янтарную: метилмалонил-СоА-рацемаза и метилмалонил-СоА-мутаза. Последний фермент использует в качестве кофермента аденозилкобаламин, метаболит витамина В<sub>12</sub> (см. рис. 7-6). Дефицит мутазы или ее кофермента приводит к накоплению метилмалоновой кислоты и ее предшественников в жидкостях организма. Дефицит рацемазы до настоящего времени окончательно не идентифицирован. После попадания в клетку витамин В<sub>12</sub>, или кобаламин, претерпевает ферментативную активацию с превращением в два кофермента: аденозилкобаламин и метилкобаламин. Первый представляет собой кофермент метилмалонил-СоА-мутаза, а последний — кофермент для реметилирования гомоцистина в метионин (см. рис. 7-4). Различают по крайней мере шесть генетически различных дефектов, которые могут привести к метилмалоновой ацидемии. Два из них затрагивают белок мутазы (апофермент) как таковой. Эти дефекты обозначают  $mut^0$ , что означает отсутствие ферментативной активности, и  $mut^-$ , что указывает на частичное отсутствие апофермента мутазы. Другие четыре дефекта находятся на пути активации кобаламина и обозначаются  $cb1A$ ,  $cb1B$ ,  $cb1C$ ,  $cb1D$ ; первые два дефекта приводят к дефициту аденозилкобаламина, в то время как при формах  $cb1C$  и  $cb1D$  нарушается как синтез аденозилкобаламина, так и метилкобаламина. У больных с вариантами  $mut^0$  и  $mut^-$ ,  $cb1A$  и  $cb1B$  отмечаются сходные клинические и лабораторные признаки. У больных с формами  $cb1C$  и  $cb1D$  менее выражены клинические проявления, чем при других типах, и у них отмечается гомоцистинурия наряду с метилмалоновой ацидемией. Наиболее част вариант  $mut^0$ .

Клинические проявления  $mut^0$ ,  $mut^-$ ,  $cb1A$ ,  $cb1B$  сходны с таковыми при пропионовой ацидемии. Однако при метилмалоновой ацидемии значительно чаще, чем при пропионовой, у новорожденных встречаются фульминантные формы, приводящие к выраженному кетозу, ацидозу, гипераммониемии, панцитопении, коме и летальному исходу. Тяжесть клинических проявлений варьирует, а у некоторых больных симптоматика отсутствовала. Их выявляли по данным скрининга новорожденных. Эти дети не реагировали на лечение витамином В<sub>12</sub>, были толерантны к обычной диете, их умственное развитие не отличалось от нормы: у двух из них был выявлен дефицит апофермента мутазы (вариант  $mut$ ).

Лабораторные данные включают в себя кетоз, аци-

доз, анемию, нейтропению, тромбоцитопению, гипергликемию и большое количество метилмалоновой кислоты в жидкостях организма. В моче также обнаруживались пропионовая кислота и ее метаболиты: 3-гидроксипропионовая и метиллимонная кислоты.

У больных с метилмалоновой ацидезией и гомоцистинурией (варианты cblC и cblD) обычно отмечают отставание физического и умственного развития, судороги, мегалобластическую анемию в течение первых нескольких месяцев жизни. У этих детей концентрация метилмалоновой кислоты в жидкостях организма ниже, чем при других формах заболевания. Гомоцистинурия также менее выражена, чем у больных с дефицитом цистатионсинтетазы. Встречаются лица более старшего возраста с деменцией, миелопатией и нарушениями речи.

У больных с дефицитом витамина В<sub>12</sub> в пище или отсутствием внутреннего фактора также выявляется продукция большого количества метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в дополнение к мегалобластической анемии.

Лечение больных метилмалоновой ацидезией сходно с таковым при пропионовой ацидемии (см. выше), за исключением того, что вместо биотина используют большие дозы витамина В<sub>12</sub> (1 мг/сут). Несмотря на то что большинство больных с дефицитом апофермента мутазы не реагируют на витамин В<sub>12</sub>, всех больных следует попытаться лечить им.

Отдаленный прогноз зависит от типа ферментного дефекта. Особенно неблагоприятен прогноз при дефиците апофермента мутазы (mut<sup>0</sup> и mut<sup>-</sup>).

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу с распространенностью около 1:60 000. Пренатальный диагноз возможен при определении фермента мутазы в культуре амниотических клеток.

## ГЛИЦИН

Глицин не относится к незаменимым аминокислотам и синтезируется главным образом из серина и треонина. Основной катаболический путь требует сложной ферментной системы расщепления глицина для отщепления первого углеродного атома глицина и превращения его в двуокись углерода. Второй атом углерода переносится на тетрагидрофолат (ТГФ) с образованием гидроксиметилтетрагидрофолата, который либо реагирует с другой молекулой глицина с образованием серина (рис. 7-8), либо образуется метилтетрагидрофолат, который служит донатором метильных групп для многих реакций в организме (см. рис. 7-4).

**Гиперглицинемия.** У больных с различными вариантами нарушений обмена веществ повышен уровень глицина в жидкостях организма. К таким вариантам нарушения обмена веществ относятся пропионовая, метилмалоновая и изовалериановая

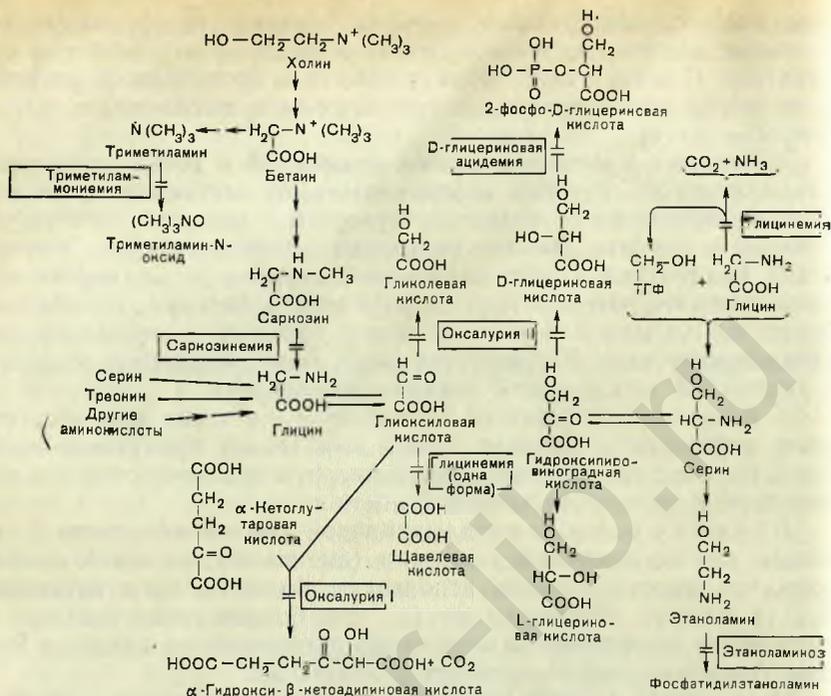


Рис. 7-8. Пути метаболизма глицина.

ацидемии и дефицит кетотиолазы. Эти нарушения получили обобщенное название кетотической гиперглицинемии, так как при них отмечаются приступы выраженного ацидоза и кетоза. Патогенез гиперглицинемии при этих нарушениях окончательно не изучен, однако было установлено, что у части больных различными органическими кислотами ингибируется ферментная система, участвующая в расщеплении глицина. Термин «некетотическая гиперглицинемия» сохраняется за теми клиническими состояниями, которые вызваны генетическим дефектом в системе ферментативного расщепления глицина (см. рис. 7-8). При этом гиперглицинемия не сопровождается кетозом.

**Некетотическая гиперглицинемия.** В большинстве случаев признаки болезни появляются в течение первых нескольких дней жизни. Такие клинические симптомы, как нарушение кормления, затруднения при сосании, летаргия могут прогрессировать достаточно быстро до развития глубокой комы. К частым симптомам относятся судороги, особенно миоклонические, и икота. Это нарушение обмена веществ обычно несовместимо с жизнью; терапевтические мероприятия могут вызвать лишь преходящее улучшение состояния. Сообщалось также о более стертых формах заболевания, при которых частыми симп-

томами были умственная отсталость, судороги и спастичность. В одной семье может выявляться гетерогенность тяжести клинических проявлений заболевания.

Лабораторные данные свидетельствуют о гиперглицинемии и гиперглицинурии от умеренных до выраженных, а также о повышении уровня глицина в спинномозговой жидкости. В целях дифференциальной диагностики некототической гиперглицинемии и ее других форм можно использовать определение соотношения концентрации глицина в спинномозговой жидкости с его концентрацией в крови: при некототической форме оно велико. Концентрация серина в плазме обычно небольшая, рН сыворотки находится обычно в пределах нормы. Различные аминокислотные нагрузочные тесты, используемые для выявления характера нарушений, обычно оказываются при этом заболевании неинформативными, за исключением того, что у большинства детей развивается глубокая кома после нагрузки валином. В связи с этим не следует прибегать к помощи этого теста.

Эффективное лечение не разработано. Заменное переливание крови, ограничения приема глицина с пищей, назначение бензоата натрия или фолата не меняли характера неврологических изменений. Использовались лекарственные средства, препятствующие влиянию глицина на нервные клетки (стрихнин и диазепам); при этом эффект наступал у некоторых больных с легкими формами заболевания.

Некототическая гиперглицинемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу и более всего распространена в Финляндии. Исследование ферментной системы возможно в препаратах, полученных из печени или головного мозга. Пренатальная диагностика достигается определением уровня глицина и серина в амниотической жидкости.

**Саркозинемия.** Повышенный уровень саркозина (N-метилглицин) отмечали как в крови, так и в моче, но постоянная, характерная клиническая картина, относящаяся к этому метаболическому дефекту, не была описана. По-видимому, дефект наследуется по рецессивному типу и затрагивает функцию саркозиндегидрогеназы, фермента, превращающего саркозин в глицин (см. рис. 7-8).

**D-Глицериновая ацидемия.** Умственная отсталость ассоциировалась с экскрецией аномального количества D-глицериновой кислоты, обычным количеством щавелевой кислоты, некототической глицинемией без ацидоза. При этом заболевании не изменяется уровень глицина в плазме и отсутствует персистирующий метаболический ацидоз. Возможен блок D-глицераткиназы (см. рис. 7-8), при котором глицерат не может превращаться в 2-фосфо-D-глицерат.

**Триметиламинурия.** Триметиламин в норме образуется в кишечнике в результате расщепления бактериями пищевого холина и оксида триметиламина. Яйца и печень служат основным

источником холина, а рыба — основным источником оксида триметиламина. Продуцируемый таким образом триметиламин абсорбируется и окисляется в печени триметиламинооксидазой до оксида триметиламина, не имеющего запаха, и выводится с мочой. Дефицит фермента приводит к массивной экскреции триметиламина с мочой. Сообщалось о нескольких больных, у которых заболевание протекало бессимптомно. От тела больного исходил неприятный запах, напоминающий запах гнилой рыбы. Ограничение потребления рыбы, яиц, печени и других источников холина (таких как орехи и крупы) способствует значительному уменьшению этого запаха.

**Глицинурия и гликоглицинурия.** Это различные виды почечной канальцевой дисфункции. Глицинурия сопровождается также пролинемию и пролинурию, поскольку кроме специфической почечной транспортной системы для глицина существует и общая транспортная система для пролина, гидроксипролина и глицина.

**Гипероксалурия и оксалоз.** В норме щавелевая кислота образуется главным образом за счет окисления глицина через глиоксиловую кислоту (см. рис. 7-8) и в меньшей степени в результате окисления аскорбиновой кислоты. Продукты, содержащие щавелевую кислоту, например шпинат, ревень, служат важнейшими ее источниками. Щавелевая кислота далее не метаболизируется в организме человека и выводится с мочой.

Вторичная гипероксалурия встречается при многих приобретенных состояниях, таких как дефицит пиридоксина, отравление этиленгликолем, прием больших доз витамина С. Первичная гипероксалурия относится к редким генетическим заболеваниям, при котором в организме накапливается большое количество оксалатов. Отложение оксалата кальция в паренхиматозных органах получило название оксалоза.

**Гипероксалурия I типа.** Это наиболее частая форма первичной гипероксалурии, но вообще заболевание редкое, вызванное дефицитом  $\alpha$ -кетоглутаратглиоксилаткарболигазы, превращающей глиоксиловую кислоту в  $\alpha$ -гидрокси- $\beta$ -кетoadипиновую кислоту; наследуется оно по аутосомно-рецессивному типу (см. рис. 7-8).

У большинства больных клиническая симптоматика появляется до возраста 5 лет. Вначале она связана с камнями в почках и нефрокальцинозом. Почечная колика и бессимптомная гематурия приводят к постепенному нарушению почечной функции, что проявляется нарушением роста и уремией. Большинство больных умирают в возрасте до 20 лет вследствие почечной недостаточности. Редким проявлением заболевания может служить острый артрит, который может быть неправильно расценен как проявление подагры, поскольку у больных с гипероксалурией I типа обычно повышен уровень мочевой кислоты. Известны также поздние формы заболевания, проявляющиеся у взрослых.

Лечение обычно малоэффективно. У некоторых больных

снижение экскреции оксалатов с мочой достигается назначением больших доз пиридоксина. Трансплантация почек при почечной недостаточности не изменяет исход заболевания, так как в большинстве случаев оксалоз поражал и трансплантированную почку.

**Гипероксалурия II типа.** Этот вариант обусловлен дефицитом дегидрогеназы D-глицериновой кислоты, того же фермента, который превращает глиоксиловую кислоту в гликолевую. При отсутствии этого фермента гидроксипирует (кетокислота серина) восстанавливается до L-глицериновой кислоты при участии лактатдегидрогеназы. Клинически эти больные неотличимы от больных с гипероксалурией I типа, за исключением того, что почечная недостаточность при II типе не отмечалась; у больных со II типом экскретируются большие количества с мочой L-глицериновой кислоты наряду с щавелевой. У здоровых в моче L-глицериновая кислота отсутствует. Как полагают, причина гипероксалурии заключается в усиленном превращении глиоксилоновой кислоты (см. рис. 7-8).

## **СЕРИН**

**Этаноламиноз.** Этот вид нарушения обмена веществ встречается у больных с кардиомегалией, гипотензией, церебральными дисфункциями и клиническими признаками, которые обычно ассоциируются с болезнью накопления гликогена II типа. Больные умирали в возрасте до 2 лет. У них во многих тканях содержался PAS-положительный материал, окрашивающийся и кармином Беста. Количество гликогена в печени и сердце было в пределах нормы, как и активность всех ферментов, связанных с гликогенозами, липидозами или мукополисахаридозами. В больших количествах этаноламин обнаруживали в печени и моче и не выявляли в сыворотке. Отмечалось 70% снижение активности этаноламинкиназы (см. рис. 7-8) в печени. Несмотря на то что было постулировано, что заболевание представляет собой дефект синтеза фосфатидилэтаноламина, это нарушение обмена веществ может представлять собой новый тип полимерной болезни накопления.

## **ТРЕОНИН**

**Треонинемия.** Треонин относится к незаменимым аминокислотам. Он может дезаминироваться до  $\alpha$ -кетомасляной кислоты или распадаться до янтарной кислоты через образование пропионовой кислоты. С выраженным повышением уровня треонина в моче и крови (до количества, превышающего норму в 13 раз в сыворотке) были связаны эпизодические судороги и отставание развития. У родителей больного 8-месячного ребенка уровень треонина в сыворотке был в пределах нормы. Локализация ферментного блока не установлена.

## ПРОЛИН И ГИДРОКСИПРОЛИН

Пролин и гидроксипролин в большом количестве содержатся в коллагене. Ни одна из этих аминокислот в норме в свободном виде в моче не определяется, за исключением периода раннего возраста. Экскреция связанного гидроксипролина (дипептиды и трипептиды, содержащие гидроксипролин) отражает процесс ресинтеза коллагена и увеличивается при заболеваниях, сопровождающихся ускоренным ресинтезом коллагена, например при рахите или гиперпаратиреозе.

**Пролинемия.** Известно два типа пролинемии, при которых избыточное количество пролина обнаруживается как в крови, так и в моче. В избыточном количестве с мочой экскретируются гидроксипролин и глицин вследствие ингибирования общего канальцевого механизма реабсорбции. При I типе пролинемии ферментный дефект затрагивает пролиноксидазу (рис. 7-9). При II типе, как предполагают, дефект затрагивает фермент на следующем этапе — дегидрогеназу, так как в избыточном количестве накапливаются пирролидинкарбоксилатная кислота и пролин. Тип I связан с умеренно выраженной умственной отсталостью, почечной патологией, нейрогенной глухотой и фотогенной эпилепсией, II тип был первоначально выявлен у ребенка с умеренно выраженной умственной отсталостью.

В настоящее время многие больные страдают тем и другим типом пролинемии, протекающей бессимптомно. Поскольку пролинемию у них обнаруживают случайно, диетотерапия может быть не показана.

**Гидроксипролинемия.** С увеличенным содержанием гидроксипролина в сыворотке и моче была сопряжена умственная отсталость. В отличие от пролинемии при гидроксипролинемии не определяется избыточной экскреции с мочой пролина и глици-

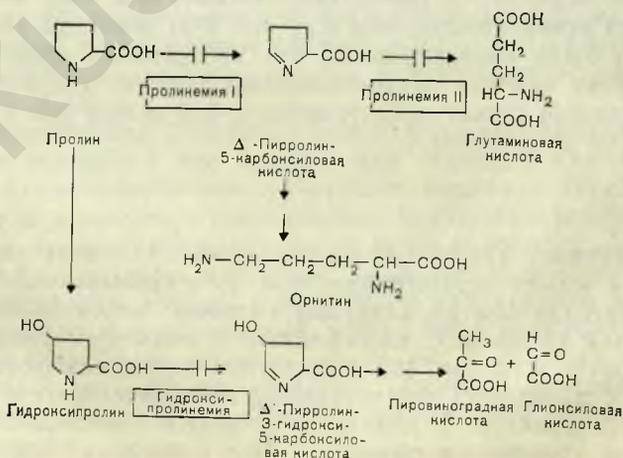


Рис. 7-9. Путь метаболизма аминокислот.

на, имеющих общий транспортный механизм. Дефект затрагивает гидроксипролиноксидазу (см. рис. 7-9), которая отлична от соответствующего фермента, действующего на пролин. Предполагается, что заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Были описаны здоровые взрослые сиблинги больных детей, страдающие гидроксипролинемией.

**Семейная иминоглицинурия.** Этот бессимптомный дефект почечной канальцевой реабсорбции пролина наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Поскольку пролин, гидроксипролин и глицин транспортируются с помощью единого для них механизма, у больных с семейной иминоглицинурией в большом количестве экскретируются две другие аминокислоты. Концентрация этих аминокислот в сыворотке находится в пределах нормы. У многих больных с этой патологией нарушен кишечный транспорт пролина, а у некоторых может отмечаться умственная отсталость. При осуществлении программы скрининга у 15 из 200 000 детей выявляют персистирующую иминоглицинурию, протекающую бессимптомно.

**Синдром дефицита пролидазы.** При распаде коллагена образуются имидодипептиды, в норме разрушающиеся под воздействием пролидазы крови. Дефицит этого фермента обуславливает это аутосомно-рецессивное заболевание. У многих больных с выраженной имидодипептидурией появляются типичные изменения суставов, дерматит с изъязвлениями кожи, аномалии скелета и сухожилий, спленомегалия, они подвержены инфекционным заболеваниям, всем этим проявлениям сопутствует отставание развития. Сообщалось о сиблинге больного, страдающем этой патологией, не проявляющейся клинически.

## **ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА**

Известно большое число врожденных заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма глутаминовой кислоты. Глутатион ( $\gamma$ -глутамилцистеинилглицин) участвует в системе неспецифического транспорта аминокислот, в частности в почечных канальцах и ворсинках кишечника. Циклический синтез и распад глутатиона играют роль в образовании дипептидов глутаминовой кислоты и других аминокислот для транспорта последних.

**Анемия, связанная с дефицитом  $\gamma$ -глутамилцистеинсинтетазы.** Хроническая гемолитическая анемия, интермиттирующая желтуха, умеренно выраженные неврологические проявления, прогрессирующая спинномозжечковая дегенерация, нарушения речи, миоклонические судороги могут быть результатом снижения активности  $\gamma$ -глутамилцистеинсинтетазы. Анемии при нарушениях  $\gamma$ -глутамилового цикла предположительно связаны со снижением концентрации внутриклеточного глутатиона, в результате чего мембрана эритроцитов становится более чувствительной к липидной пероксидации.

**Анемия, связанная с дефицитом глутатионсинтетазы.** Уме-

ренно выраженная гемолитическая анемия и интермиттирующая желтуха без неврологических нарушений были ассоциированы со значительным снижением активности глутатионсинтетазы эритроцитов и уровня глутатиона.

**Пироглутаминовая ацидемия (дефицит глутатионсинтетазы).** У больных с этим заболеванием экскретируются большие количества (6—20 г/сут) пироглутаминовой кислоты (она известна также под названием 5-оксо-L-пролина), представляющей собой промежуточный продукт  $\gamma$ -глутамилового цикла Мейстера, необходимого для транспорта аминокислот (рис. 7-10). В неонатальном периоде у больных могут быть признаки гемолиза и выраженного метаболического ацидоза. Может прогрессировать неврологическая патология или внешне психическое развитие находится в пределах нормы. Содержание глутатиона и активность глутатионсинтетазы достаточно низки в эритроцитах и фибробластах. Причина органической ацидемии состоит не столько в снижении утилизации пироглутаминовой кислоты, сколько в повышении ее продукции. Ацидемия связана с расторможенным ингибированием по принципу обратной связи  $\gamma$ -глутамилцистеинсинтетазы глутатином и дальнейшим превращением продуцируемого в избытке  $\gamma$ -глутамилцистеина в пироглутаминовую кислоту со скоростью, превышающей способность 5-оксипролиназы превращать ее вновь в глутаминовую кислоту. Объяснить причины разительного клинического контраста между пироглутаминовой ацидемией и умеренной анемией, связанной с дефицитом глутатионсинтетазы, пока невозможно, несмотря на то что в том и другом случае снижается активность этого фермента. При последнем заболевании у больных может отмечаться лишь дефицит эритроцитов, в то время как при первом в патологический процесс вовлекаются многие ткани.

**Пироглутаминовая ацидемия (дефицит 5-оксипролиназы).** В отличие от пироглутаминовой ацидемии, связанной с дефицитом глутатионсинтетазы, эта форма пироглутаминовой ацидемии связана непосредственно с неспособностью организма расщеплять это химическое соединение, что происходит и при других врожденных нарушениях обмена веществ. Повторно, начиная с периода новорожденности и до подросткового возраста, отмечаются приступы рвоты, диареи, болей в животе, не сопровождающиеся метаболическим ацидозом. Экскреция пироглутаминовой кислоты с мочой может достигать 9 г/сут. Активность 5-оксипролиназы в фибробластах и лейкоцитах больных значительно снижена, в то время как в фибробластах родителей больных она была промежуточной между активностью в норме и при патологии. Уровень других ферментов  $\gamma$ -глутамилового цикла был в пределах нормы, как и уровень глутатиона в эритроцитах.

**Глутатионемия.** Эту патологию выявляли при проведении обычного скрининга у взрослых, у которых выделялось большое

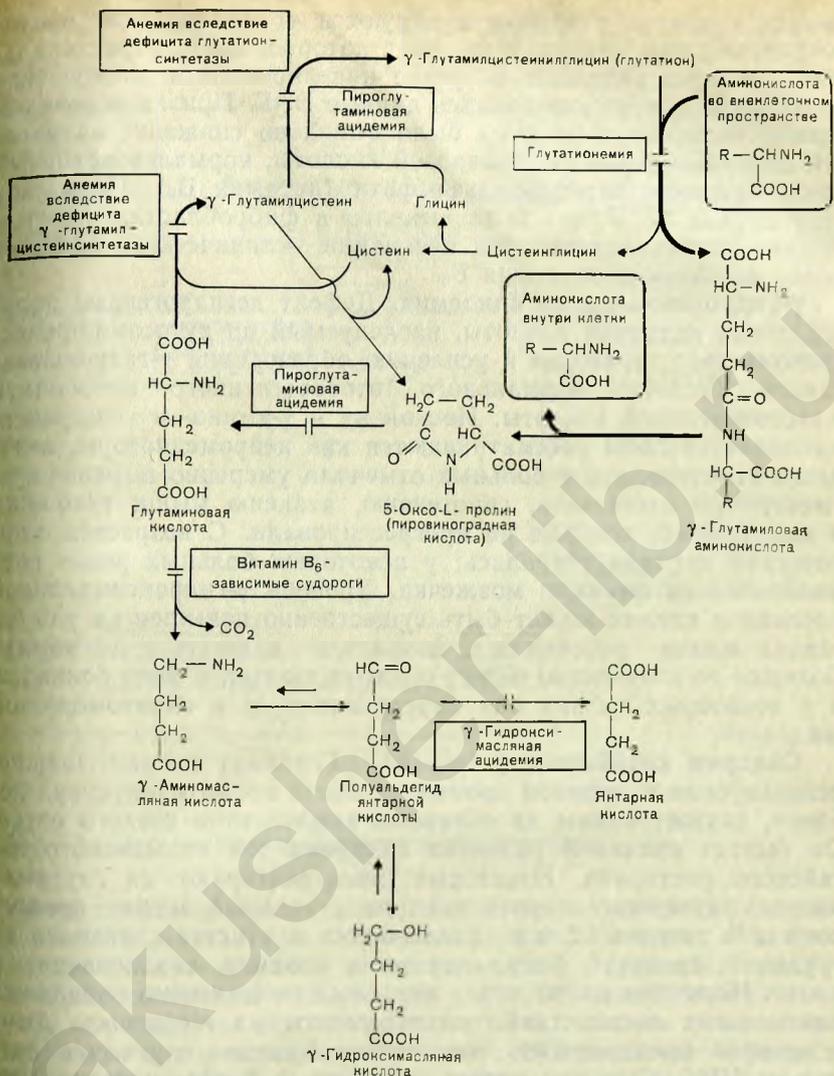


Рис. 7-10.  $\gamma$ -Глутаминовый цикл для неспецифического транспорта аминокислот. Обозначены дефекты синтеза и распада глутатиона.

количество глутатиона и был повышен его уровень в сыворотке. Активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в культуре фибробластов была очень низкой (см. рис. 7-10). Несмотря на то что этот фермент необходим для неспецифического транспорта аминокислот, их почечная экскреция остается в норме.

**Витамин  $B_6$ -зависимые судороги.** Зависимость судорог от витамина  $B_6$  можно заподозрить у детей, у которых судороги в

раннем возрасте с трудом купируются традиционными противосудорожными препаратами, но у которых после парентерального введения витамина В<sub>6</sub> резко нивелировались клинические проявления и нормализовались данные ЭЭГ. При исследовании тканей нескольких больных было выявлено снижение активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты, нормализовавшейся после введения пиридоксальфосфата (витамин В<sub>6</sub>). Поскольку этот дефект не может быть выявлен в фибробластах, диагноз обычно устанавливается на основании клинического эффекта после назначения витамина В<sub>6</sub>.

**γ-Гидроксимасляная ацидемия.** Дефект дегидрогеназы полуальдегида янтарной кислоты, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, приводит к усилению образования γ-гидроксимасляной кислоты, нормального второстепенного метаболита γ-аминомасляной кислоты. Поскольку и γ-амино- и γ-гидроксимасляная кислоты рассматриваются как нейромедиаторы, интересно отметить, что у больных отмечали умеренно выраженную умственную отсталость, гипотензию, атаксию мышц туловища и конечностей, которые не прогрессировали. С возрастом клиническая картина стиралась; у некоторых больных резко нормализовалась функция мозжечка. Уровень γ-гидроксимасляной кислоты в плазме может быть существенно повышен на ранних этапах жизни ребенка и с возрастом снижаться до нормы. Большое ее количество может обнаруживаться в моче больного, а у некоторых из них она определяется и в спинномозговой жидкости.

**Синдром китайского ресторана.** Глутамат натрия, широко используемая в пищевой промышленности ароматизирующая добавка, служит одним из активных компонентов соевого соуса. Он бывает причиной развития синдрома так называемого китайского ресторана. Некоторые лица реагируют на глутамат натрия развитием острого синдрома, который может продолжаться в течение 12 ч и заключается в чувстве сдавления за грудиной, головной боли, ощущении жжения, сердцебиении и рвоте. Несмотря на то что у взрослых не отмечено очевидных клинических последствий, эксперименты на животных дают основания предположить токсическое влияние глутамата натрия на ЦНС. Синдром может протекать доброкачественно, четко не очерчен врожденным нарушением метаболизма глутамата.

#### **ЦИКЛ МОЧЕВИНЫ И ГИПЕРАММОНИЕМИЯ**

Катаболизм аминокислот приводит к образованию свободного аммиака, высокотоксичного для нервной системы. Он детоксифицируется до мочевины через серию реакций, известных как цикл Кребса—Гензелейта, или цикл мочевины (рис. 7-11). Для синтеза мочевины требуется пять ферментов: карбамилфосфатсинтетаза, орнитинтранскарбамилаза, аргининсукцинатсинтетаза, аргининсукцинатлиаза и аргиназа. Шестой фермент, N-аце-

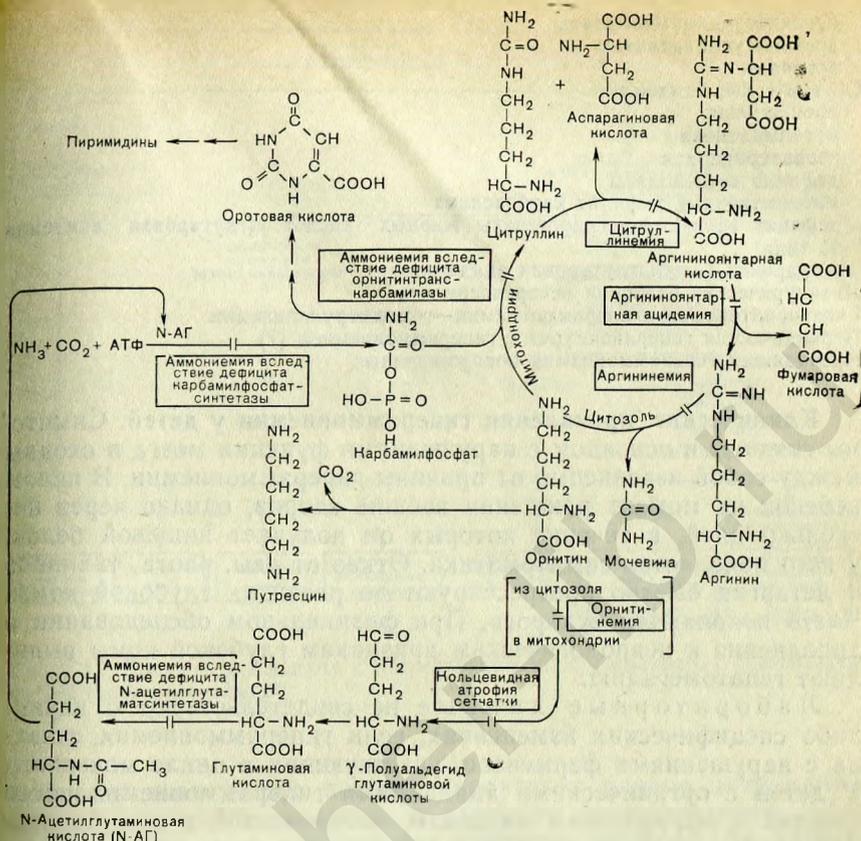


Рис. 7-11. Пути метаболизма аммиака и цикл мочевины.

тилглютаматсинтетаза, также требуется для синтеза N-ацетилглютамата, активатора карбамилфосфатсинтетазы. Выявлены индивидуальные дефекты этих ферментов, суммарная частота которых составляет один случай на 30 000 живорожденных детей; эти дефекты относятся к наиболее частым генетическим причинам гипераммониемии у детей. В дополнение к этим генетическим дефектам ферментов цикла мочевины выраженное повышение уровня в плазме аммиака может произойти и при других врожденных нарушениях обмена веществ. В настоящем разделе обсуждаются лишь дефекты ферментов цикла мочевины и переходящая гипераммониемия новорожденных.

**Врожденные нарушения метаболизма, приводящие к гипераммониемии**

- Дефицит ферментов цикла мочевины:
- карбамилфосфатсинтетазы
  - N-ацетилглютаматсинтетазы
  - орнитинтранскарбамилазы

аргининсукцинатсинтетазы  
аргининсукцинатлиазы  
аргиназы

**Органические ацидемии:**

пропионовая  
метилмалоновая  
изовалериановая  
дефицит кетотиолазы  
множественный дефицит карбоксилаз  
дефицит ацил-CoA-дегидрогеназы жирных кислот (глутаровая ацидемия II типа)

3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидемия

Лизинурическая белковая непереносимость

Гиперорнитинемия—гипераммониемия—гомоцитруллинемия

Периодическая гиперлизинурия с гипераммониемией (?)

Преходящая гипераммониемия новорожденных

**Клинические проявления гипераммониемии у детей.** Симптомы связаны в основном с нарушениями функции мозга и сходны между собой независимо от причины гипераммониемии. В целом ребенок на момент рождения внешне здоров, однако через несколько дней, в течение которых он получает пищевой белок, у него появляется симптоматика. Отказ от еды, рвота, тахипноэ и летаргия быстро прогрессируют до развития глубокой комы. Часто появляются судороги. При физикальном обследовании в дополнение к неврологическим признакам глубокой комы выявляют гепатомегалию.

Лабораторные данные не свидетельствуют о каких-либо специфических изменениях, если гипераммониемия связана с нарушениями ферментов, участвующих в цикле мочевины. У детей с органическими ацидемиями гипераммониемия часто связана с выраженным ацидозом, нейтропенией и тромбоцитопенией. Часто детям с гипераммониемией ставят диагноз генерализованной инфекции, поэтому они могут погибнуть, поскольку диагноз ошибочен. Данные аутопсии обычно неспецифичны. Таким образом, необходимо определять уровень аммиака в плазме у каждого больного ребенка, клиническую симптоматику у которого нельзя объяснить банальной инфекцией.

**Диагноз.** Основной диагностический критерий— это гипераммониемия. Уровень аммиака в плазме у больного ребенка обычно превышает 400 мкмоль (верхняя граница нормы составляет 350—600 мкг/л). Уровень азота мочевины в крови обычно низкий. Принцип подхода к дифференциальной диагностике можно видеть на рис. 7-12. При дефиците карбамилфосфатсинтетазы или орнитинтранскарбамилазы отсутствуют специфические нарушения содержания в плазме аминокислот, за исключением повышения уровня глутамина, аспарагиновой кислоты и аланина, вторичных по отношению к гипераммониемии. Выраженное повышение в моче уровня оротовой кислоты при дефиците транскарбамилазы отличает этот дефект от дефицита карбамилфосфатсинтетазы. У больных с дефицитом синтетазы аргининоянтарной кислоты, лиазы аргининоянтарной кислоты и

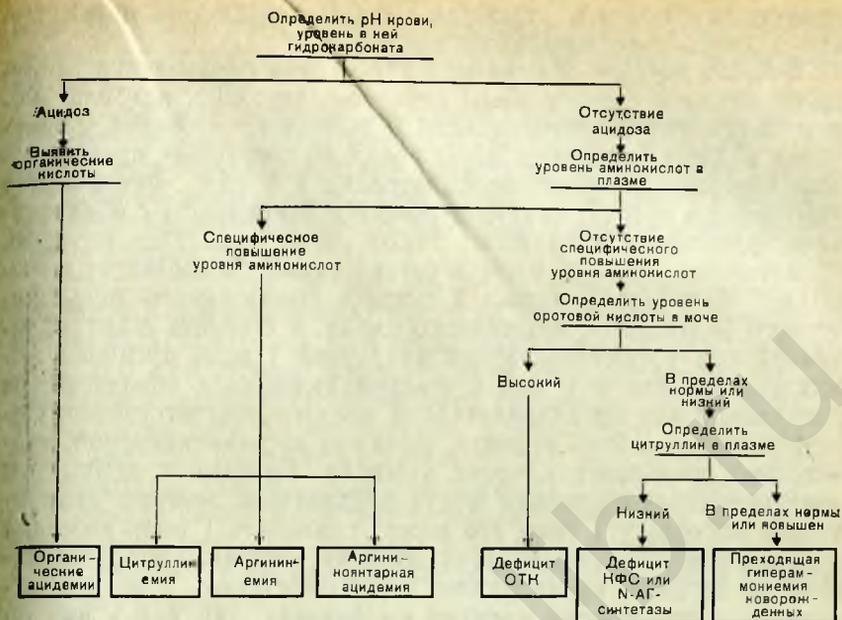


Рис. 7-12. Клинический подход к обследованию новорожденного с симптоматической гипераммониемией.

аргиназы значительно повышен уровень в плазме цитрулина, аргининоянтранной кислоты и аргинина соответственно. Для дифференциальной диагностики дефицита карбамилфосфатсинтетазы и N-ацетилглутаматсинтетазы может потребоваться определение активности соответствующих ферментов. Клинический эффект от приема внутрь карбамилглутамата, однако, дает основания предполагать дефицит N-ацетилглутаматсинтетазы.

**Лечение при острой гипераммониемии.** Больных с острой гипераммониемией, приводящей к неврологическим проявлениям, требуется немедленно и энергично лечить. Цель лечения заключается в удалении аммиака из организма и обеспечении поступления адекватного количества калорий и незаменимых аминокислот для сдерживания дальнейшего распада эндогенных белков. Поскольку почечный клиренс аммиака очень низок, его выведение из организма должно обеспечиваться с помощью диализа или формирования соединений с высоким почечным клиренсом. К наиболее эффективным методам удаления аммиака относится перитонеальный диализ. Обычно после него уровень аммиака в плазме заметно снижается в течение нескольких часов и у большинства детей нормализуется в течение 2 сут от начала проведения диализа. Гемодиализ также эффективен, однако требуется большой опыт при его проведении у детей

раннего возраста для суждения о его безопасности и преимуществах перед перитонеальным диализом.

Бензоат натрия (250 мг/кг в сутки) для образования гиппуровой кислоты с эндогенным глицином, вероятно, наиболее эффективный способ детоксикации и выведения аммиака. Гиппуровая кислота выводится через почки со скоростью, превышающей скорость клубочковой фильтрации в 5 раз. Фенилацетат (250 мг/кг в сутки), конъюгирующий с глутамином с образованием фенилацетилглутамин, также легко выводится почками.

Аргинин (300—700 мг/кг в сутки) также способствует повышению экскреции аммиака в связи с образованием промежуточного метаболита мочевинового цикла. У больных с цитруллинемией или аргининоянтранной ацидурией 1 моль аргинина может реагировать с 1 или 2 молями аммиака с образованием цитруллина или аргининоянтранной кислоты соответственно. Почечный клиренс этих веществ, особенно аргининоянтранной, значительно превышает клиренс аммиака. Больные с дефицитом орнитинтранскарбамилазы могут поддаваться лечению цитруллином, поскольку 1 моль его может связывать 1 моль аммиака с образованием аргинина. При дефиците карбамилфосфатсинтазы ни аргинин, ни цитруллин не способствуют усилению экскреции азота, однако аргинин им показан, так как у них он становится незаменимой аминокислотой.

Адекватное обеспечение калориями достигают путем внутривенного кормления или через назогастральный зонд. Для коррекции катаболического состояния требуются малые дозы белка (0,25—0,5 г/кг в сутки), предпочтительно состоящего из незаменимых аминокислот. В целях снижения нагрузки азотом некоторые исследователи использовали кетоаналоги незаменимых аминокислот, однако без существенного эффекта. Следует также обеспечить больным адекватную гидратацию. Для снижения возможного образования аммиака кишечными бактериями рекомендуется вводить внутрь неомицин и лактулозу.

Нормализация неврологического статуса может значительно отставать от нормализации уровня аммиака в плазме. Может пройти несколько дней, прежде чем состояние ребенка полностью нормализуется.

**Длительная терапия.** После нормализации общего состояния ребенка объем терапевтической помощи следует ограничить коррекцией основной причины гипераммониемии. В общем для всех больных требуется в определенной степени ограничение потребления белка (0,5—1,5 г/кг в сутки) независимо от характера ферментного дефекта. Следует также избегать провоцирующих гипераммониемию катаболических состояний.

**Дефицит карбамилфосфатсинтазы и N-ацетилглутаматсинтазы.** Дефицит этих двух ферментов вызывает однотипные клинические и биохимические изменения. Дети в течение первых нескольких дней жизни отказываются от еды, у них появляются рвота, судороги, развивается состояние летаргии и

комы. Известны поздние формы дефицита карбамилфосфатсинтетазы, проявляющиеся умственной отсталостью, приступами рвоты и летаргией.

Лабораторные данные выявляют гипераммониемию без повышения уровня специфических аминокислот в плазме; отмечается вторичная вследствие гипераммониемии повышенная плазменная концентрация глутамина и аланина. Количество оротовой кислоты в моче обычно низкое или оротовая кислота может отсутствовать.

Лечение больных то же, что и при гипераммониемии. При дефиците N-ацетилглутаматсинтетазы эффективен прием внутрь карбамилглутамата. В этой связи важно проводить дифференциальную диагностику дефицита этих двух ферментов, что достигается определением активности ферментов в биоптатах печени. Кроме того, нивелирование клинических проявлений и биохимических изменений на фоне лечения карбамилглутаматом подтверждает диагноз дефицита N-ацетилглутаматсинтетазы.

Дефицит карбамилфосфатсинтетазы наследуется по аутосомно-рецессивному типу, фермент в норме присутствует в печени и кишечнике. N-Ацетилглутаматсинтетазы выявляется только в биоптате печени.

**Дефицит орнитинтранскарбамилазы.** При этом заболевании, наследуемом по доминантному типу, сцепленному с X-хромосомой, гомозиготные лица мужского пола поражаются сильнее, чем гетерозиготы женского пола. У последних заболевание может быть умеренно выражено или могут отсутствовать его клинические проявления. Вероятно, эта патология наиболее распространена среди всех видов нарушений цикла мочевины.

Клинические проявления у новорожденных мужского пола те же, что и при выраженной гипераммониемии; однако встречаются и более стертые формы, симулирующие синдром Рея, что свидетельствует о гетерогенности мутантного гена. Как и при дефиците карбамилфосфатсинтетазы, уровень в плазме какой-либо специфической аминокислоты не повышен. Выраженное увеличение содержания в моче оротовой кислоты служит основой для дифференциальной диагностики этого состояния и дефицита карбамилфосфатсинтетазы.

Диагноз может быть подтвержден при определении активности фермента, в норме содержащегося только в печени. Перинатальная диагностика проводится путем биопсии печени плода. Лечение сходно с таковым при дефиците карбамилфосфатсинтетазы, за исключением того, что вместо аргинина можно использовать цитруллин.

Бессимптомные носители женского пола, гетерозиготные по гену, могут быть выявлены при нагрузке белком внутрь, при которой повышается уровень аммиака в плазме и оротовой кислоты в моче. У бессимптомных носителей умеренно выражена дисфункция ЦНС по сравнению со здоровыми сиблингами.

**Дефицит синтетазы аргининянтарной кислоты (цитрулли-**

немия). Это нарушение характеризуется значительной клинической и биохимической гетерогенностью. Спектр клинических проявлений варьирует от форм, приводящих к летальному исходу, до бессимптомных. Общие симптомы для всех форм заболевания, даже умеренно выраженных, — умственная отсталость и неврологическая патология. Диагностическое значение имеет повышение уровня цитруллина в плазме. Некоторое его повышение может выявляться и у больных с аргининотарной ацидурией, при этом также повышается уровень аргининотарной кислоты. Диагноз подтверждается при определении активности фермента, в норме он содержится в культуре фибробластов. Лечение сходно с таковым при других нарушениях цикла мочевины.

Цитруллинемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Выраженность проявлений мутантных генов, унаследованных от обоих родителей, отличается у конкретных больных, что указывает на существование у большинства из них двойной или сложной гетерозиготности. Пренатальная диагностика основывается на определении ферментативной активности в культуре амниотических клеток.

Несмотря на крайне неблагоприятный прогноз у новорожденных с клиническими симптомами заболевания, при стертых формах больные обычно хорошо реагируют на ограничение потребления белка.

**Дефицит аргининсукцинатазы (аргининотарная ацидурия).** Это второе по частоте нарушение цикла мочевины после дефицита орнитинтранскарбамилазы. Его частота в США составляет один случай на 70 000 живорожденных детей. Выраженность клинических проявлений и биохимических изменений значительно колеблется. При неонатальной форме заболевания выраженная гипераммониемия развивается в течение первых нескольких дней жизни, при этом уровень смертности очень высок. При подострых, или поздних, формах заболевания к важнейшим симптомам относятся умственная отсталость с эпизодически наступающей рвотой, нарушение развития ребенка, гепатомегалия. Особое диагностическое значение имеют нарушения волос (сухие, ломкие). Под микроскопом они выглядят так же, как при заболевании *trichorhexis nodosa*. Менее выраженные аномалии волос могут быть и у больных цитруллинемией.

Лабораторные данные свидетельствуют о гипераммониемии, умеренном повышении активности печеночных ферментов, неспецифическом повышении уровня глутамина и аланина в плазме, умеренном увеличении в ней количества цитруллина (выражено в меньшей степени чем при цитруллинемии) и выраженном повышении уровня аргининотарной кислоты. В большинстве аминокислотных анализаторов аргининотарную кислоту обнаруживают в месте локализации изолейцина или метионина, что может обусловить ошибочный диагноз. Аргининотар-

ная кислота может определяться в большом количестве в моче и спинномозговой жидкости, причем в последней ее концентрация обычно больше, чем в плазме.

Лечение аналогично таковому при других нарушениях цикла мочевины. Дефицит аргининсукцинатазы, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, в норме выявляется в эритроцитах, печени и культуре фибробластов. Пренатальный диагноз основывается на определении ферментативной активности в культуре амниотических клеток. Аргининянтарная кислота в повышенном количестве содержится также в амниотической жидкости, если болен плод.

**Дефицит аргиназы (гипераргининемия).** Второе наиболее редкое нарушение цикла мочевины (после дефицита N-ацетил-глутаматсинтазы), выявляемое рано по таким признакам, как рвота, раздражительность, отставание психического развития. К частым симптомам у старших детей относятся прогрессирующая спастичность с перекрещиванием ног, спастическая диплегия, атаксия, хореоатетоз и судороги. Умственная отсталость обычно выражена и прогрессирует. Приступы гипераммониемии обычно появляются в возрасте после 6 мес.

Лабораторные данные позволяют судить о выраженном повышении уровня аргинина в плазме и оротовой кислоты в моче. Диагноз подтверждается при определении активности аргиназы в эритроцитах. Ее дефицит наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и внутритрубная диагностика возможна путем определения ферментативной активности в эритроцитах плода.

**Преходящая гипераммониемия новорожденных.** Несмотря на то что количество аммиака в плазме у здоровых доношенных новорожденных соответствует таковому у детей старшего возраста, у большинства недоношенных детей, родившихся с низкой массой тела, отмечается умеренная преходящая гипераммониемия (40—50 мкмоль/л), которая может продолжаться в течение 6—8 нед. У них отсутствует какая-либо симптоматика, и при последующем наблюдении за ними в течение 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> лет не было выявлено каких-либо значимых неврологических изменений.

У новорожденных была выражена преходящая гипераммониемия. Большинство из них родились недоношенными со средней степенью респираторного дистресс-синдрома. Гипераммониемическая кома может развиться в течение 2—3 дней жизни, и при отсутствии своевременно начатого лечения возможно развитие заболевания. Лабораторные исследования позволяют выявить выраженную гипераммониемию (уровень аммиака в плазме достигает 4000 мкмоль/л) при умеренном повышении уровня глутамина и аланина в плазме. Содержание в плазме промежуточных аминокислот цикла мочевины обычно находится в пределах нормы, за исключением цитруллина, содержание которого может быть слегка увеличено. Причина патологии не

установлена. Активность ферментов цикла мочевины не изменена. Необходима энергичная и рано начатая коррекция гипераммониемии. Выздоровление обычно бывает без последствий, и гипераммониемия в дальнейшем не повторяется, даже если ребенок находится на обычной белковой диете.

**Орнитин.** Этот промежуточный метаболит цикла мочевины не включается в естественные белки. Он образуется в цитозоле из аргинина и должен транспортироваться в митохондрии, где используется в качестве субстрата фермента орнитинтранскарбамиллазы для синтеза цитруллина. Избыток орнитина катаболизируется двумя ферментами: орнитин-5-аминотрансферазой, митохондриальным ферментом, превращающим орнитин в предшественник пролина, и орнитиндекарбоксилазой, локализуемой в цитозоле и превращающей орнитин в путресцин (см. рис. 7-11). По меньшей мере два генетических нарушения могут приводить к гиперорнитинемии: кольцевидная атрофия сетчатки и синдром гипераммониемии — гиперорнитинемии — гомоцитруллинемии.

**Кольцевидная атрофия сетчатки и сосудистой оболочки.** Это аутосомно-рецессивное заболевание связано с дефицитом фермента орнитин-5-аминотрансферазы. Примерно половина больных — выходцы из Финляндии. Клинические проявления заболевания ограничены глазными симптомами и заключаются в ночной слепоте, миопии, потере периферического зрения и задней субкапсулярной катаракте. Изменения со стороны глаз начинают появляться в возрасте 5—10 лет и прогрессируют до полной слепоты к четвертому 10-летию жизни. Атрофические изменения сетчатки по форме напоминают извилины головного мозга. Интеллект у больных обычно не страдает. Выявляется 10—20-кратное увеличение содержания орнитина в плазме. Гипераммониемия и повышение уровня в крови других аминокислот отсутствуют. Некоторые больные поддаются лечению большими дозами пиридоксина (500—1000 мг/сут) на фоне ограничения приема аргинина.

**Синдром гиперорнитинемии — гипераммониемии — гомоцитруллинемии.** Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором дефект заключается в патологии системы, ответственной за транспорт орнитина из цитозоля в митохондрии, что приводит к накоплению орнитина в цитозоле и его дефициту внутри митохондрий. Первое обуславливает гиперорнитинемию, а второе сопровождается нарушением цикла мочевины и гипераммониемией. Гомоцитруллин образуется в результате реакции митохондриального карбамилфосфата с лизином как следствия внутримитохондриального дефицита орнитина. Острые приступы гипераммониемии в раннем детском возрасте могут привести к коме. К характерным симптомам относятся отставание развития, хроническая рвота, умственная отсталость и судороги. У больных отсутствовала глазная патология. Диагностическое значение обычно имеют выраженные повышение уров-

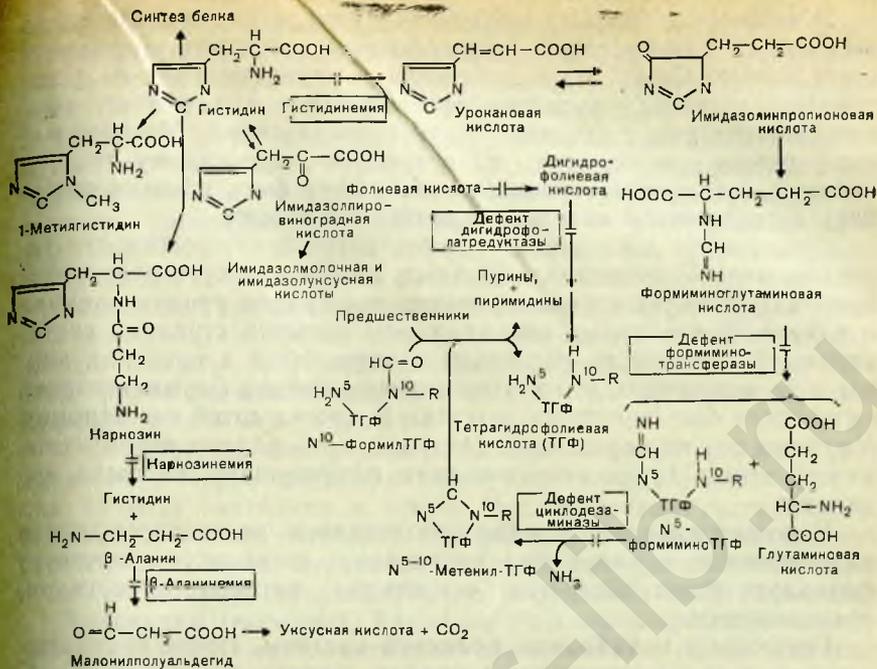


Рис. 7-13. Пути метаболизма гистидина, бета-аминокислот и фолиевой кислоты. Основные метаболические пути обозначены полужирным шрифтом. ТГФ — тетрагидрофолиевая кислота.

ней орнитина и гомоциструллина в плазме. Ограничение потребления белка приводит к уменьшению гипераммониемии. У некоторых больных улучшение состояния наступает при приеме орнитина.

## ГИСТИДИН

**Гистидинемия.** При гистидинемии отмечается дефицит в печени и коже фермента гистидазы, в норме превращающей гистидин в урокановую кислоту. В результате гистидин трансаминируется в имидазолпировиноградную кислоту, которая вместе с увеличенным количеством гистидина обнаруживается в моче (рис. 7-13). Имидазолпировиноградная кислота, как и фенилпировиноградная, вступает в реакцию с хлоридом железа, что сопровождается сине-зеленым окрашиванием. Многих больных с гистидинемией идентифицировали при проведении скрининг-тестов на фенилкетонурию, у некоторых из них ошибочно диагностировали фенилкетонурию. Для диагностики заболевания необходимо выявление повышенного уровня в плазме гистидина, а окончательный диагноз зависит от определения активности гистидазы в ороговевающем эпителии или печени.

У некоторых больных нарушается речь, у небольшого числа выявляется низкорослость, часть больных страдает умственной отсталостью. Связь этих симптомов с гистидинемией не установлена, поскольку рутинное скринирование аминокислот выявило многих лиц с бессимптомной гистидинемией. Метаболический дефект передается по аутосомно-рецессивному типу; в некоторых семьях гетерозиготность может быть идентифицирована по сниженной активности гистидазы в коже.

Существуют доказательства генетической гетерогенности гистидинемии. У некоторых больных детей по неустановленным причинам отмечалось одновременно повышение уровня аланина в плазме. В некоторых семьях, члены которых страдали гистидинемией, активность гистидазы в коже была в пределах нормы и не исключено, что в этих случаях дефект ферментативной активности был ограничен печенью. У многих детей с синдромом Марфана также определяют гистидинемию, однако взаимосвязь между этими двумя генетическими нарушениями не была выявлена.

У новорожденных с этим заболеванием не экскретируются имидазольные производные гистидина, поскольку существует физиологическая задержка созревания активности гистидинтрансминазы.

**Гистидин и метаболизм фолиевой кислоты.** После превращения гистидина в урокановую кислоту происходит его дальнейшее превращение в формиминоглутаминовую кислоту (ФИГК). Формиминогруппа этого соединения в норме переносится на фолиевую кислоту с сопутствующим образованием глутаминовой кислоты (см. рис. 7-13). Определение экскреции с мочой ФИГК после нагрузки гистидином используют для выявления состояний, характеризующихся дефицитом фолиевой кислоты. Как ФИГК, так и урокановая кислота экскретируется больными, страдающими мегалобластической анемией вследствие дефицита фолиевой кислоты. Урокановая кислота определяется также в моче детей, больных квашиоркором.

Выявлено четыре четких варианта дефектов метаболизма фолиевой кислоты, при которых ее уровень в крови не изменен или повышен. В первом случае определяется дефицит формиминотрансферазы; уровень формиминоглутаминовой кислоты повышается после приема гистидина. У некоторых детей, проживающих в Японии, у которых повышен уровень фолата, часто отмечали умственную отсталость, микроцефалию и изменения на ЭЭГ. У других больных, у которых уровень фолата находился в пределах нормы и отсутствовали гематологические нарушения или отставание развития, с мочой выделялось массивное количество ФИГК. У них эффективно было лечение фолатом, который снижал экскрецию ФИГК; эти случаи могут представлять собой доброкачественные варианты дефицита формиминотрансферазы. Более тяжело больные дети могут страдать двойным ферментным дефектом, т. е. не только формиминотрансфе-

разы, но и циклодезаминазы, ответственной за превращение N<sup>5</sup>-формимимидо-ТГФ в N<sup>5</sup>-N<sup>10</sup>-метилен-ТГФ (см. рис. 7-13). Второй и третий варианты метаболических нарушений локализируются на более отдаленных участках метаболического пути и включают в себя либо дефекты фермента, который в норме переносит метильные группы с N<sup>5</sup>-метилтетрагидрофолата на гомоцистеин с образованием метионина, либо затрагивает редуктазу, превращающую 5,10-метилен-ТГФ в N<sup>5</sup>-метилен-ТГФ (см. рис. 7-4). Четвертый дефект метаболизма фолиевой кислоты связан со снижением активности дигидрофолатредуктазы. У трех детей с мегалобластической анемией и нормальным уровнем фолата в сыворотке отмечали эффект на введение не фолиевой кислоты, а 5-формилтетрагидрофолиевой кислоты. При этом ферментативный анализ ткани печени позволил выявить дефицит активности редуктазы.

**Гистидинурия.** Экскреция гистидина с мочой в норме усиливается у беременных. Гистидинурия может происходить и при избытке гистидина в крови. Изолированная гистидинурия без гистидинемии, связанная с дефектом почечной канальцевой реабсорбции, была выявлена у трех детей, родители которых и сиблинги были гетерозиготными носителями этой патологии.

**Дипептиды гистидина.** Карнозин (β-аланилгистидин) и ансерин (β-аланил-1-метилгистидин) представляют собой пептиды гистидина с неустановленной функцией, выявляемые в мышцах. Эти пептиды, как и 1-метилгистидин, образующийся из ансерина, обнаруживают в моче здоровых лиц, особенно после употребления в пищу большого количества мяса индюшек или цыплят. Гомокарнозин (γ-аминобутирилгистидин), как можно предположить, — продукт, специфичный для головного мозга, так как он обнаруживается только в спинномозговой жидкости. При описанных далее нарушениях дипептиды гистидина определялись в моче, что было специфической находкой и не зависело от диеты.

**Имидазоловая ацидурия.** Избыточное выведение карнозина, ансерина и в некоторых случаях гомокарнозина (γ-аминобутирилгистидин), как и гистидина и 1-метилгистидина, было связано с особой формой церебромакулярной дегенерации, напоминающей ювенильную форму болезни Тея—Сакса. Как было показано, при этом заболевании повышен синтез этих дипептидов. Генетическая основа заболевания не установлена: у членов трех обследованных семей церебромакулярная дегенерация наследовалась по рецессивному типу, в то время как гистидиновая пептидурия передавалась по доминантному типу. Изолированное увеличение экскреции 1-метилгистидина без 1-метилгистидинемии было выявлено у трех сиблингов мужского пола с преждевременным половым созреванием, у которых отсутствовали другие клинические симптомы.

**Дефицит сывороточной карнозины.** У больных с дефицитом сывороточной карнозины обычно выражены неврологиче-

ские нарушения на фоне постоянной карнозинурии, но без карнозинемии. Дефект затрагивает фермент карнозиназу, который в норме гидролизует карнозин в гистидин и  $\beta$ -аланин и может быть определен в плазме. Заболевание наследуется по рецессивному типу.

**Гомокарнозиоз.** Гомокарнозиоз характеризуется прогрессирующей спастической параплегией, умственной отсталостью, пигментацией сетчатки и высоким уровнем гомокарнозина в спинномозговой жидкости, который может в 20 раз превышать нормальные величины. Связь биохимического дефекта с нарушениями интеллекта остается неясной. Увеличенное содержание гомокарнозина в спинномозговой жидкости было обнаружено у родителей больных детей и у некоторых нелеченных больных, страдающих фенилкетонурией.

## **БЕТА-АМИНОКИСЛОТЫ**

**$\beta$ -Аланинемия.** Летаргия, сомнолентность, припадки по типу *grand mal* и смерть в раннем детском возрасте связывали с персистирующей  $\beta$ -аланинемией при концентрации  $\beta$ -аланина, в 2—4 раза превышающей норму. Бета-аланин образуется при гидролизе определенных дипептидов и распаде урацила. В норме он в дальнейшем метаболизируется путем трансаминирования до малоновой кислоты, затем до ацетата и двуокиси углерода. Существуют доказательства блока трансаминирования  $\beta$ -аланина. Повышенный уровень в моче  $\beta$ -аминоизомасляной кислоты и таурина, как и  $\beta$ -аланина, заставляет предположить общий почечный механизм транспорта  $\beta$ -аминокислот. У больных детей повышен также уровень  $\gamma$ -аминомасляной кислоты в спинномозговой жидкости, плазме и моче. Неврологические симптомы связывают с увеличением количества  $\beta$ -аланина и уменьшением  $\gamma$ -аминомасляной кислоты в головном мозге. Патологическая экскреция с мочой  $\beta$ -аланина и  $\beta$ -аминоизобутирата была выявлена у здорового ребенка с повышенной ломкостью волос. Изолированный дефект транспорта  $\beta$ -аланина связывали с отставанием физического и умственного развития.

**$\beta$ -Аминоизомасляная ацидурия.** Избыточная экскреция  $\beta$ -аминоизомасляной кислоты генетически предопределена у небольшого процента здоровых лиц. В этом случае симптоматика отсутствует, а  $\beta$ -аминоизомасляная кислота ежедневно экскретируется в количестве 100—300 мг (у здоровых экскретируется 10—40 мг). Аномалия передается рецессивным геном. Кроме того,  $\beta$ -аминоизомасляная ацидурия сопровождается многие заболевания с деструкцией тканей и интенсивным распадом дезоксирибонуклеиновой кислоты. Здоровые лица, получающие с пищей большое количество  $\beta$ -аминоизомасляной кислоты, естественного метаболита валина и тимиона, способны быстро вывести ее из организма.

Лизин — незаменимая аминокислота с уникальным катаболическим путем, начинающимся с конденсации лизина с α-кетоглутаровой кислотой и образования сахаропина, а не с процесса переаминирования. Сахаропин в дальнейшем расщепляется до ацетоуксусной кислоты через серию реакций (рис. 7-14). Первые два фермента, задействованные в процессе катаболизма лизина, α-кетоглутаратредуктаза и сахаропиндегидрогеназа, скорее всего, являются частью одного белкового комплекса, контролируемого одним геном. Побочный путь распада лизина предполагает его переаминирование на первом этапе с образованием пипеколовой кислоты (см. рис. 7-14).

**Гиперлизинемия.** Выраженное повышение уровня лизина в

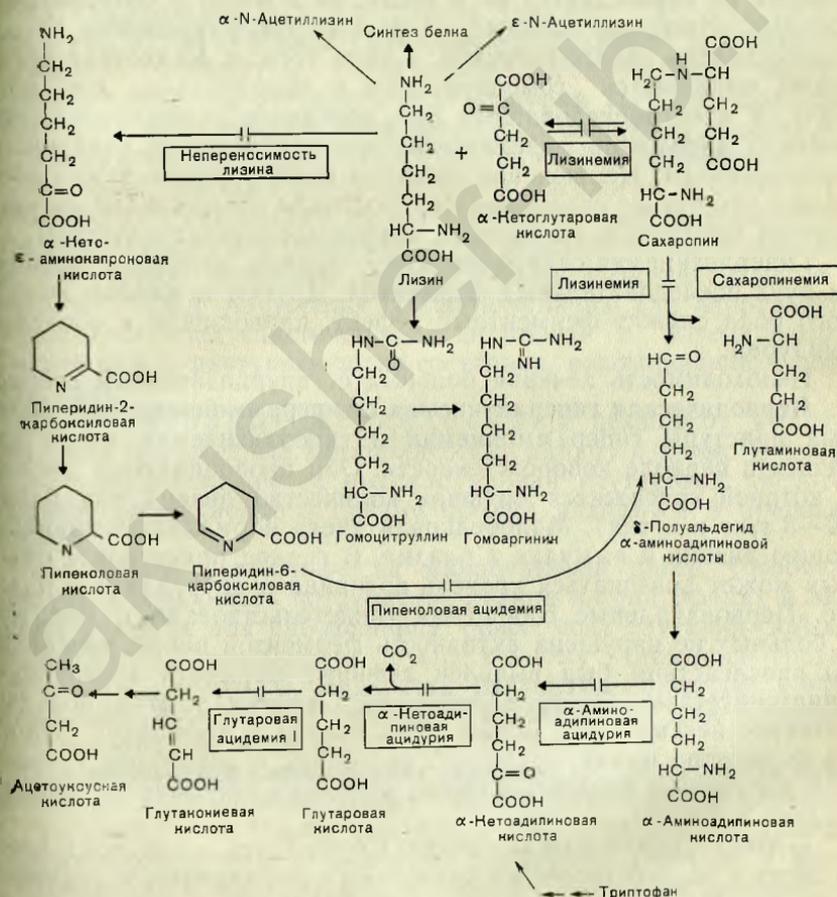


Рис. 7-14. Пути метаболизма лизина. Основные пути обозначены полужирным шрифтом.

плазме может быть стойким или периодическим; в последнем случае это связано также с гипераммониемией.

**Стойкая гиперлизинемия.** Это редкое, предположительно аутосомно-рецессивное, заболевание обусловлено дефицитом предполагаемого ферментного комплекса лизинкетоглутаратредуктаза/сахаропиндегидрогеназа. Выявлены около 20 больных с этой патологией.

Клинические проявления варьируют от выраженной умственной отсталости и отставания физического развития, «разболтанности» суставов и судорог до клинически не проявляющихся форм, которые определяются только при проведении скрининга. Гиперлизинемия — не общепризнанная причина клинических проявлений у больных с выраженной симптоматикой.

Лабораторные данные свидетельствуют о гиперлизинемии, сахаропинемии, лизинурии и сахаропинурии (сахаропин в норме не определяется ни в крови, ни в моче) у большинства больных. Известны больные, у которых гиперлизинемия не сопровождалась сахаропинемией. Кроме того, в жидкостях организма выявляются гомоциструллин и гомоаргинин (см. рис. 7-14). У всех обследованных был определен комбинированный дефицит ферментов лизинкетоглутаратредуктазы и сахаропиндегидрогеназы. Исключение составил один больной, у которого полное отсутствие сахаропиндегидрогеназы сопровождалось умеренным снижением активности лизинкетоглутаратредуктазы.

Гиперлизинемия/сахаропинемия — пример двойного дефицита двух последовательных ферментов. Другим примером подобного рода служит ферментный дефект, приводящий к оротовой ацидурии.

Необходимость лечения больных с гиперлизинемией спорна.

**Периодическая гиперлизинемия с гипераммониемией.** У больных приступы гипераммониемии и гиперлизинемии могут начаться в периоде новорожденности. Они провоцируются диетой, в которой содержится большое количество лизина или белка (2—3 г/кг в сутки). Малобелковая диета нормализует концентрацию лизина и аммиака в плазме. В период приступов у больных может повышаться уровень аргинина и цитруллина в плазме. Первоначальные сообщения свидетельствовали о том, что у больных не нарушена активность ферментов цикла мочевины, но впоследствии был выявлен дефицит фермента аргининсукцинатсинтетазы. Основопологающий дефект у этих больных остается неясным, но может быть связан с дефицитом одного из ферментов цикла мочевины, поскольку в некоторых случаях при нарушении ферментов цикла мочевины повышается уровень лизина в плазме.

**$\alpha$ -Аминоадипиновая ацидемия.** Сообщается о здоровых детях и детях с множественными скелетными аномалиями и пониженной способностью к обучению, у которых выделяется увеличенное количество  $\alpha$ -аминоадипиновой кислоты. Не удалось установить связи между клиническими нарушениями и биохимиче-

ским дефектом. В связи с тем что нагрузка лизином повышает экскрецию  $\alpha$ -аминоадипиновой кислоты, предполагают, что блок связан с ее неспособностью превращаться в  $\alpha$ -кетoadипиновую кислоту.

**$\alpha$ -Кетoadипиновая ацидемия.** С повышенным уровнем  $\alpha$ -кетoadипиновой кислоты в плазме и моче ассоциированы такие симптомы, как неонатальные судороги, ихтиоз, умеренный метаболический ацидоз, а впоследствии выраженное отставание развития ребенка. Дефект связан с нарушением декарбоксилирования  $\alpha$ -кетoadипиновой кислоты до глутаровой. Однако аналогичный биохимический дефект был выявлен и у клинически здорового сиблинга больного, что вызвало сомнения в существовании связи между метаболическим дефектом и умственной отсталостью.

**Глутаровая ацидурия I типа.** Глутаровая кислота представляет собой промежуточный продукт распада лизина (см. рис. 7-14), гидроксизина и триптофана (см. рис. 7-5). Глутаровая ацидурия I типа, редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефицитом глутарил-СоА-дегидрогеназы, следует дифференцировать от глутаровой ацидурии II типа, самостоятельного клинического и биохимического синдрома, вызываемого множественной недостаточностью ацил-СоА-дегидрогеназ.

Больные рождаются без признаков патологии и могут в течение первых нескольких месяцев жизни сохранять относительное клиническое благополучие, но в возрасте после 3 мес, как правило, у них начинают прогрессировать интеллектуальные и неврологические нарушения. Патогномонична для заболевания генерализованная спастичность с дистонией и хореоатетозом. Смерть может наступить после состояния, напоминающего синдром Рея.

Лабораторные исследования позволяют выявить умеренно выраженные метаболические ацидоз и кетоз. В крови и моче обнаруживаются высокие уровни глутаровой кислоты. Уровень аминокислот в плазме обычно находится в пределах нормы.

Лечение, основанное на малобелковой диете (особенно следует ограничивать потребление лизина и триптофана) и введении больших доз рибофлавина (кофермент глутарил-СоА-дегидрогеназы), способствует существенному снижению уровня глутаровой кислоты в жидкостях организма. Введение  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в терапевтической дозе приводит к некоторому улучшению состояния больного.

**Пипеколатемия (пипеколовая ацидемия).** Пипеколовая кислота — один из промежуточных метаболитов второстепенного пути катаболизма лизина (см. рис. 7-14). Повышенный уровень пипеколовой кислоты в жидкостях организма отмечали у детей с признаками и симптомами, сходными с таковыми при синдроме Целльвегера. Уровень в плазме лизина и других аминокислот остается в пределах нормы. Кистозные изменения в почках

и отсутствие печеночных пероксисом, часто встречающихся при синдроме Целльвегера, отсутствуют при пипеколовой ацидемии. Как полагают, дефект затрагивает фермент оксидазу аминокислотного полуальдегида, катализирующего превращение пипеколовой кислоты в  $\alpha$ -аминоадипиновый полуальдегид, но патогенез заболевания остается неясным.

**Лизинурия (гипердибазикаминоацидурия).** Двухосновные аминокислоты (лизин, аргинин, орнитин и цистин) имеют общий транспортный механизм в кишечнике и почках. Известно несколько генетических вариантов, при которых может нарушаться почечная реабсорбция одной из перечисленных двухосновных аминокислот или более. При цистинурии нарушается абсорбция всех четырех аминокислот. У некоторых больных, у которых с мочой теряется большое количество лизина, аргинина и орнитина, выражено отставание умственного и физического развития. Сообщается и о других больных со сниженным интеллектуальным развитием, у которых выявлен изолированный дефект транспорта лизина или нарушение, затрагивающее транспорт лизина и аргинина.

**Лизинурическая непереносимость белка (семейная непереносимость белка).** Эта редкая аутосомно-рецессивная патология связана с нарушенным транспортом лизина, орнитина и аргинина как в почках, так и в кишечнике. В отличие от больных цистинурией при этой патологии не увеличивается экскреция цистина с мочой. К клиническим проявлениям заболевания в первые несколько месяцев жизни относятся отставание развития ребенка, его отказ от еды, рвота и диарея. В дальнейшем могут отмечаться отставание психического и физического развития, сочетающиеся с приступами гипераммониемической комы. У больных при этом появляется отвращение к белковой пище, у них могут быть редкие ломкие волосы, гепатомегалия, остеопороз и гипермобильность в суставах.

Лабораторные данные могут способствовать выявлению гипераммониемии, анемии, нейтропении и тромбоцитопении. Концентрация в плазме лизина, аргинина и орнитина обычно невелика, но выведение этих аминокислот с мочой резко повышено. Механизм гипераммониемии может быть связан с дефицитом аргинина или орнитина; низкий уровень этих аминокислот замедляет скорость превращений в цикле мочевины и способствует гипераммониемии.

Лечение, заключающееся в соблюдении низкобелковой диеты при дополнительном введении аргинина и цитруллина, приводило к коррекции биохимических и клинических изменений.

В большинстве случаев заболевание встречается у выходцев из Финляндии, где распространенность синдрома составляет 1:80 000—1:60 000.

**Гидроксизинемия.** Гидроксизинемия выявлялась у лиц с различными симптомами (двое страдали трисомией по 21-й паре хромосом). Поскольку гидроксизин обычно не выявляется

в плазме, обнаружение в ней даже небольшого его количества свидетельствует о том, что патология не связана с нарушением почечной абсорбции. Природа дефекта, предположительно связанного с распадом свободного гидроксизина, окончательно не установлена.

**Гидроксизиндефицитный collagen.** У больных с клиническими признаками синдрома Элерса—Данлоса был выявлен collagen с патологически низким количеством гидроксизина. У части больных были выражены сколиоз, «разболтанность» суставов, повышенная растяжимость кожи и тонкие рубцы, в то время как у других отмечались, кроме того, косолапость, отслойка сетчатки, пептические язвы и грыжа пищеводного отверстия. При определении активности фермента лизилпроколлагенгидроксилазы в культуре фибробластов было выявлено, что она составляла примерно  $\frac{1}{8}$  от нормы.

*Ирей Резвани, Виктор Г. Ауэрбах*  
(*Iray Resvani, Victor H. Auerbach*)

#### Список литературы

- Ballard R. A., Vinocur B., Reynolds J. W.* et al. Transient hyperammonemia of the preterm infant. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299: 920.
- Batshaw M. L., Brusilow S. W.* Asymptomatic hyperammonemia in low birth weight infants. — *Pediatr. Res.*, 1978, 12: 221.
- Batshaw M. L., Brusilow S., Waber L.* et al. Treatment of inborn errors of urea synthesis. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306: 1387.
- Batshaw M. L., Wachtel R. C., Thomas G. H.* et al. Arginine-responsive asymptomatic hyperammonemia in the premature infant. — *J. Pediatr.*, 1984, 105: 86.
- Cederbaum S. D.* Disorders of lysine metabolism. — In: *Practice of Pediatrics*/Ed. V. C. Kelley. — Vol. 6. — Philadelphia: Harper and Row, 1985.
- Dhondt J.-L.* Tetrahydrobiopterin deficiencies: Preliminary analysis from an international survey. — *J. Pediatr.*, 1984, 104: 501.
- DiGeorge A. M., Rezvani I., Garibaldi L. R.* et al. Prospective study of maple-syrup-urine disease for the first for days of life. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307: 1492.
- Donn S. M., Banagale R. C.* Neonatal hyperammonemia. — *Pediatr. Rev.*, 1984, 5: 203.
- Endo F., Kitano A., Uehara I.* et al. Four-hydroxyphenylpyruvic acid oxidase deficiency with normal fumarylacetoacetase: A new variant form of hereditary tyrosinemia. — *Pediatr. Res.*, 1983, 17: 92.
- Gaull G. E., Tallan H. H., Lonsdale D.* et al. Hypermethioninemia associated with methionine adenosyltransferase deficiency: Clinical, morphological and biochemical observations on four patients. — *J. Pediatr.*, 1981, 98: 734.
- Gibson K. M., Jansen I., Sweetman L.* et al. 4-Hydroxybutyric aciduria. A new inborn error of metabolism. III. Enzymology and inheritance. — *J. Inher. Metab. Dis.*, 1984, 7 (Suppl. 1): 95.
- Harpey J. P., Rosenblatt D. S., Cooper B. A.* et al. Homocystinuria caused by 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: A case in an infant responding to methionine, folinic acid, pyridoxine and vitamin B<sub>12</sub> therapy. — *J. Pediatr.*, 1981, 98: 275.
- Hayasaka K., Tada K., Kikuchi C.* et al. Nonketonic hyperglycinemia: Two patients with primary defects of P-protein and T-protein, respectively, in the glycine cleavage system. — *Pediatr. Res.*, 1983, 17: 967.

- Hoganson G., Berlow S., Kaufman S. et al. Bioppterin synthesis defects: Problems in diagnosis. — *Pediatrics*, 1984, 74: 1004.
- Holtzman N. A., Kronmal R. A., Van Doorninck W. et al. Effects of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. — *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314: 593.
- Hosietter M. K., Levy H. L., Winter H. S. Evidence for liver disease preceding amino acid abnormalities in hereditary tyrosinemia. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308: 1265.
- Kaufman S. Hyperphenylalaninemia caused by defects in bioppterin metabolism. — *J. Inher. Metab. Dis.*, 1985, 8 (Suppl. 1) : 20.
- Larsson A., Mattsson B., Wauters E. A. et al. 5-Oxoprolinuria due to hereditary 5-oxoprolinase deficiency in two brothers — a new inborn error of the 8-glu-tamyl cycle. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1981, 70: 301.
- Ledley F. D., Levy H. L., Shih V. E. et al. Benign methylmalonic aciduria. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311: 1015.
- Levy H. L., Waisbren S. E. Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309: 1269.
- Levy H. L. Phenylketonuria — 1986. — *Pediatr. Rev.*, 1986, 7: 269.
- Matalon R., Naidu S., Hughes J. R. et al. Nonketonic hyperglycinemia: Treatment with diazepam — a competitor for glycine receptors. — *Pediatrics*, 1983, 71: 581.
- Matsui S. M., Mahoney M. J., Rosenberg L. E. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308: 857.
- McInnes R. R., Arshinoff S. A., Bell L. et al. Hyperornithinaemia and gyrate atrophy of the retina: Improvement of vision during treatment with a low-arginine diet. — *Lancet*, 1981, 1: 513.
- Maryash D. L., Levy H. L., Guthrie R. et al. Prospective study of early neonatal screening for phenylketonuria. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304: 294.
- Msall M., Batshaw M. L., Suss R. et al. Neurological outcome in children with inborn errors of urea synthesis. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310: 1500.
- Mudd S. H., Skovby F., Levy H. L. et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthetase deficiency. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1985, 37: 1.
- Ney D., Bay C., Schneider J. A. et al. Dietary management of oculocutaneous tyrosinemia in an 11 year old child. — *J. Dis. Child.*, 1983, 137: 995.
- Niederwieser A., Blau N., Wang M. et al. GTP cyclohydrolase I deficiency, a new enzyme defect causing hyperphenylalaninemia with neopterin, bioppterin, dopamine, and serotonin deficiencies and muscular hypotonia. — *Eur. J. Paediatr.*, 1984, 141: 208.
- Nyhan W. L. Abnormalities in Amino Acid Metabolism in Clinical Medicine. — Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts, 1984.
- Reddi O. S. Threoninemia — a new metabolic defect. — *J. Pediatr.*, 1978, 93: 814.
- Roth K. S., Yang W., Forman J. W. et al. Holocarboxylase synthetase deficiency. A biotin responsive organic acidemia. — *J. Pediatr.*, 1980, 96: 845.
- Shinnar S., Singer H. S. Cobalamin C mutation (methylmalonic aciduria and homocystinuria) in adolescence. A treatable cause for dementia and myelopathy. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311—451.
- Starzl T. E., Zitelli B. J., Shaw B. W., Jr. et al. Changing concepts: Liver replacement for hereditary tyrosinemia and hepatoma. — *J. Pediatr.*, 1985, 106: 604.
- Wilcken B., Hammond J. W., Howard N. et al. Hawkinsinuria, a dominantly inherited defect of tyrosine metabolism with severe effects in infancy. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305: 865.
- Wilcken D. E., Wilcken B., Dudman N. P. et al. Homocystinuria — the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309: 448.
- Woo S. L. Prenatal diagnosis and carrier detection of classic phenylketonuria by gene analysis. — *Pediatrics*, 1984, 74: 412.
- Yokoi T., Honke K., Funabashi T. et al. Partial ornithine transcarbamylase deficiency simulating Reye syndrome. — *J. Pediatr.*, 1981, 99: 929.

## НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА УГЛЕВОДОВ

### НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА УГЛЕВОДОВ В КИШЕЧНИКЕ

Пищевые углеводы, входящие в состав диеты человека, включают в себя крахмал (растительный полимер глюкозы) и гликоген (животного происхождения), дисахариды лактозу и сахарозу и моносахариды (глюкоза, галактоза и фруктоза).

Различают две формы крахмала: амилоза и амилопектин. Амилоза состоит из глюкозных мономеров, соединенных  $\alpha$ -1,4-связью, что приводит к формированию прямых цепей. В амилопектине прямые цепи ветвятся вследствие образования  $\alpha$ -1,6-связей примерно у каждого 30-го  $\alpha$ -1,4 соединенного глюкозного мономера. В гликогене разветвления начинаются в среднем на уровне каждой 10-й  $\alpha$ -1,4-связи, где также образуются  $\alpha$ -1,6-связи.

Амилаза слюны и сока поджелудочной железы гидролизует крахмал и гликоген до мальтозы, мальтотриозы и  $\alpha$ -декстрина (изомальтоза). Мальтоза состоит из двух глюкозных единиц, соединенных между собой  $\alpha$ -1,4-связью. Мальтотриоза состоит из трех таких единиц,  $\alpha$ -декстрин — из нескольких мономеров глюкозы, соединенных  $\alpha$ -1,6-связями и несколькими  $\alpha$ -1,4-связями. В лактозе первый углеродный атом галактозы связан с 4-м углеродным атомом глюкозы. Первый атом углерода глюкозы в молекуле лактозы остается свободным, что предопределяет восстановительную способность лактозы. Лактоза дает положительную реакцию с реактивом Clinitest, но не с Testape. Полоски с Testape, как и сходный с ним реактив Clinistix, содержат глюкозооксидазу, которая воздействует только на свободную глюкозу. Таблетки Clinitest содержат сульфат меди, который превращается в ее оксид под воздействием восстановителей.

Восстанавливающие сахара включают в себя глюкозу, мальтозу, мальтотриозу и  $\alpha$ -декстрин, но к ним не относится сахароза. В ней концевой отрезок глюкозы, обладающий восстановительной активностью, связан с редуцирующим окончанием фруктозы, в результате чего редуцирующие группы обоих сахаров-гексоз не способны вступать в реакцию, и сахароза представляет собой непродуцирующий дисахарид.

Щеточная кайма ворсин кишечного эпителия проявляет следующую гидролитическую активность (что проявляется в гидролизе продуктов, указанных в скобках): мальтаза (мальтоза, мальтотриоза), изомальтаза ( $\alpha$ -декстрин), лактаза (лактоза) и сахараза (сахароза). Глюкоза и галактоза активно транспортируются через эпителий кишечника.

Гидролиз и транспорт могут быть нарушены как при генетически детерминированных (первичные) состояниях, так и при последствиях других заболеваний (вторичные), например при инфекционном гастроэнтерите или кистозном фиброзе. В любом

случае может развиваться клинический синдром мальабсорбции. В настоящем разделе рассматриваются лишь вопросы первичных нарушений мальабсорбции. О дефиците мальтазы не сообщалось, а дефицит остальных трех гидролаз и нарушение механизма глюкозогалактозного транспорта описаны в последующих параграфах.

### **Дефицит сахаразы — изомальтазы**

Клинические проявления дефицита сахаразы — изомальтазы включают в себя хроническую диарею, боли в животе и дискомфортное состояние, что отмечается при содержании в пище сахарозы (столовый сахар) или крахмала, т. е. при употреблении в большей части твердой пищи. При замене этой диеты на содержащую лактозу симптомы исчезают. Молоко переносится хорошо, как и глюкоза, но «разгрузочная водная диета», состоящая из воды, содержащей столовый сахар, фруктовых соков, газированных напитков, яблочного пюре, может усугубить диарею.

Прием внутрь тестовой дозы (1—2 г/кг) лактозы, глюкозы, галактозы или мальтозы обеспечивает нормальный уровень сахара в крови, чего не происходит при употреблении в пищу сахарозы, после которой может развиваться эксплозивная диарея. Кислотность (рН) испражнений низкая, поскольку за счет бактериальной ферментации неабсорбированных углеводов образуется молочная кислота. Она усиливает диарею, так как раздражает слизистую оболочку кишечника и повышает осмоляльность в его просвете.

Окончательный диагноз устанавливается после выявления пониженной активности сахаразы и изомальтазы в биоптате кишечника. Не установлена причина сочетанной недостаточности этих двух ферментов. Отсутствие стеатореи и атрофии ворсин кишечника служат дифференциально-диагностическими признаками, исключающими целиакию. Частичная атрофия ворсин, если таковая имеется, нивелируется с нормализацией структуры после лечения, основанного на длительном соблюдении диеты, не содержащей сахарозы (молоко, мясо, рыба, птица, животный жир, глюкоза, овощи и сыр).

### **Непереносимость лактозы**

Этот синдром проявляется по меньшей мере тремя клиническими вариантами: семейная, врожденная непереносимость лактозы и ее непереносимость с поздним началом.

**Семейная непереносимость лактозы.** Это редкое, тяжело протекающее заболевание, начинается с рвоты после первого кормления молоком или в течение первых нескольких дней жизни. Активность кишечной лактазы не изменяется. О ферментном дефекте не сообщалось.

**Врожденная непереносимость лактозы.** Ребенок страдает диареей, его беспокоят боли в животе, он вздут. Все это начинается вскоре после рождения, когда в диету включается лактоза. Эти симптомы исчезают в том случае, если молоко заменить на «разгрузочную жидкую диету». Может появиться стеаторея. Концентрация глюкозы в крови нормализуется после приема внутрь глюкозы или галактозы, но не лактозы, которая может спровоцировать резко выраженную диарею, метеоризм и кишечный дискомфорт. Молочная кислота обуславливает кислую реакцию испражнений и поддерживает диарею.

При биопсии тонкого кишечника при выраженном снижении активности лактазы морфологическая картина остается в пределах нормы. Эффективное лечение состоит в соблюдении безлактозной диеты.

**Непереносимость лактозы с поздним началом.** Клинические и патологоанатомические данные этой патологии аналогичны таковым при врожденной непереносимости лактозы, за исключением того, что заболевание может развиваться постепенно, начинаясь через несколько лет после рождения. Лица северо-европейского происхождения страдают этим заболеванием редко, в то время как среди представителей некоторых других этнических групп его распространенность может достигать 90%. Например, у одного из 10 лиц европеоидной и семи из 10 негроидной популяций, проживающих в США, умеренно выражены симптомы недостаточности лактазы, что определяется при проведении провокационных тестов (прием молока или лактозы: доза лактозы 50 г эквивалентна 1 л молока).

Дети и взрослые могут научиться модифицировать диету таким образом, что содержание в ней лактозы не будет превышать количества, которое может усвоить их организм. Частичная недостаточность лактазы может стать причиной относительной стертости симптомов во многих случаях.

### **Глюкозогалактозная мальабсорбция**

Наследование глюкозогалактозной мальабсорбции происходит по аутосомно-рецессивному типу. У новорожденных при этом выражена диарея, вздут живот, они чувствуют дискомфорт после первого кормления водой с глюкозой или молоком. Симптоматика остается при кормлении смесями, в состав которых входит сахароза или мальтоза, но нивелируется при кормлении безуглеводными смесями с добавлением фруктозы. После введения фруктозы в крови повышается уровень глюкозы, чего не происходит при введении лактозы, глюкозы, галактозы.

Морфологически слизистая оболочка кишечника не изменена, так же как не нарушена и активность кишечных дисахаридаз. Предполагается, что дефект затрагивает процесс транспорта глюкозы и галактозы через слизистую оболочку кишечника.

## Тестовые методы

Дефицит кишечной гидролазы может достоверно диагностироваться при исследовании специфической ферментативной активности биоптатов. Общедоступна техника пероральной биопсии слизистой оболочки кишечника и исследования ферментативной активности. Кроме того, возможно осуществление простейших тестов у постели больного, основанных на исследовании жидкой части каловых масс. Сразу после взятия образца кала его жидкую часть смешивают с двумя объемами воды и 15 капель этой смеси тестируют с использованием реактива Clinitest на предмет выявления редуцирующих сахаров, а одну каплю добавляют к реактиву Testape или выявления глюкозы. Если показатели реакции с Clinitest составляют 0,5% или менее, то это соответствует норме. Поскольку сахароза не относится к восстанавливающим сахарам, необходимо предварительно осуществить ее гидролиз путем кипячения одной части жидкой части кала в двух частях 0,1 N раствора соляной кислоты в течение 2 мин. После гидролиза компоненты сахарозы (глюкоза и фруктоза) могут быть выявлены реакцией с Clinitest.

У больных с непереносимостью сахара рН жидких испражнений скорее всего не достигает 6 и часто ниже 5,5 в том случае, если прошло достаточно времени для ферментации сахара бактериями в толстом кишечнике.

Пероральные тесты на толерантность к сахарам проводят после нескольких часов голодания. Ребенка просят выпить исследуемый сахар из расчета 50 г/м<sup>2</sup> поверхности тела в 10% растворе. В норме следует ожидать увеличения концентрации сахара в крови на 300 мг/л или более в течение последующих 2 ч и, что еще более существенно, в пробах жидкого кала отсутствует назначенный сахар или его количество не повышается после проведения теста. При дефиците дисахаридаз на сахарной кривой отсутствует реакция на введение дисахарида, однако кривая нормализуется, если вместо дисахарида больному ввести эквивалентное количество смеси моносахаридов, входящих в состав данного дисахарида.

## НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ В ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА

Внутриклеточное превращение глюкозы, фруктозы и галактозы схематически представлено на рис. 7-15, 7-16 и 7-17. Идентифицирующиеся дефекты ферментов (см. рис. 7-15, 7-16, 7-17) ассоциированы с заболеваниями, перечисленными в табл. 7-4, 7-5, 7-6.

Выявленное нарушение активности фермента должно служить основой диагностики и лечения врожденных нарушений обмена веществ. Однако ферментный дефект в одной ткани не может быть выявлен в другой ткани по нескольким причинам.



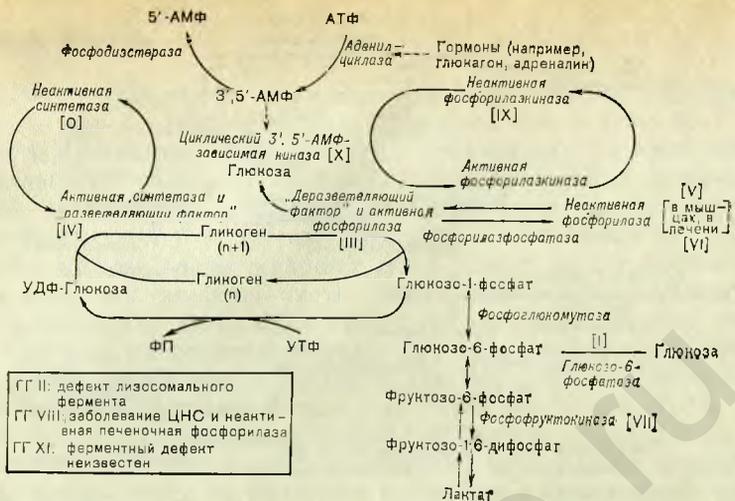


Рис. 7-17. Пути активации фосфорилизы и анаэробного гликолиза. Цифры в скобках указывают на тип гликогеноза, сопровождающегося дефектом определенного фермента. Типы перечислены в табл. 7-7.

1. Измененный фермент в норме может отсутствовать, что можно видеть на примере глюкозо-6-фосфатазы в мышцах. Таким образом, дефицит этого фермента в печени, почках и кишечнике при болезни накопления гликогена I типа (БНГ I) не относится к скелетной мускулатуре.

2. Активность фермента может отражать активность разнообразных ферментных белков в разных тканях. Примером могут служить гликоген-синтетаза, фосфорилиза или киназа фосфорилизы. Так, дефицит этих ферментов в печени при БНГ 0, БНГ VI или БНГ IX не затрагивает активности этих ферментов в скелетной мускулатуре.

3. Может не представиться возможность определить нарушенную активность более чем в одной ткани. Так, при дефиците галактокиназы в эритроцитах вероятен ее дефект в печени. Однако исследование активности галактокиназы в печеночной ткани при дефекте фермента в эритроцитах не проводится.

4. Возможна ситуация, когда ферментативная активность *in vivo* нарушена, в то время как *in vitro* она проявляется. Это бывает при псевдо-БНГ I (БНГ Ib), при которой отмечаются клинические и биохимические проявления БНГ Ia, за исключением того что *in vitro* активность глюкозо-6-фосфатазы в замороженных препаратах печени не отличается от нормы.

5. Дефект фермента *in vitro* может быть результатом артефакта. Например, активность печеночной фосфорилизы снижена или отсутствует при исследовании биопсийных препаратов, несмотря на то что она оказывается неизменной при посмертном исследовании у того же больного.

## **Аномалии, не сопровождающиеся лактатацидозом или патологическим накоплением гликогена**

**Нарушения метаболизма галактозы** см. в табл. 7-4 и на рис. 7-15.

**Галактоземия: дефицит галактокиназы.** Этот вид нарушения обмена веществ характеризуется галактоземией, лактозурией и катарактами при отсутствии умственной отсталости или аминокацидурии. Катаракты начинают формироваться после рождения, когда в диете содержится галактоза, образующаяся из лактозы молока. К моменту установления диагноза элиминация галактозы, поступающей извне, может оказаться слишком поздней для обратного развития катаракты, хотя младшие сиблинги больного могут не страдать этим заболеванием; у них следует осуществлять тестирование при рождении.

Галактокиназа катализирует первоначальное фосфорилирование галактозы. Если ее активность снижена, употребление с пищей галактозы приводит к увеличению ее концентрации в крови и моче, в которых она может обнаруживаться в качестве отличного от глюкозы редуцирующего вещества. Моча, исследуемая на предмет выявления галактозы, должна быть собрана после кормления галактозосодержащими смесями. Если больной ребенок получает воду с глюкозой в течение достаточного времени, предшествовавшего сбору мочи, галактоза в ней может отсутствовать и заболевание останется нераспознанным.

Постнатальная диета, основанная на исключении из нее галактозы, должна предотвратить формирование катаракты. Поскольку по остальным параметрам дети не имеют признаков патологии, прогноз может быть благоприятным.

Окончательный диагноз устанавливается тогда, когда в эритроцитах выявляют дефицит активности галактокиназы, но допускается вовлечение в процесс и печеночного фермента. Некоторая часть галактозы превращается в галактитол, который может быть ответственным за развитие катаракты. У больных активность галактокиназы в эритроцитах снижена; у гетерозиготных родителей и сиблингов активность фермента промежуточна. Наследуется заболевание по аутосомно-рецессивному типу. Частота встречаемости составляет примерно 1 на 40 000.

**Галактоземия: дефицит галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы.** Классическая галактоземия относится к серьезным заболеваниям с ранним появлением симптомов. Здоровый новорожденный в норме получает до 20% калорической нагрузки, обусловленной лактозой, состоящей из глюкозы и галактозы. При отсутствии трансферазы невозможен метаболизм галактозо-1-фосфата, накопление которого приводит к заболеванию и, возможно, во внутриутробном периоде.

Диагноз дефицита уридилтрансферазы следует заподозрить у новорожденного или ребенка старшего возраста, у которого

Таблица 7-4. Нарушения обмена углеводов в тканях, не сопровождающиеся лактатацидозом и аномальным накоплением гликогена

Аномальный фермент	Ткани, в состав которых входит аномальный фермент	Симптомы	Комментарии
Галактокиназа	Эритроциты; возможно, также печень (и другие ткани), так как принятая внутрь галактоза не превращается в глюкозу Возможность пренатальной диагностики не установлена, обычно не указывается	Прогрессирующая катаракта начинается в грудном возрасте; может распознаваться при нарушении зрения у школьника при отсутствии других симптомов заболевания; отсутствуют гепатомегалия, гепатотоксичность, аминокацидурия и умственная отсталость; прогноз благоприятный	Галактокиназу в печени больных до настоящего времени не исследовали; повышена концентрация галактозы и галактитола (но не галактозо-1-фосфата); галактоза и галактитол могут обусловить развитие катаракты
Галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы	Печень, эритроциты, кишечник; пренатальная диагностика возможна и показана путем изучения ферментов в клетках амниотической жидкости	Начинается сразу после рождения или позднее; рвота, гипогликемия, гепатомегалия, цирроз печени, спленомегалия, желтуха, катаракта, аминокацидурия, галактозурия, умственная отсталость; у нелеченных больных прогноз неблагоприятный; тест на толерантность к галактозе не нужен и опасен	Увеличено количество в клетках галактозо-1-фосфата и галактитола; галактозо-1-фосфат ответствен за гепатотоксичность и умственную отсталость, а галактитол — за развитие катаракты
Уридилдифосфат-галактозо-4-эпимераза	Эритроциты, лейкоциты, лимфоциты; в печени, культуре фибробластов и стимулированных лимфоцитах активность не нарушена	Признаки заболевания отсутствуют; не требуется диетических ограничений галактозы, которая метаболизируется в печени	Состояние выявляется при постнатальном скрининге, так как увеличена концентрация в эритроцитах галактозо-1-фосфата
Фруктокиназа	Печень, почки, кишечник	Симптомы отсутствуют, фруктозурия обнаруживается обычно случайно; лица с этим дефектом клинически здоровы	Состояние известно также под названием доброкачественной, или эссенциальной, фруктозурии; Testape (т. е. глюкозоксидаза) отрицателен, Clinitest положителен; моча не должна стать источником ложного диагноза сахарного диабета
1-Фосфофруктальдолаза	Печень, почки, кишечник; пренатальная диагностика не проводится	Гепатомегалия и цирроз печени, рвота и гипогликемия после приема фруктозы; аминокацидурия; прогноз может быть благоприятным при элиминации фруктозы; тест на толерантность к фруктозе не относится к необходимым исследованиям для постановки диагноза и может привести к необратимой коме, особенно у грудных детей и детей раннего возраста	Состояние известно также под названием наследственной непереносимости фруктозы; лейкоциты и эритроциты не вовлечены в процесс (в них в норме мало 1-фосфофруктальдолазы); возможна гетерогенность, что дает основание предполагать, что часть детей умрет в грудном возрасте, в то время как другие могут хорошо развиваться при том же лечении
Фосфоглицератмутаза (М-единица)	Мышцы	Миоглобинурия, боли в мышцах, сниженная толерантность к физическим нагрузкам	Недостает только мышечного фермента (тип ММ), мозговой изофермент (тип ВВ) определяется
Лактатдегидрогеназа (М-единица)	Мышцы, эритроциты, лейкоциты	Миоглобинурия, быстрая утомляемость после физической нагрузки	Отсутствует М-изоферментная субъединица, Н-изофермент определяется

Таблица 7-5. Нарушения в тканях обмена углеводов, сопровождающиеся лактацидозом

Аномальный фермент	Ткани, в состав которых входит аномальный фермент	Симптомы	Комментарии
Глюкозо-6-фосфатаза	Печень, почки, кишечник	Лактацидоз, гипогликемия, тенденция к развитию гепатомы в более старшем возрасте (см табл. 7-6)	Лечение при необходимости заключается в частом приеме небольших количеств пищи или продолжном ночном кормлении; противопоказаны портокавальное шунтирование, фенитоин (дифенин) и фенобарбитал (см. табл. 7-6)
Фруктозо-1,6-дифосфатаза	Печень	У грудных детей с гипогликемией, гипервентиляцией, судорогами, находящихся в состоянии шока при повышении уровня лактата в крови, гепатомегалии; принятая внутрь галактоза превращается в глюкозу, отсутствует превращение фруктозы, аланина и глицерина, что приводит к гиперлактацидемии; может наступить смерть	Выраженная жировая инфильтрация гепатоцитов, гипогликемия после приема фруктозы или глицерина (избегать подобных тестов); концентрация гликогена в печени меньше 1,4%; при исключении из диеты фруктозы и сорбитола возможно нормальное психическое и физическое развитие
Пируватдегидрогеназный компонент пируватдегидрогеназного комплекса, или 1-й фермент (E <sub>1</sub> ) пируватдегидрогеназного комплекса, или пируватдекарбоксилаза	Печень, головной мозг, лейкоциты, культура кожных фибробластов	Неврологические нарушения с момента рождения, увеличенная концентрация в крови пирувата и лактата, смерть в грудном возрасте или: интермиттирующие неврологические симптомы (атаксия, хореоатетоз), увеличенное количество лактата и пирувата в крови, нормальные психомоторное развитие и интеллект в межприступный период	При выраженной симптоматике заболевания у новорожденного, умершего в возрасте 6 мес, был полный ферментный дефект; частичный дефект у 9-летнего ребенка с интермиттирующими симптомами и нормальным состоянием в межприступный период
Дигидролипилтранс-ацетилаза, или 2-й фермент (E <sub>2</sub> ) пируватдегидрогеназного комплекса	Культура кожных фибробластов (другие ткани не были исследованы)	Выраженное отставание развития, минимальное повышение уровня пирувата и лактата в крови, выраженный лактацидоз при диете с низким содержанием жира и высоким содержанием углеводов	Данные, полученные при изучении кожных фибробластов одного больного, дают основание предполагать недостаточность дигидролипилтранс-ацетилазы (исследование проводили непрямым способом)
Дигидролипилдегидрогеназа, или 3-й фермент (E <sub>3</sub> ) пируватдегидрогеназного комплекса	Печень, мышцы, головной мозг, почки и все исследованные ткани; возможность пренатального диагноза не установлена	У мальчика, рожденного от родителей, состоящих в близком родстве, в возрасте 2 мес появились летаргия, гипертонзия, атрофия зрительного нерва, гортанный стридор, в 2 раза выше нормы повысился уровень пирувата, лактата, α-кетоглутарата крови; эффект от тиамин и пищевых жиров отсутствовал, смерть наступила в возрасте 7 мес; у 3-летней девочки, также родившейся от родителей, состоящих в близком родстве, были выражены неврологические признаки, лактацидоз, атрофия зрительного нерва и мышечная гипотония	Дигидролипилдегидрогеназа может функционировать in vitro как 3-й компонент α-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса; одновременная недостаточность того и другого дегидрогеназного комплекса может указывать на общность или сходство их трех компонентов
Пируваткарбоксилаза	Печень	У мальчика в возрасте 11 мес анорексия, рвота, летаргия, отставание развития, повышение уровня лактата и пирувата (в крови). У нелеченной новорожденной девочки — гипогликемия, отставание психомоторного развития, повышение уровня в крови пирувата, лактата, аланина; симптомы нарастали при большем содержании углеводов в диете, назначении АКГТ и анорексии, но уменьшились при низком содер-	Полная утрата активности фермента в печени, фермент отсутствовал в нормальных контрольных лейкоцитах и кожных фибробластах У больной общая активность ферментов печени была снижена более чем на 50%, что явилось результатом полного отсутствия 1-го и 2-го изоферментов

Аномальный фермент	Ткани, в состав которых входит аномальный фермент	Симптомы	Комментарии
Фосфатаза пируватдегидрогеназы	Печень, мышцы, но не головной мозг	<p>жании углеводов и белка, назначения тиамина</p> <p>У новорожденного мальчика выявлены лактацидоз, повышение уровня в крови пирувата, свободных жирных кислот, аланина, кетоновых тел; летаргия, раздражительность, генерализованные судороги; смерть наступила в возрасте 6 мес</p>	Инкубация печени больного с АТФ дезактивирует пируватдегидрогеназу нормальным образом; реакция фермента обычными методами, эффективными в контроле невозможна
Врожденный идиопатический лактацидоз (не выявлен ферментный дефект)	У больных обычно не проводились биохимические исследования, необходимые для выявления всех ферментных дефектов, указанных в таблице	<p>Судороги, летаргия, гипервентиляция, атаксия, рвота, отставание психомоторного развития, мышечная слабость, гипогликемия, глазная патология, гепатомегалия; смерть в грудном или детском возрасте или интермиттирующие приступы, совместимые с жизнью</p>	Диагноз «идиопатический лактацидоз» требует констатации того, что пируватдегидрогеназный комплекс и ферменты гликолиза не изменены; большинство больных с установленным диагнозом были обследованы не полностью
Подострая некротизирующая энцефалопатия Ли (ПНЭ)	Постоянный ферментный дефект не выявлен; тотальная недостаточность печеночной пируваткарбоксилазы у одного больного (первый больной, упомянутый в таблице в рубрике «дефицит пируваткарбоксилазы»)	<p>Судороги, летаргия, рвота, отставание психомоторного развития, мышечная слабость, слепота и др.; фатальное течение в грудном возрасте или более длительное течение (многие взрослые); симптомы не отличаются от таковых при многих других формах, указанных в таблице; ингибитор в моче для тиаминпирофосфатаденизинтрифосфатфосфорилтрансферазы, катализирующей реакцию <math>\text{ТПФ} + \text{АТФ} \rightleftharpoons \text{ТПФ} + \text{АДФ}</math></p>	Выявляются компоненты, описанные в рубрике «врожденный идиопатический лактацидоз», данные аутопсии головного мозга свидетельствуют об образовании полостей и демиелинизации базальных ганглиев, отчетливы при ПНЭ, дефицит пируваткарбоксилазы и фосфатазы, пируватдегидрогеназы; у 10% здоровых выявляют ингибитор (недостаточные данные)

определяется один из следующих симптомов: желтуха, гепатомегалия, рвота, гипогликемия, судороги, летаргия, раздражительность, затруднения при кормлении, недостаточное увеличение массы тела, аминоацидурия, катаракта, цирроз печени, асцит, спленомегалия или умственная отсталость. Если диагноз не установлен при рождении, повреждения печени (цирроз) и мозга (умственная отсталость) прогрессивно нарастают и становятся необратимыми. Таким образом, галактоземию следует исключать у новорожденных или детей раннего возраста с нарушением нормального развития или при выявлении перечисленных признаков.

Поскольку галактоза оказывает повреждающее действие у больных с галактоземией, диагностические тесты, основанные на ее приеме внутрь или внутривенном введении, неприемлемы. Прием галактозы обуславливает увеличение концентрации внутриклеточного галактозо-1-фосфата, который может выступать как конкурирующий ингибитор фосфоглюкомутазы. Это ингибирование транзиторно нарушает превращение гликогена в глюкозу и вызывает гипогликемию. Галактозо-1-фосфат ответствен за гепатотоксичность и умственную отсталость, а галактитол приводит к развитию катаракты. Дефицит как галактокиназы, так и уридилтрансферазы способствует повышению уровня галактитола.

При световой и электронной микроскопии печеночной ткани выявляют жировую инфильтрацию, формирование псевдодолек и очевидный макронодулярный цирроз. Эти изменения типичны для метаболических нарушений, но не указывают на определенный ферментный дефект.

Предварительно диагноз галактоземии ставят при выявлении редуцирующих веществ в нескольких пробах мочи, полученных от ребенка, получающего женское или коровье молоко, а также другие смеси, содержащие лактозу. Редуцирующие продукты, обнаруживаемые в моче при проведении Clinitest, могут быть идентифицированы при хроматографии или проведении ферментных тестов, специфических для галактозы. Clinitix и Testape — тесты отрицательные, так как при этом предусматривается реакция глюкозооксидазы, что специфично для глюкозы и не дает реакции с галактозой. Ферментный дефект легко выявляется в эритроцитах, в которых определяется и увеличенная концентрация галактозо-1-фосфата. Гетерогенность проявляется в виде частичного ферментного дефекта, что в настоящее время выявляется с возрастающей частотой. При полном отсутствии активности уридилтрансферазы очень незначительные количества галактозы могут метаболизироваться по альтернативному пути, что не сопровождается каким бы то ни было клиническим эффектом у большинства больных.

Частота заболевания составляет один на 50 000.

Термин «галактоземия», будучи адекватным для обозначения дефицита как галактокиназы, так и уридилтрансферазы,

Таблица 7-6. Признаки болезней накопления гликогена, типа 0-XI (БНГ 0—XI)

Тип ферментный дефект	Тканевое распределение избытка гликогена и ферментативной недостаточности	Клинические симптомы	Комментарии и синонимы заболеваний
БНГ 0 Гликогенсинтаза	Печень, но не мышцы (о других тканях данные отсутствуют); отложение гликогена в печени, активность ее гликогенсинтазы менее 2 % от нормы, но выявляется некоторое количество гликогена в печени (1 %)	Гипогликемия натощак; длительная гипергликемия после еды или приема глюкозы; умственная отсталость следует за частыми гипогликемическими судорогами: если судороги удаётся предотвратить частым приемом богатой белком пищи, психомоторное развитие может нарушаться	Агликогеноз; дефект был бесспорно выявлен у членов двух разных семей; ранний диагноз и диетотерапия имеют значение для предупреждения отставания развития; некоторые дети с кетотической гипогликемией могут страдать БНГ 0
БНГ Ia Глюкозо-6-фосфатаза	Печень, почки, кишечник; гликоген внутри ядер этих органов выявляется часто и не имеет диагностического значения; продленное в ночные часы кормление через зонд или насос может уменьшить клинические проявления, портокавальный анастомоз сопряжен с риском и клинически неэффективен; неэффективно лечение фенитоном (дифенин) и фенобарбиталом	Увеличение печени и почек, «кукольное лицо», отставание роста, умственное развитие не страдает, тенденция к гипогликемии, лактатацидозу, гиперлипидемии, гиперурикациемии, подагре, кровотечениям; после внутривенного введения галактозы или фруктозы не превращаются в глюкозу (внимание: эти тесты могут провоцировать ацидоз); abortивное повышение уровня глюкозы в крови после подкожного введения адреналина или внутривенного введения глюкагона или его отсутствие; количество в моче катехоламинов не изменено; прогноз благоприятный	Болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз; в процесс вовлекаются скелетная и сердечная мускулатура, лейкоциты или культивированные кожные фибробласты (в этих тканях в норме отсутствует глюкозо-6-фосфатаза)
БНГ Ib Активность глюкозо-6-фосфатазы	Активность глюкозо-6-фосфатазы не изменена в гомогенате замороженной печени, но снижена в	Симптомы те же, что и при БНГ Ia, кроме того, нередко определяется нейтропения	Дефект транспорта глюкозо-6-фосфата в микросомальных мембранах

вы не изменяется  
in vitro

БНГ Iv  
Выявляется активность глюкозо-6-фосфатазы in vitro

БНГ Ia, b  
Лизосомальная кислая α-глюкозидаза (недостаточная активность кислой α-1,4- и α-1,6-глюкозидаз; последняя расценивается как лизосомальный фермент, отщепляющий боковые цепи)

БНГ III  
Амило-1,6-глюкозидаза; фермент, расщепляющий боковые цепи

изотоническом гомогенате свежей ткани печени, которая никогда не замораживалась

Активность глюкозо-6-фосфатазы не изменена в замороженном гомогенате печени, но снижена в изотоническом гомогенате свежей ткани, которая никогда не замораживалась

При фатальной, инфантильной, классической форме (БНГ Ia) концентрация гликогена увеличена во всех исследуемых органах; недостаточность кислой α-глюкозидазы была генерализованной у одного ребенка; у других больных активность почечной кислой α-глюкозидазы находится в пределах нормы; амниотическая жидкость (в противоположность культуре кожных фибробластов) содержит кислую α-глюкозидазу, даже если плод болен

Печень, мышцы, сердце и др. в различных комбинациях; обозначаемые типы III A—III Г; аномальные культивированные клетки амниотической жидкости имеют диагностическое (биохимическое) значение

У больной девочки в возрасте 11 лет отметили гепатомегалию, лабильный диабет, частые приступы гипогликемии

У клинически здорового при рождении ребенка минимально выражена кардиомегалия, изменения на ЭКГ, повышение уровня тканевого гликогена, аномальные лизосомы в печени и коже, дефицит кислой α-глюкозидазы; в течение нескольких месяцев выявляется выраженная гипотензия, явная кардиомегалия, умеренная гепатомегалия; умственное развитие не страдает; смерть обычно наступает в грудном возрасте (БНГ Ia); случаи с вовлечением в процесс мышц и печени, но без кардиомегалии, встречаются у детей и взрослых (БНГ Iv); реакция глюкозы крови на введение глюкагона нормальная; содержание катехоламинов в моче не изменено

От умеренной до выраженной гепатомегалии; отсутствие или умеренная гипотензия; отсутствует или умеренно выражена кардиомегалия, редко патология на ЭКГ, отсутствуют ацидоз, гипогликемия или гипергликемия;

Транспортный дефект неорганического фосфата на уровне микросомальных мембран

Болезнь Помпе, генерализованный гликогеноз, сердечный гликогеноз; пренатальный диагноз в течение нескольких дней после амниоцентеза, выявлении при электронной микроскопии аномальных лизосом в некультивированных клетках амниотической жидкости; для пренатальной диагностики на основе данных ферментативного анализа требуются культивированные клетки жидкости, в которых изменено количество лизосом;

БНГ Ia: инфантильная фатальная форма  
БНГ Ib: поздняя ювенильно-взрослая форма

Ограниченный декстриноз, дебранчер-гликогеноз, болезнь Кори, болезнь Форбса; возможен пренатальный диагноз на основании данных исследования ферментов культуры клеток амниотической жидкости, но такая диагностика

Тип ферментный дефект	Тканевое распределение избытка гликогена и ферментативной недостаточности	Клинические симптомы	Комментария и синонимы заболеваний
БНГ IV Амило-1,4→ 1,6-трансглюкозидаза, разветвляющий фермент	Генерализованная (?); низкий или в пределах нормы уровень гликогена с аномальной структурой (амилопектиноподобные молекулы с меньшим количеством участков ветвления, чем в норме, в гликогене животного происхождения)	введение глюкагона сопровождается нормализацией уровня глюкозы в крови, если тест проводится после еды, но не натощак; умственное развитие не страдает; редко печеночная или сердечная недостаточность; содержание катехоламинов в моче не изменено; прогноз благоприятный	не представляется необходимой, так как заболевание протекает доброкачественно
БНГ V Дефицит мышечной фосфорилазы (врожденное отсутствие фосфорилазы в скелетных мышцах; интактна фосфоорилазоактивирующая система)	Скелетные мышцы; печень и миомерий в норме	Периодическая слабость и судороги в скелетных мышцах после физической нагрузки; отсутствует повышение уровня лактата в крови при ишемизирующей нагрузке; симптомы те же, что и при VII типе гликогеноза; умственное развитие не страдает, содержание катехоламинов в моче в пределах нормы, в более позднем возрасте присоединяется миоглобинурия; прогноз благоприятный	Синдром Мак-Ардла; в процесс вовлекаются печеночная и мышечная фосфорилазы; мышечная фосфорилаза сердечной мышцы не изучалась; пренатальный диагноз не проводится и не показан
БНГ VI Дефицит печеночной фосфорилазы (система активации фосфорилазы интактна)	Печень, скелетные мышцы в пределах нормы; лейкоциты нельзя использовать для диагностики	Выраженная гепатомегалия без спленомегалии, гипогликемия, ацидоза и гиперлипемии; не повышен уровень глюкозы в крови после подкожного введения адрепаллина или внутривенного введения глюкагона; умственное развитие не страдает; содержание катехоламинов в моче не изменено, прогноз благоприятный	Отсутствие глюкагонстимулированной гипергликемии отличает БНГ VI от БНГ IX; в последнем случае реакция на глюкагон нормальна; пренатальный диагноз не осуществляется и может быть не показан
БНГ VII Фосфофруктокиназа	Скелетные мышцы, эритроциты (в первых сообщениях; другие ткани не исследованы); не известно, поражены ли клетки амниотической жидкости, но пренатальный диагноз не показан	Периодически слабость и мышечные судороги после физической нагрузки; уровень лактата в крови после ишемизирующего теста не повышен; умственное развитие не страдает; симптомы идентичны таковым при БНГ V; прогноз благоприятный	Резкое снижение активности фосфофруктокиназы в скелетных мышцах, умеренное в эритроцитах, не установлено в других тканях; ограничение функциональных возможностей минимально
БНГ VIII Ферментный дефект до настоящего времени не выявлен; общая печеночная фосфорилаза не изменена, но ее большая часть неактивна (активность печеночной фосфорилазы снижена в результате утраты контроля за избыточной активацией фосфорилазы)	Печень, головной мозг; скелетные мышцы в пределах нормы; уровень гликогена в спинномозговой жидкости; при электронной микроскопии выявляют некоторое количество гликогена в мозге в форме α-частиц по ходу аксонных цилиндров и синапсов	Гепатомегалия; атаксия, нистагм, «танцующие глаза»; возможны неврологические нарушения, прогрессирующие до развития гипертонуса, спастичности, синдрома децеребрации, заканчивающиеся смертью; уровень адреналина и норадреналина в моче повышен в острую фазу заболевания	Важнейшая клиническая проблема у трех больных заключалась в прогрессирующем дегенеративном процессе в головном мозге

Тип ферментный дефект	Тканевое распределение избытка гликогена и ферментативной недостаточности	Клинические симптомы	Комментарии и синонимы заболеваний
<p><b>БНГ IXa, б, в</b> Дефицит печеночной киназы фосфорилазы (общее количество фосфорилазы не изменено, но она неактивна, что связано с недостаточностью фосфорилазы)</p>	<p>Печень; биохимические изменения в мышечной ткани при IXa и IXб отсутствуют, как и микроскопические; диагностика с использованием лейкоцитов невозможна; D-тироксин индуцировал киназу фосфорилазы у одного больного, но не индуцировал у двух других больных из другой семьи</p>	<p>Выраженная гепатомегалия, но отсутствуют спленомегалия, гипогликемия или ацидоз; количество катехоламинов в моче в пределах нормы; в норме уровень глюкозы в крови после внутривенного введения глюкагона или подкожного введения адреналина, прогноз благоприятный; лечение может быть не показанным (доброкачественная гепатомегалия может исчезнуть в процессе взросления)</p>	<p>Печеночная фосфорилаза может быть активирована <i>in vitro</i> под влиянием киназы, добавленной к гомогенату; нормальная реакция на глюкагон отличает БНГ IXa, б, в от БНГ VI; БНГ IXa наследуется по аутосомно-рецессивному типу, БНГ IXб — по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой; пренатальный диагноз не ставят и он не бывает необходимым</p>
<p><b>БНГ X</b> Утрата активности ц3',5'-АМФ-зависимой киназы в мышцах и предположительно в печени (общее количество фосфорилазы в печени и скелетных мышцах не изменяется, но фермент в них полностью инактивирован; активность киназы фосфорилазы составляет 50%</p>	<p>Печень и мышцы (другие органы не изучены); идентичные биохимические изменения были выявлены в двух мышечных биоптатах, полученных с интервалом в 6 лет</p>	<p>Выраженная гепатомегалия; в остальном изначально больной производил впечатление здорового человека, но через 6 лет после установления диагноза у него начались приступы умеренных мышечных болей; отсутствует кардиомегалия или гипогликемия; не повышен уровень глюкозы в крови после внутривенного введения глюкагона; у единственного известного больного по достижении им возраста 12 лет функциональные ограничения отсутствовали</p>	<p><i>In vitro</i> отмечали активацию фосфорилазы при условии (1), когда для ее определения не требовалось 3',5'-АМФ-зависимой киназы или (2) после добавления к гомогенату мышц больного дефицитной по киназе фосфорилазы мышечной ткани мышей, которая была источником 3',5'-АМФ-зависимой киназы; предполагаемый дефект ограничен активностью ц3',5'-АМФ-зависимой киназы, фосфорилирующей киназу фосфорилазы, остальные процессы фосфорилирования, зависящие от ц3',5'-АМФ, не нарушены</p>
<p>от нормы, что может быть связано с утратой активности 3',5'-АМФ-зависимой киназы)</p>	<p>Печень или печень и почки</p>	<p>Тенденция к ацидозу; выраженное отставание роста, витамин D-резистентный рахит, при котором требуется лечение большими дозами витамина D и приемом внутрь фосфатов; гиперлипидемия, генерализованная аминокацидурия, галактоз-, глюкоз- и фосфатурия; размер почек не изменен, не повышен уровень глюкозы в крови после внутривенного введения глюкагона или подкожного введения адреналина; выраженное повышение экскреции ц3',5'-АМФ после введения глюкагона</p>	<p>Мышцы, как правило, не страдают; БНГ XI может быть у лиц с гликогенозом и различными ферментными дефектами; у больных выявляют не связанный с цистинозом синдром Фанкони, сопровождающийся вторичной карнитиновой недостаточностью (приобретенная)</p>
<p><b>БНГ XI</b> Активность всех исследованных к настоящему времени ферментов (аденилциклаза, 3',5'-АМФ-зависимая киназа, фосфорилаза; фермент, отщепляющий боковые цепи, разветвляющий фермент, глюкозо-6-фосфатаза) находится в пределах нормы</p>			

чаще используется для обозначения последнего состояния в силу исторически сложившейся традиции.

Встречаются дети (хотя и редко) с галактоземией, хорошо переносящие большие объемы пищи, содержащей лактозу. Обычно галактоза должна быть исключена из диеты на ранних этапах в целях предотвращения развития выраженного цирроза печени, умственной отсталости, катаракты и повторяющейся гипогликемии. При строгом контроле за диетой прогноз обычно благоприятный.

**Дефицит уридилдифосфогалактозо-4-эпимеразы.** Различают две формы этого дефекта. В зависимости от тканевого распределения заболевание может протекать либо бессимптомно, либо по клинике напоминать классическую форму галактоземии, при которой определяется дефицит активности трансферазы.

При доброкачественной форме дефект выявляется случайно у внешне здорового индивида. Печень не увеличена, катаракта и патологические неврологические признаки отсутствуют. Рост и развитие ребенка, находящегося на полноценной диете, не нарушены. Больные могут быть выявлены при проведении неонатального скрининга по увеличению концентрации галактозо-1-фосфата в эритроцитах; активность галактокиназы и уридилтрансферазы находится в пределах нормы. Наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу. Дефицит эпимеразы выявляется в лейкоцитах, лимфоцитах и эритроцитах, но неизменная активность фермента в других тканях может объяснить не отличающуюся от нормы толерантность к галактозе и отсутствие клинической симптоматики. Лечение не требуется.

У больных с генерализованным дефицитом эпимеразы ее активность составляет в фибробластах менее 10% от нормы, помимо низкой активности в лейкоцитах и эритроцитах. У родителей активность фермента в фибробластах составляет около 50% от нормы, что подтверждает аутосомно-рецессивный тип наследования. Клинические проявления и течение неотличимы от таковых при классической галактоземии, они включают в себя катаракты, гепатомегалию, желтуху, протеинурию и редуцирующие субстанции в моче, отличные от глюкозы. Лечение состоит в соблюдении диеты, в составе которой отсутствует галактоза. Несмотря на то что эта форма галактоземии встречается редко, ее следует учитывать как возможную у больного с соответствующей симптоматикой и нормальной активностью трансферазы.

**Дефицит фруктокиназы (доброкачественная фруктозурия).** Это состояние не сопряжено с какой-либо клинической симптоматикой. Обычно оно обнаруживается случайно, когда в моче находят редуцирующее вещество. Лечение не требуется. Наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу, с частотой заболевания один случай на 120 000 населения.

Дефицит фруктокиназы выявляется в печени, кишечнике и

почках. Принятая с пищей фруктоза не метаболизируется. Ее уровень повышен в крови, и фруктоза выделяется с мочой, поскольку практически отсутствует порог ее почечной экскреции. Положительный Clinitest и отрицательный Clinistix дают возможность выявить в моче редуцирующую субстанцию, отличную от глюкозы. При хроматографии эта субстанция может быть идентифицирована как фруктоза.

**Дефицит 1-фосфофруктальдозы (наследственная непереносимость фруктозы).** Это тяжело протекающее у детей заболевание начинается при употреблении в пищу продуктов, содержащих фруктозу. Она, как и сахароза (столовый сахар, дисахарид глюкозы и фруктозы), может добавляться для подслащения в детское питание. Симптомы могут появляться уже на ранних этапах жизни, вскоре после рождения, если в диету включаются пищевые продукты или смеси, содержащие сахарозу или фруктозу. Ранние клинические проявления могут напоминать таковые при галактоземии и включают в себя желтуху, гепатомегалию, рвоту, летаргию, раздражительность и судороги. В моче можно выявить отличную от глюкозы редуцирующую субстанцию, при хроматографии идентифицируемую как фруктоза.

1-Фосфофруктальдоза практически полностью отсутствует в печени. В гепатоцитах аккумулируется фруктозо-1-фосфат, действующий как конкурирующий ингибитор фосфорилазы при концентрации, близкой к концентрации внутриклеточного глюкозо-1-фосфата. Обусловленное этим транзитное ингибирование превращения гликогена в глюкозу приводит к выраженной гипогликемии. У некоторых больных детей выявляют выраженное снижение превращения в печени фруктозо-1,6-дифосфата, что дополняет нарушение метаболизма фруктозо-1-фосфата. Концентрация фруктозо-1-фосфата может быть уменьшена в тканях организма путем элиминации фруктозы из диеты. Однако фруктозо-1,6-дифосфат представляет собой облигатный метаболит гликолиза и глюконеогенеза и не может быть элиминирован из организма при соблюдении диеты.

Выраженное нарушение распада фруктозо-1,6-дифосфата у некоторых детей может привести к прогрессирующему поражению печени, несмотря на то что они находятся на диете, не содержащей фруктозу, у больных с отсутствием клинической симптоматики, за исключением гепатомегалии и повышенного уровня сывороточных трансаминаз. Последовательное проведение биопсий печени выявляет увеличение ее жировой инфильтрации и фиброз с очаговым разрушением цитоплазмы, аномальными гликогеном и митохондриями, а также с необычными блядцеобразными и игольчатыми кристаллами в гепатоцитах. Прогноз при непереносимости фруктозы, как правило, неблагоприятен даже при строгом соблюдении диеты. Без диетических ограничений заболевание может приводить к смерти в грудном или раннем детском возрасте. У некоторых детей с

наследственной непереносимостью фруктозы симптоматика умеренно выражена.

**Проведение теста на толерантность к фруктозе** противопоказано, поскольку может осложняться гипогликемией, шоком и смертью.

Лечение заключается в полном исключении из рациона питания фруктозы. Эта задача может быть нелегкой, так как фруктоза относится к широкораспространенной добавке, обнаруживаемой даже в некоторых препаратах ацетилсалициловой кислоты. Наследование заболевания по аутосомно-рецессивному типу и частота (включая стертые формы у взрослых) составляют примерно один на 40 000 населения.

**Дефицит мышечной фосфоглицератмутазы.** Это нарушение обмена веществ было выявлено у взрослого, у которого, за исключением миоглобинурии и мышечных судорог, после физической работы никакой клинической симптоматики не отмечалось. После ишемического теста у него в крови не увеличивалась концентрация молочной кислоты, а при исследовании мышечного биоптата были выявлены неизменные концентрация гликогена и активность ферментов, за исключением снижения активности фосфоглицератмутазы, обусловленного небольшим количеством изофермента В (мозговой тип) и отсутствием изофермента М (мышечный тип).

**Дефицит лактатдегидрогеназы мышечного типа.** Неспособность синтезировать М-единицу лактатдегидрогеназы (ЛДГ) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и патологический ген локализуется в 11-й хромосоме. При этом сохраняется способность синтезировать Н-единицу фермента.

Больные жалуются в основном на слабость, у них определяют миоглобинурию после тяжелой физической нагрузки. Активность ЛДГ эритроцитов слегка ниже нормы, при этом непропорционально увеличено соотношение активности креатинкиназы и ЛДГ. Работа, приводящая к ишемии, сопровождается снижением уровня лактата в венозной крови (по сравнению с лицами контрольной группы), а концентрация венозного пирувата по меньшей мере в два раза больше, чем у лиц контрольной группы. У больных с дефицитом М-типа ЛДГ мышечный гликоген может превращаться в пируват, который затем высвобождается в кровоток, а не превращается в лактат.

### **Нарушения в тканях метаболизма углеводов, связанные с лактатацидозом**

Нарушения метаболизма углеводов, связанные с лактатацидозом, перечислены в табл. 7-5; на рис. 7-16 представлены соответствующие метаболические пути.

В норме концентрация молочной кислоты в крови составляет менее 180 мг/л, или 2 ммоль/л. Молочная ацидемия, не связанная с ферментным дефектом, может сопровождать гипоксе-

мию. В этом случае концентрация пировиноградной кислоты в сыворотке может оставаться в пределах нормы ( $<1,0$  мг/л), в то время как ее уровень обычно повышается в тех случаях, когда молочнокислая ацидемия обусловлена ферментным дефектом. В связи с этим представляется целесообразным определить уровень молочной и пировиноградной кислот в одной и той же пробе крови, а также в нескольких пробах при клинической симптоматике, поскольку может развиваться фатальная молочнокислая ацидемия с интермиттирующим течением. Дефицит тиамин (витамина В<sub>1</sub>), например при алкоголизме, также может быть связан с угрожающим жизни лактатацидозом, который корригируется введением тиамин. Он принимает участие в реакции пируватдегидрогеназы (см. рис. 7-16); это участие тиамин и его нетоксичность служат основанием для лечения им, что иногда сопровождается эффектом при трудно купируемом лактатацидозе.

При глубоком со стоном дыхании типа Куссмауля следует предполагать острый метаболический ацидоз, связанный с гиперлактатацидемией. Некорригированный ацидоз может привести к коме, дыхательной недостаточности, сердечно-сосудистому коллапсу, почечной недостаточности и смерти.

Гиперлактакацидемия встречается при таких нарушениях углеводного обмена, которые изменяют превращение пирувата в глюкозу через глюконеогенез или в двуокись углерода и воду в ходе цикла лимонной кислоты с участием митохондриальных ферментов. Следует определить содержание молочной кислоты в крови у детей грудного возраста и более старших детей с необъяснимым ацидозом, особенно в том случае, если анионный «срывал» в крови составляет более 16 ммоль/л.

**Дефицит глюкозо-6-фосфатазы.** Болезнь накопления гликогена I типа (БНГ I) — это лишь один из 12 типов гликогенозов, связанный с выраженным лактатацидозом. У большинства больных рецидивирующий метаболический ацидоз имеет минимальное клиническое значение, однако у некоторых детей он может представлять собой угрожающее жизни состояние.

**Дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы.** У больного симптоматика отсутствует до тех пор, пока он находится на грудном вскармливании. Если ребенок получает смеси, в состав которых входит фруктоза или сахароза, у них рецидивируют приступы гипогликемии, шок, кома, судороги и метаболический ацидоз, связанный с гиперлактацидемией. В периоды клинической ремиссии при физикальном обследовании не выявляют патологии, за исключением гепатомегалии. При отсутствии лечения заболевание приводит к отставанию психомоторного развития или смерти. Наследуется оно по аутосомно-рецессивному типу.

Фруктозо-1,6-дифосфатаза представляет собой один из четырех основных ферментов глюконеогенеза. Ее активность значительно снижена или не определяется в биоптатах печени при ее жировой инфильтрации и уменьшенном количестве гликогена.

Остальные ферменты метаболизма фруктозы, глюконеогенеза и распада гликогена остаются в пределах нормы. Естественное увеличение содержания глюкозы в крови после назначения глюкозагона происходит через 6, но не через 18 ч голодания, что указывает на быстрое истощение запасов гликогена в печени. После приема галактозы нормализуется концентрация глюкозы в крови, чего не происходит после приема фруктозы, глицерина или аланина. Последние могут вызвать острую гипогликемию и лактатацидоз; тесты на толерантность с этими веществами не следует применять. Голодание в течение более 10 ч приводит к гипогликемии и лактатацидозу. Клинические проявления могут напоминать кетотическую гипогликемию. Прогноз при дефиците фруктозо-1,6-дифосфатазы при отсутствии лечения неблагоприятен. Рост и развитие детей не нарушены, если диета не содержит фруктозы, сахарозы, сорбитола и разумно ограничена по жиру и белку.

**Дефицит пируватдекарбоксилазы.** Этот фермент также получил название пируватдегидрогеназного компонента, или 1-го фермента ( $E_1$ ) пируватдегидрогеназного комплекса. Активность фермента не была выявлена у новорожденного мальчика, родившегося с массой тела 1,3 кг при сроке гестации 35 нед с тахипноэ и неврологическими нарушениями. Ребенок умер в возрасте 6 мес, несмотря на попытки соблюдать соответствующую диету. Концентрации в плазме пирувата и лактата были велики. Напротив, у 9-летнего мальчика была выявлена 20% активность фермента в культуре кожных фибробластов и лейкоцитах. Ребенок страдал периодически дисфункцией мозжечка и хореоатетонидными движениями, которые начались в возрасте 16 мес, происходили 2—6 раз в год, продолжались от нескольких часов до 1 нед и, предположительно, провоцировались лихорадочным состоянием или другими стрессовыми ситуациями. Выраженность клинических проявлений во время приступов колеблется от неловкости движений до выраженной атаксии, при которой функциональная способность ребенка нарушалась настолько, что его двигательная активность проявлялась лишь ползанием. Концентрации в сыворотке пирувата, лактата и аланина были умеренно увеличены во время приступов, однако нормализовались в межприступный период (как и клиническая симптоматика). Дексаметазон уменьшал тяжесть приступов, но не корригировал химических нарушений в крови.

**Дефицит дигидролипилтрансацилазы.** Этот фермент обозначают как 2-й фермент пируватдегидрогеназного комплекса ( $E_2$ ), и единственный выявленный больной мальчик был в возрасте 9 лет. У него была выражена двигательная и умственная отсталость. На фоне голодания концентрации пирувата и лактата в крови были в пределах нормы, однако они увеличивались и превышали в 2 раза показатели в норме через 2 ч после приема обычной пищи. Диета, обогащенная углеводами, но не

жирами (65% и 15% соответственно), провоцировала развитие выраженного лактатацидоза. Добавление тиамина в пищу не вызывало эффекта. Две сестры больного, у которых была выявлена клиника лактатацидоза, умерли. В головном мозге у них был выявлен дефицит миелина, однако признаки активной демиелинизации отсутствовали. При исследовании культуры кожных фибробластов мальчика была определена сниженная активность пируватдегидрогеназного комплекса; активность пируватдекарбоксилазы была в пределах нормы. Поскольку отсутствовал дефект  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса и в связи с тем, что существуют доказательства того, что этот комплекс включает в себя фермент, сходный, если не идентичный, ферменту  $E_3$  пируватдегидрогеназного комплекса, можно сделать вывод о том, что больной страдает дефектом фермента  $E_2$ .

**Дефицит дигидролипоилдегидрогеназы.** Клинические проявления дефицита третьего фермента пируватдегидрогеназного комплекса ( $E_3$ ) выражены и включают в себя летаргию, гипертензию, раздражительность, атрофию зрительного нерва, гиперактивность рефлексов с мышечной гипертензией, спастичность мышц ног, нерегулярное дыхание, гортанный стридор. Стойкий лактатацидоз не корригировался диетой с высоким содержанием тиамина или жира. Приступы гипогликемии могут купироваться аланином. В анамнезе есть указания на близкородственные браки.

Лабораторные данные свидетельствуют об увеличении в крови концентрации пирувата, лактазы и  $\alpha$ -кетоглутарата. Печеночные функциональные пробы могут быть не изменены. Активность тканевых дигидролипоилдегидрогеназ может достигать таких низких величин, как 5% от нормы. Активность пируватдегидрогеназного комплекса (но не  $E_1$ ) и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса в печени, мышцах, головном мозге, почках и кожных фибробластах также была снижена.

При патологоанатомических исследованиях в головном мозге у одного из детей были выявлены полости, нарушение миелинизации базальных ганглиев, таламуса и ствола головного мозга, что напоминало изменения при синдроме Ли.

**Дефицит пируваткарбоксилазы.** Проявления заболевания варьируют от гипогликемии в грудном возрасте до отсутствия клинической симптоматики на первом году жизни. Обычно отставание психомоторного развития становится очевидным в первый год жизни и может прогрессировать вплоть до летального исхода. Больного беспокоит рвота, он становится раздражительным, у него наступает состояние летаргии, прогрессирует отставание двигательного и психического развития, присоединяются гипотензия, гипорефлексия, патологические движения глаз, атрофия зрительного нерва, атаксия и судороги. Могут быть анамнестические данные об отставании психомоторного развития и смерти sibлигов, у которых по клиническим и патоло-

гоанатомическим признакам предполагали синдром Ли или диагноз не был установлен.

Лабораторные данные свидетельствуют об увеличении концентрации в крови лактата, пирувата и аланина. Может быть повышен уровень белка в спинномозговой жидкости. У одного больного, несмотря на нормальные размеры печени, было увеличено количество гликогена в печени и мышцах; после введения глюкагона уровень глюкозы в крови нормализовался.

Диагноз основывается на выявлении дефицита пируваткарбоксилазы в печени; частичный дефект был определен в одной из двух печеночных пируваткарбоксилаз. Активность трех других глюконеогенетических ферментов была в пределах нормы.

Лечение тиамином предотвращало приступы острого метаболического ацидоза и нормализовало биохимические изменения у некоторых больных, но не влияло на исход заболевания. Лечение биотином и липоевой кислотой неэффективно.

**Дефицит фосфатазы пируватдегидрогеназы.** Эта патология была выявлена у новорожденного мальчика с метаболическим ацидозом и высоким уровнем в сыворотке лактата (в 7 раз выше нормы), пирувата (в 2 раза выше нормы) и свободных жирных кислот (в 3 раза выше нормы). Гипогликемия или гепатомегалия отсутствовала. Ацидоз уменьшался при увеличении потребления глюкозы и уменьшении потребления жира. Периоды клинической стабильности и умеренной гиперлактацидемии чередовались каждые несколько дней с периодами сильного лактатацидоза. Были очевидны признаки неврологических нарушений с летаргией, судорогами, гипотензией, раздражительностью. Больной умер в возрасте 6 мес.

Пируватдегидрогеназный компонент  $E_1$  пируватдегидрогеназного комплекса существует в активной и неактивной форме. Он инактивируется при фосфорилировании киназой пируватдегидрогеназы в присутствии АТФ и стимулируется кальцием. Активность фосфатазы пируватдегидрогеназы была снижена в печени и мышцах, но оставалась в пределах нормы в мозге, что выявлялось при добавлении кальция к печеночному гомогенизату, когда активность пируватдекарбоксилазы у больного повышалась на 4% против 50% в контроле. Дефицит активирующей фосфатазы был выявлен и у другого 7-летнего мальчика, у которого данные аутопсии при исследовании головного мозга были сходными с изменениями при синдроме Ли.

**Синдром дефицита карнитина.** Синдром может проявляться повторными приступами выраженного метаболического ацидоза (молочнокислый ацидоз и пировиноградная ацидемия), гипогликемией, гепатомегалией. Иногда бывает кардиомегалия. Нелеченый больной может умереть во время криза, однако коррекция ацидоза и внутривенное введение глюкозы способствуют купированию приступа обычно в течение 12—24 ч. Концентра-

ция карнитина в сыворотке, мышцах и печени уменьшается. Назначение L-карнитина, т. е. изомера карнитина, синтезируемого в печени, может оказать эффект у некоторых (но не у всех) больных, но DL-карнитин не оказывает положительного действия, а иногда оказывается и вредным.

Дефицит карнитина — это первичный генетический дефект, но в некоторых случаях вторичен (обусловлен некоторыми заболеваниями). Тот и другой вариант могут быть связаны с различными нарушениями и приводить к разнообразным клиническим проявлениям. Генетически обусловленное состояние бывает бессимптомным или проявляется повторными приступами лактатацидоза и острой сердечной недостаточности, приводящей к смерти. Дефицит карнитина, возможно приобретенный, был выявлен у новорожденных с внутриутробным отставанием роста и у больных с синдромом Фанкони. Последний представлял собой составную часть гликогенеза XI типа и связанной с ним почечной патологии, приводящей к потере карнитина с мочой и выраженной жировой инфильтрации печени. Симптомы исчезали после пополнения запасов карнитина в организме введением L-карнитина в количестве, достаточном для компенсации продолжающихся потерь с мочой.

**Врожденный идиопатический лактатацидоз.** Этот диагноз следует предполагать, если у грудного ребенка затруднено дыхание, что сочетается с метаболическим ацидозом вследствие гиперлактатацидемии. Могут увеличиваться печень и селезенка. Судороги, гипогликемия, отставание психомоторного развития, неврологические нарушения обычно приводят к смерти в грудном возрасте, несмотря на обогащение диеты тиамином, биотином, введение стероидов, липоевой кислоты и других агентов. В некоторых случаях возможно выживание в течение длительного времени.

В сыворотке увеличивается количество пирувата, лактата и аланина, а также других аминокислот. Данные аутопсии головного мозга могут свидетельствовать о кистозной дегенерации и нарушении миелинизации или лишь об умеренных нарушениях.

К лактатацидозу могут приводить разнообразные нарушения ферментативной активности, включая и уже упомянутые. Если больного систематически не обследовали на предмет исключения этих дефектов, диагноз врожденного идиопатического лактатацидоза не следует ставить.

**Подострая некротизирующая энцефалопатия (ПНЭ) Ли.** Заболевание проявляется судорогами, отставанием психомоторного развития, атрофией зрительного нерва, гипотензией, рвотой, нарушением движений, летаргией и лактатацидозом. К критическим патологоанатомическим критериям относятся глиоз, образование полостей и пролиферация капилляров ствола головного мозга, в области базальных ганглиев и таламуса; эти признаки могут быть выявлены при проведении компьютерной томографии. Сходные нарушения могут определяться и у боль-

ных с дефицитом пируваткарбоксилазы, а в одном случае они были обнаружены у больного с нарушением активности пируватдекарбоксилазы в кожных фибробластах. Еще у одного ребенка с признаками ПНЭ данные аутопсии головного мозга свидетельствовали о снижении активности фосфатазы пируватдегидрогеназы. Обследование больных с подозрением на синдром Ли по данным клинической симптоматики должно включать в себя определение активности ферментов, которые могут быть связаны с лактатацидозом. Их активность была в пределах нормы у 22-месячного мальчика, у которого изменения головного мозга были характерны для синдрома Ли и сочетались с увеличением концентрации эндорфина и норадреналина в спинномозговой жидкости и энкефалинов в коре головного мозга.

Эффект тиамин преходящий у некоторых больных. Попытки его применения для лечения больных были продиктованы тем, что экстракты крови, спинномозговой жидкости и мочи у больных с ПНЭ ингибировали тиаминпирофосфатаденозинтрифосфатфосфорилтрансферазу. В фармакологических дозах тиамин может подавлять этот ингибитор, который выявляют в моче у 10% здоровых лиц.

Попытки корригировать гиперлактатацидемию дихлорацетатом, ингибирующим инактивирующую киназу пируватдегидрогеназы ( $E_1$ ; см. рис. 7-16), поддерживая, таким образом, активность дегидрогеназы ( $E_1$ ), были неэффективными у ребенка с фатальным лактатацидозом неустановленного генеза.

Острую, угрожающую жизни, гиперлактатацидемию можно корригировать внутривенным введением трис-гидрокси метиламинометана, который в отличие от гидрокарбоната натрия не вызывает перегрузки организма натрием. Это лечение не влияет на неблагоприятный прогноз при большинстве нарушений, сопровождающихся повышением уровня молочной и пировиноградной кислоты.

## **БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА**

Заболевания этой группы обусловлены метаболическими нарушениями, приводящими к патологической концентрации или структуре гликогена. Болезни накопления гликогена (БНГ), или гликогенозы, могут классифицироваться по идентифицированному ферментному дефекту или иногда по отличительной клинической картине (табл. 7-6). Идентификация нового типа возможна лишь в том случае, если клинические и биохимические проявления настолько отличительны, что их можно точно распознать у последующих больных. На рис. 7-17 представлены соответствующие пути метаболизма, в табл. 7-7 — концентрация гликогена и активность ферментов в печени и скелетных мышцах у здоровых индивидуумов и у больных каждым типом гликогеноза.

Таблица 7-7. Тканевый биохимический анализ при болезнях накопления гликогена

Вариант	Концентрация гликогена, % от сухой массы	Фосфорилаза		Киназа фосфорилазы активная	Кислая α-глюкозидаза, мкмоль/(г-мин) глюкозы	Амилло-1,6-глюкозидаза <sup>1</sup>	Глюкозо-6-фосфатаза, мкмоль/(г-мин) фосфата
		общая, мкмоль/мин фосфата	активная, мкмоль/мин фосфата				
Норма							
Печень	2.5—6.0	44,3 <sup>2</sup> ± 9,6	25,1 ± 6,5	100%	0,258 ± 0,093	3750 ± 490	4,7 ± 1,9
Мышцы	0.1—1.5	78,0 ± 21,1	47,7 ± 13,2	100%	0,035 ± 0,011	7113 ± 553	
<b>БНГ Ia</b>							
Печень	8,9	42	23	В норме	0,242	В норме	0
Мышцы	0,6	59	38		0,041		
<b>БНГ Ib</b>							
Печень	7,4	53	46	То же	0,261	То же	3,9; 0,9 <sup>3</sup>
Мышцы	1,1	77	28		0,037		
<b>БНГ IIa</b>							
Печень	8,8	47	26	» »	0	» »	3,2
Мышцы	7,5	64	42		0		
<b>БНГ IIб</b>							
Печень	11,5	45	29	» »	0,026	» »	5,4
Мышцы	1,6	80	31		0,0		
<b>БНГ III</b>							
Печень	9,3	40	19	В норме	0,210	45	2,9
Мышцы	6,0	72	45		0,030	43	
<b>БНГ V</b>							
Печень	4,5	48	26	То же	0,260	В норме	3,8
Мышцы	3,8	0	0	В норме или повышение	0,028		
<b>БНГ VI</b>							
Печень	7,6	2	1,8	В норме	0,176	То же	3,4
Мышцы	0,3	61	46		0,025		
<b>БНГ VIII</b>							
Печень	12,0	43	6	То же	0,312	» »	5,1
Мышцы	0,4	58	35		0,040		
<b>БНГ IXa</b>							
Печень	9,9	46	2,3	<10%	0,155	» »	3,7
Мышцы	0,3	70	58	В норме	0,026		
<b>БНГ IXб</b>							
Печень	10,5	44	0,8	<10%	0,318	» »	2,6
Мышцы	1,4	100	72	В норме	0,029		
<b>БНГ X</b>							
Печень	10,5	39	0,1	В норме	0,292	» »	6,8
Мышцы	2,9	54	0	50% от нормы <sup>4</sup>	0,044		
<b>БНГ XI</b>							
Печень	10,8	53	37	В норме	0,243	» »	5,1
Мышцы	0,7	69	42	То же	0,029	» »	

<sup>1</sup> Глюкоза-<sup>14</sup>C введена в месте 1,6-ответвления, ее активность выражена в срм/(мг·г) гликогена ткани в 1 ч. <sup>2</sup> Среднее значение ± среднеквадратическое отклонение. <sup>3</sup> В замороженном гомогенате; в изотоническом гомогенате свежей ткани. <sup>4</sup> Фермент выявляется при БНГ X только в том случае, если мышцы мышей 1-линии и 3', 5'-AMФ добавляются к гомогенату мышц больного; при других типах БНГ добавления мышц не требуется.

**Дефицит гликогексинсинтазы (БНГ 0).** К типичным симптомам относятся судороги в утренние часы, обусловленные гипогликемией, с сопутствующей гиперкетонемией. Концентрация лактата в сыворотке находится в пределах нормы на фоне голодания больного, но увеличивается после введения глюкозы или после голодания, продолжавшегося более 12 ч; в этот период наступает гипогликемия, а глюкагон оказывается неэффективным. После введения ее уровень в крови остается повышенным в течение более длительного времени, чем обычно. Диагностировать заболевание следует как можно быстрее, так как приступы гипогликемии и умственная отсталость могут быть предотвращены, если больной часто принимает пищу, обогащенную белком. Клиническая картина сходна с таковой при кетотической гипогликемии, и больные с кетотической гипогликемией могут быть выявлены при определении активности печеночной гликогенсинтазы. Стойкая гипергликемия и повышение уровня в сыворотке лактата после введения глюкозы должны способствовать выявлению и идентификации больных с вероятным дефицитом гликогенсинтазы.

Дефицит активности гликогенсинтазы отмечают в печени, однако она не изменяется в мышцах, лейкоцитах и эритроцитах. Концентрация гликогена в печени невелика (менее 2%), а в мышцах находится в пределах нормы. Разная степень вовлечения в процесс разных тканей свидетельствует о том, что существуют разнообразные изоферменты гликогенсинтазы. Система ее активации не нарушена.

Сообщалось о больном с дефицитом гликогенсинтазы, фосфорилазы и глюкозо-6-фосфатазы в печени. Эти дополнительные нарушения могут быть посмертным артефактом, либо следует предположить, что синтаза и фосфорилаза могут обладать определенными общими пептидными структурами, так как была выявлена 25% активность фосфорилазы в биоптате печени в сравнении с нормой.

**Дефицит глюкозо-6-фосфатазы (БНГ 1a).** При БНГ 1a выявляют дефект глюкозо-6-фосфатазы и увеличение концентрации гликогена в печени, почках и кишечнике. Клинические проявления суммированы в табл. 7-6. Иногда при БНГ 1a определяется умеренная гипотензия, однако заболевание не связано с первичным поражением мускулатуры, так как в мышцах в норме не содержится глюкозо-6-фосфатаза. Выраженная гипогликемия может хорошо переноситься больным. При уровне глюкозы в крови, достигающем такой низкой цифры, как 100 мг/л, поведение больного может не отличаться от нормы. Выражены гиперлипидемия и гиперурикемия. У взрослых последнее обстоятельство приводит к развитию подагры, при которой требуется соответствующее лечение. Вторично нарушается функция тромбоцитов, что может приводить к кровотечениям при проведении биопсии. У детей раннего возраста, страдающих БНГ 1a, впечатляющая гепатомегалия, но у взрослых

вовлечение в процесс печени может быть не замечено. При БНГ Ia почки умеренно, но типично для заболевания, увеличены, что определяется при рентгенологическом исследовании; это помогает дифференцировать БНГ Ia от БНГ III, при которой размеры почек не изменены.

Введение галактозы или фруктозы не сопровождается повышением уровня глюкозы в крови; не следует проводить тесты на толерантность к этим сахарам, поскольку это может привести к выраженному ацидозу. Фруктоза, но не галактоза, обуславливает повышение уровня инсулина в сыворотке. Внутривенное введение глюкагона не сопровождается нормализацией уровня глюкозы в крови независимо от того, как давно больному принимал пищу. Таким образом, тест толерантности к глюкагону может помочь дифференцировать БНГ Ia от БНГ III; в последнем случае концентрация глюкозы в крови увеличивается при введении глюкагона через 2 ч после еды. Подкожное введение адреналина не имеет преимуществ перед тестом на толерантность к глюкагону и может сопровождаться неприятными побочными эффектами.

Острый лактатацидоз может представлять собой повторяющуюся и угрожающую жизни проблему. Высказываются соображения в пользу целесообразности наложения портокавального шунта для профилактики этого осложнения, однако мы не наблюдали ни одного больного, у которого эта операция сопровождалась бы клиническим эффектом, в то время как осложнения операции заключались в закрытии анастомоза, развитии цирроза или энцефалопатии. Больных, с трудом поддающихся лечению, успешно можно вести путем осуществления длительного ночного кормления с использованием носоглоточного зонда или наложения гастростомы. Сообщалось также о терапевтическом успехе от повторного введения в дневное время раствора некипяченого кукурузного крахмала. При осуществлении подобного пищевого режима дети удовлетворительно растут, у них уменьшаются размеры печени, гипогликемия и лактатацидоз купируются. Однако после прекращения кормления с помощью желудочного зонда может утрачиваться толерантность к гипогликемии, которая была до начала лечения. Связанная с заболеванием посттерапевтическая гипогликемия может приводить к судорогам. Частые приемы пищи оказывают эффект, сходный с эффектом кормления через желудочный зонд, и могут оказаться достаточными для контролирования состояния больного. По мере роста больного метаболические проблемы становятся менее острыми и более легко управляемыми. У больных гликогенозами ни фенобарбитал, ни фенитоин (дифенин) не корригируют биохимических и клинических изменений.

При БНГ Ia в гепатоцитах определяются многочисленные капли липидов, колеблющиеся в размере (менее митохондрий до превышающих в несколько раз размер ядра), а сами ядра часто содержат гликоген. Ядерный гликогенез может также

выявляться при БНГ III, сахарном диабете и болезни Вильсона. У больных с БНГ Ia развивается гепатома. Этим больным может быть показано ультразвуковое или компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости каждые 6—12 мес. Пренатальная диагностика с использованием клеток амниотической жидкости неосуществима, так как глюкозо-6-фосфатаза в норме отсутствует в культуре кожных фибробластов; в норме не выявляется фермент и в лейкоцитах.

**БНГ Ib (псевдо-БНГ I).** Клинически БНГ Ib неотличима от БНГ Ia, за исключением того, что у детей с БНГ Ib чаще определяется нейтропения. Повышается уровень гликогена в печени, но активность глюкозо-6-фосфатазы в гомогенате замороженной ткани печени остается в пределах нормы. Однако активность фермента снижена в изотоническом гомогенате, приготовленном из свежей ткани печени, что предполагает дефект транспорта глюкозо-6-фосфата через микросомальные мембраны гепатоцитов у больных с БНГ Ib. Последующие доказательства того, что этот тип БНГ I связан с дефектом микросомальных мембран, заключаются в том, что активность глюкозо-6-фосфатазы была в пределах нормы при этом типе гликогеноза после обработки свежих печеночных гомогенатов дезоксихолатом; известно, что последний разрушает микросомальные мембраны.

**БНГ Iv.** Транспорт глюкозо-6-фосфата в микросомы (нарушенный при БНГ Ib) в норме сочетается с транспортом неорганических фосфатов в противоположном направлении. Его нарушение недавно было выявлено у девочки в возрасте 11 лет с инсулинзависимым диабетом (БНГ Iv). Концентрация печеночного гликогена составляла 9,4%, но так как у больной были частые приступы гипогликемии, увеличенная концентрация гликогена могла быть обусловлена лечением глюкозой. Клиническая симптоматика у ребенка напоминала таковую при синдроме Мориака у детей, страдающих сахарным диабетом.

**Дефицит лизосомальной кислой  $\alpha$ -глюкозидазы (БНГ II).** Заболевание, клинические проявления которого суммированы в табл. 7-6, встречается по меньшей мере в двух вариантах, один из которых выявляют у детей грудного возраста (БНГ IIa), а другой у детей более старшего возраста и взрослых (БНГ IIб). Не встречаются сразу два варианта заболевания у членов одной семьи. Результаты исследования фибробластов свидетельствуют о том, что при БНГ IIa структура лизосомальной кислой  $\alpha$ -глюкозидазы нарушена, в то время как при типе БНГ IIб уменьшено количество фермента. Морфологическими маркерами БНГ II служат аномальные лизосомы. Ген, ответственный за синтез кислой  $\alpha$ -глюкозидазы, локализуется на 17-й хромосоме.

**БНГ IIa.** Это классическая форма генерализованного гликогеноза всегда заканчивается смертью больного, обычно в течение 2 лет после рождения. Ребенок в момент рождения вы-

глядит здоровым, мышечный тонус и размеры печени находятся в пределах нормы. Размеры сердца и изменения на ЭКГ пограничны. Однако через несколько недель или месяцев у ребенка наступает атония. Он слабо сосет, дыхание у него поверхностно, а сердце очень увеличено в размерах. В типичных случаях печень увеличивается умеренно. Больные реагируют на окружающее, и их интеллект не нарушается. Рот открыт, язык высунут, вероятнее всего вследствие кислородного голода, а не макроглоссии; характерным становится выражение лица. Аспирационная пневмония приводит к хроническим легочным инфильтратам, а сдавление бронхов увеличенным сердцем приводит к развитию ателектазов. Смерть наступает от слабости дыхательной мускулатуры. Пожалуй, нет другого заболевания, при котором у внешне здорового в момент рождения ребенка кардиомегалия и мышечная слабость достигали бы такой степени. Концентрация глюкозы в крови остается в пределах нормы, как и тесты на толерантность с глюкагоном и другими углеводами.

БНГ II — единственная лизосомная болезнь из гликогенозов; другие ее варианты связаны с дефектами ферментов, локализованных в цитоплазме. Дефицитная кислая  $\alpha$ -глюкозидаза представляет собой гликогенрасщепляющий фермент, связанный с лизосомальной фракцией тканевых гомогенизатов. На рис. 7-18 представлен процесс, при котором слияние первичной лизосомы с аутофагирующей вакуолью в норме приводит к образованию вторичной лизосомы. Если первичная лизосома дефицитна по лизосомальному ферменту (как, например, в случае  $\alpha$ -глюкозидазы), то вторичная лизосома может оказаться перегруженной тем материалом (например, гликогеном), который должен разрушаться под действием дефектного фермента. Кроме ферментных дефектов, могут быть и другие нарушения лизосомальных механизмов, такие как мембранные дефекты. При БНГ IIa дефицит лизосомальной кислой  $\alpha$ -глюкозидазы приводит к образованию внутриклеточных пузырьков (так называемые аномальные лизосомы), переполненных гликогеном (рис. 19) в клетках печени, мышц, сердца и большинства других тканей организма. Нарушение активности кислой  $\alpha$ -глюкозидазы связано также с формированием переполненных гликогеном аномальных лизосом в клетках плаценты и кожи детей с 1-клеточной болезнью (муколипидоз II типа).

Увеличенное количество гликогена у больных детей обнаруживают во многих тканях. Дефицитом лизосомального фермента, ответственного за распад гликогена, можно объяснить мембраносвязанное накопление гликогена в лизосомах, но не его избыточным накоплением в цитоплазме клеток миокарда и поперечнополосатой мускулатуры. В этих случаях гликоген в цитоплазме накапливается, несмотря на обычную активность в ней гликолитических ферментов, дефект которых не выявляют при БНГ II.

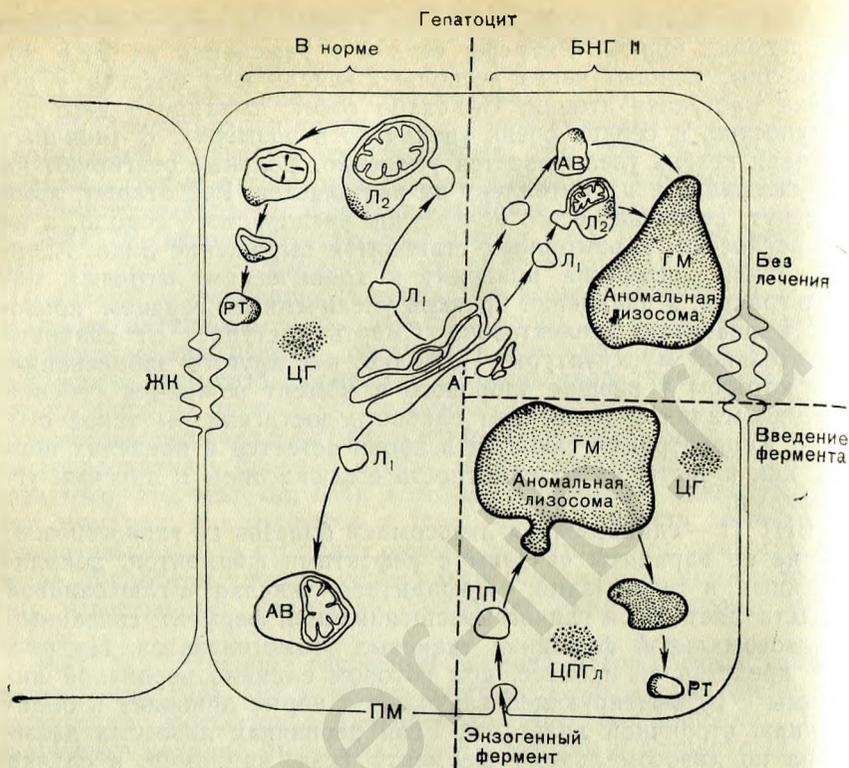


Рис. 7-18. Лизосомальный механизм.

При лечении БНГ IIa (нижнеправый квадрант) экзогенный фермент поступает в клетку в пиноцитозном пузырьке (ПП) и инициирует распад лизосомального гликогена (ЛГ) после слияния ПП с аномальной лизосомой. Цитоплазматический гликоген (ЦГ) не разрушается, так как он защищен от воздействия экзогенного фермента мембраной ПП, который, по-видимому, образуется из плазматической мембраны (ПМ). При отсутствии лечения (верхнеправый квадрант) в гепатоцитах больного с БНГ IIa накапливается гликоген, окруженный мембраной (ГМ), так как в первичных лизосомах отмечается дефицит лизосомальной  $\alpha$ -глюкозидазы.

Аутофагические вакуоли (АВ), сливаются с первичными лизосомами, содержащими кислые гидролазы (Л<sub>1</sub>), в результате чего образуются вторичные лизосомы (Л<sub>2</sub>).

ЖК — желчные капилляры; АГ — аппарат Гольджи; ПМ — плазматическая мембрана; РТ — резидуальные тельца [по: Hug. G. Glycogen storage disease. — Birth Defects, 1976, 12:157].

Само по себе избыточное накопление гликогена в тканях может не служить причиной смерти; например, у клинически здоровой девочки в момент рождения было выявлено 7-кратное повышение уровня гликогена в мышцах, а через 2 года и в других тканях, исследованных после ее смерти. Глюкагон и адреналин могут мобилизовать гликоген в цитоплазме печеночных клеток, чтобы увеличить концентрацию глюкозы в крови, однако они не могут вызвать этот эффект, если запасы гликогена в цитоплазме печеночных клеток истощены. Лизосомальный гликоген может быть мобилизован из гепатоцитов после введения очищенных ферментов, разрушающих гликоген, полученных из

грибов, что приводит к исчезновению аномальных лизосом. Однако нормализация ультраструктуры печени не приводила к улучшению состояния больного. Трансплантация костного мозга от мальчика с БНГ IIa привела к приживлению линий клеток крови, но через 5 мес после операции больной умер от БНГ IIa.

Пренатальный диагноз БНГ IIa может быть установлен на основании результатов электронно-микроскопического исследования клеток, полученных путем амниоцентеза.

БНГ IIб. Слабость в скелетных мышцах у больных появляется позднее, чем при БНГ IIa. Продолжительность жизни у некоторых из них сопоставима по срокам с продолжительностью жизни здоровых лиц, хотя больной должен вести малоподвижный образ жизни. Другие больные могут умереть от дыхательной недостаточности на 3—4-м 10-летии жизни. Кардиомегалия у них и изменения на ЭКГ отсутствуют. Диагноз основывается на данных электронно-микроскопического исследования кожных биоптатов, в которых выявляют аномальные лизосомы, наполненные частичками гликогена.

В некоторых случаях заболевание невозможно объяснить нарушением активности лизосомальной кислой  $\alpha$ -гликозидазы. Например, у больного, умершего от не связанной с заболеванием гипертензии в возрасте 24 лет, был дефицит этого фермента, что укладывалось в симптоматику БНГ IIa. Концентрация гликогена была увеличена во всех тканях, за исключением мышцы сердца, хотя в ней отмечали дефицит  $\alpha$ -глюкозидазы. Мышца сердца выглядела неизменной под световым микроскопом; при электронной микроскопии были обнаружены аномальные лизосомы при отсутствии избытка гликогена в цитоплазме.

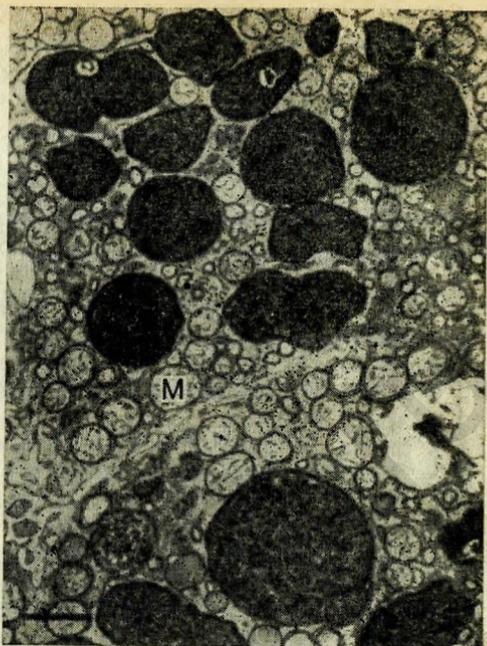


Рис. 7-19. Аутопсийный препарат печени при БНГ IIa. Повсюду видны «аномальные лизосомы» с лизосомальным гликогеном (плотно заполненные темные частицы), однако отсутствует цитоплазматический гликоген. Его отсутствие указывает на то, что препарат был получен либо после голодания и/или лечения адреналином, либо во время аутопсии.

М — митохондрия (2 мкм).

Дефицит фермента, ответственного за расщепление гликогена в точках ветвления (БНГ III). Клинические проявления суммированы в табл. 7-6. При БНГ III гепатомегалия может быть столь же выражена, что и при БНГ I. При генерализованной форме заболевание сопровождается вовлечением в процесс мышц и сердца, но его степень в каждом органе может быть различной. Некоторые дети напоминают больных мышечной дистрофией. У них обычно выявляют изменения на ЭКГ и умеренно выраженную кардиомегалию, размер почек остается в пределах нормы. БНГ III при вовлечении в патологический процесс только печени обычно протекает более благоприятно. У больного редко наступает гипогликемия, не представляющая клинической проблемы. Рецидивирующие пневмонии, однако, не отягощают отдаленного прогноза. Концентрация в сыворотке мочевой кислоты, лактата, кетоновых тел и липидов остается в пределах нормы. В крови повышается уровень глюкозы после введения глюкагона через 2 ч после еды, что типично для БНГ III, но не для БНГ I, в то же время сахарная кривая остается плоской при том и другом варианте гликогеноза, если глюкагон принимают натощак. Эти клинические и лабораторные данные имеют основания дифференцировать БНГ III от БНГ I.

Для расщепления молекулы гликогена в участках ветвления необходимо последовательное осуществление двух ферментативных реакций, которым предшествует разрушение неразветвленных цепей молекулы гликогена под воздействием фосфорилазы до 4-й глюкозной единицы от места 1,6-ветвления. Первая реакция осуществляется под влиянием трансферазы, которая переносит три глюкозные единицы боковой открытой цепи на неразветвленную открытую цепь. Молекула глюкозы в точке ответвления становится открытой и доступной действию  $\alpha$ -1,6-глюкозидазы, удаляющей эту молекулу. Активность как трансферазы, так и  $\alpha$ -1,6-глюкозидазы в печени снижена у больных с БНГ III. У некоторых больных активность трансферазы в мышцах может быть снижена, в то время как активность  $\alpha$ -1,6-глюкозидазы не изменяется. Суммарный эффект как в печени, так и в мышцах состоит в утрате способности к расщеплению гликогена в участках ветвления. Возможно сохранение активности того и другого фермента в мышцах при ее утрате в печени.

Чаще всего БНГ III протекает как генерализованный процесс, сопровождающийся увеличением концентрации гликогена и снижением активности ферментов, расщепляющих гликоген, в каждой исследованной ткани. При генерализованных формах БНГ III концентрация гликогена в мышцах может достигать его концентрации при БНГ II; при этом в первом случае у больных может отсутствовать симптоматика, в другом выражена гипотензия. При БНГ III голодание индуцирует разрушение гликогена до уровня 4-й единицы глюкозы от точки разветвления цепи. Гликоген с такой короткой открытой цепью

носит название лимитдекстрина; отсюда термин «лимитдекстриноз» служит альтернативой термину «БНГ III». Данные световой микроскопии печени при БНГ III сходны с таковыми при БНГ I, за исключением того что при БНГ III образуются фиброзные перегородки, более значителен ядерный гликогенез и невелико количество внутриклеточных жировых включений. Цирроз печени не всегда развивается при БНГ III; фиброзные перегородки обычно остаются стабильными.

**Дефицит «разветвляющей» активности (БНГ IV).** Заболевание клинически проявляется гепато- и спленомегалией. Прогрессирующий портальный фиброз приводит к циррозу печени, асциту и смерти в детском возрасте от печеночной недостаточности. Лечение кортикостероидами временно улучшает состояние больного с БНГ IV, могут быть кандидатами на трансплантацию печени.

Симптоматика со стороны печени в большей мере связана со снижением уровня в ткани гликогена, чем с его повышением. Гликоген напоминает амилопектин, так как в нем определяется меньшее, чем в норме, число участков разветвлений. Это может быть следствием дефицита разветвляющего фермента, хотя при этом следовало бы ожидать синтеза амилозы (полимер глюкозы без разветвлений). Цирроз может быть результатом накопления амилопектиноподобного гликогена, так как этот полимер глюкозы в норме даже временно не присутствует в печени. Лимитдекстрин при БНГ III может не вызывать подобный эффект, так как он представляет собой естественную форму, образующуюся при синтезе и распаде гликогена.

**Дефицит мышечной фосфорилазы (БНГ V; синдром Мак-Ардла).** Заболевание характеризуется широким клиническим спектром проявлений: от почти полностью бессимптомного до рецидивирующей миоглобулинурии, приступов рабдомиолиза и не стихающих мышечных болей. Боли в мышцах и судороги после физической нагрузки отличаются от мышечных судорог, связанных с более общими причинами при проведении ишемирующих нагрузочных тестов.

При проведении теста манжету аппарата для измерения артериального давления требуется заполнить воздухом настолько, чтобы показания манометра превышали цифры артериального давления. Манжету помещают на область плеча. Затем обследуемому предлагают взять в эту руку эластичный мячик (теннисный) и сдавливать его с частотой около одного сжатия в секунду. Здоровый человек может легко произвести 70—110 сжатий, испытав незначительный дискомфорт, но без мышечных судорог или остаточных явлений после снятия манжеты. При БНГ V мышечные судороги могут появиться после 20—30 сжатий. После снятия манжеты судороги сохраняются, при этом рука находится в состоянии тетанического сокращения (согнута в запястье, пальцы выпрямлены), что не поддается коррекции. Через несколько минут судороги постепенно уменьшаются, но

боль может сохраняться в течение 24—48 ч. У здоровых лиц при анализе крови, взятой из вены локтевого сгиба ишемизированной руки во время проведения нагрузочной пробы, выявляют повышение уровня лактата в сыворотке, что нетипично для БНГ V, при которой невозможно его образование из гликогена. Диагноз устанавливают также при использовании метода ядерного магнитного резонанса (ЯМР) с определением рН, концентрации АТФ и креатинфосфата после аэробной и ишемизирующей нагрузки. Клиническая картина, напоминающая синдром Мак-Ардла с рецидивирующим рабдомиолизом, встречается у больных с недостаточностью карнитинпальмитилтрансферазы.

Активность фосфорилазы в скелетных мышцах отсутствует, в печени и гладкой мускулатуре остается в пределах нормы. Система активации фосфорилазы интактна; у больных активность киназы фосфорилазы в мышцах может превышать норму в 3 раза. В мышцах увеличена концентрация гликогена, однако его содержание обычно не превышает 4%. Гистологически большая часть избыточного гликогена откладывается в цитоплазме под сарколеммой. У лиц с дефицитом фосфорилазы энергия, необходимая для сокращения мышц, может обеспечиваться за счет глюкозы, входящей в миоцит, что может компенсировать энергетические потребности в состоянии покоя, когда отсутствуют клинические симптомы. Пик потребности в энергии, в норме покрываемой за счет дополнительного разрушения гликогена в мышцах, не реализуется при БНГ V вследствие дефицита фосфорилазы, что обуславливает боли и судороги во время физической нагрузки и после нее при отсутствии или незначительной продукции молочной кислоты. Ишемизирующие нагрузки усугубляют состояние, так как при этом нарушается нормальное обеспечение тканей кислородом и глюкозой.

Сообщалось о лечении больных диетой с высоким содержанием белка.

**Дефицит печеночной фосфорилазы (БНГ VI).** У больных может быть сильно выражена гепатомегалия. Какие-либо другие симптомы у детей могут отсутствовать и они ведут обычный образ жизни, хотя иногда у них несколько повышается уровень липидов и трансаминаз в сыворотке (см. табл. 7-6). У большинства больных отсутствует гипогликемия. Концентрация глюкозы в крови не увеличивается после приема глюкагона; это может быть использовано для дифференцирования БНГ VI от БНГ IX, при которой кривая толерантности к глюкагону не изменена. От БНГ I заболевание можно отличить по клиническим признакам. Гепатомегалия иногда нивелируется по мере роста ребенка.

Низкая активность фосфорилазной системы печени не противоречит диагнозу БНГ VI, но и не патогномонична для нее, так как может быть связана с многочисленными нарушениями, затрагивающими систему активации фосфорилазы. Диагно

основывается на непосредственном выявлении дефицита фермента печеночной фосфорилазы. Активность фосфорилазы лейкоцитов также может быть нарушена, но основывать на этом диагностику нельзя. Данные световой микроскопии позволяют выявить умеренное образование фиброзных прослоек в портальных отделах печени. Не установлено, стабильны ли эти минимальные изменения или прогрессируют до развития цирроза у взрослых. В мышцах активность фосфорилазы остается неизменной, как и концентрация гликогена, а также результаты гистологических исследований.

**Дефицит фосфофруктокиназы (БНГ VII).** Симптомы при БНГ VII сходны с таковыми при БНГ V, но боли в мышцах и судороги после физической нагрузки могут быть менее сильными. Так, молодой человек, страдавший этим заболеванием, настолько хорошо переносил его, что мог позволить себе играть в теннис.

Дефицит фосфофруктокиназы определяется в скелетной мускулатуре, но не в печени; она лишь частично повреждена в эритроцитах. Поскольку этот ключевой фермент гликолиза нарушает использование как гликогена, так и глюкозы в мышцах, то удивительно, что его дефицит вызывает меньшую клиническую симптоматику, чем дефицит фосфорилазы, участвующей только в утилизации гликогена. Концентрация гликогена в мышцах умеренно увеличена, он распределяется под сарколеммой подобно тому, что можно видеть при БНГ V и БНГ X.

**Прогрессирующее поражение головного мозга и дезактивированная печеночная фосфорилаза без выявленного ферментного дефекта (БНГ VIII).** Вскоре после рождения у ребенка определяется увеличение размеров печени. Однако клинические симптомы, которые выделяют БНГ VIII из всех гликогенозов, в первую очередь связаны с поражением ЦНС (см. табл. 7-6). У ребенка появляются нистагм и вращение глаз, атаксия и тремор мышц туловища. Больной становится гипотоничным, а затем спастичным. Спастика может быть заметно выражена. Постепенно у больного теряется связь с окружающим, утрачиваются реакции, он прикован к постели, у него появляются затруднения при глотании, возможна смерть от аспирационной пневмонии. Экскреция адреналина и норадреналина с мочой может быть увеличена. Тест на толерантность к глюкозону не нарушен.

Увеличена концентрация гликогена в биоптатах печени и головного мозга; в мышцах и других исследуемых тканях его содержание остается в пределах нормы. При электронной микроскопии биоптатов головного мозга выявляют увеличение количества гликогена в форме  $\alpha$ -частиц, которые примерно в 10 раз шире  $\beta$ -частиц, обнаруживаемых обычно в головном мозге. Активность печеночной фосфорилазы низкая. Ферменты головного мозга не были изучены. Низкая активность фосфорилазной системы печени не отражает дефицита фосфорилазы или

другого специфического фермента печеночной системы активации фосфорилазы. На это указывает нормальная кривая толерантности к глюкогону и тот факт, что *in vivo* активность фосфорилазы нормализуется в течение 2 мин после приема глюкогона или адреналина. Низкая активность фосфорилазы в препаратах печени, определяемая до введения глюкогона, может нормализоваться *in vitro* с помощью гомогената печени самого больного. Соответственно представляется вероятным, что у больного ребенка нарушен контроль за активацией фосфорилазы.

**Дефицит печеночной киназы фосфорилазы (БНГ IX).** Заболевание встречается в трех формах, различающихся по типу наследования и вовлечению в процесс тканей. БНГ IXa наследуется по аутосомно-рецессивному типу, а БНГ IXб — по рецессивно сцепленному с полом. По остальным параметрам эти формы неотличимы одна от другой. Скелетная мускулатура в процесс не вовлекается, не изменены биохимические (см. табл. 7-6) и морфологические данные. При БНГ IXв, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу, активность киназы фосфорилазы в печени и мышцах нарушается. В раннем детстве выражена гепатомегалия, нивелируемая по мере роста ребенка; она может не определяться у подростка или взрослого человека, хотя печень остается несколько увеличенной. Уровень трансаминаз минимально повышен. БНГ IX можно классифицировать как доброкачественную гепатомегалию, за исключением тех случаев, когда у больных определяется дефект ферментов, расщепляющих гликоген в участках разветвления. Глюкогон способствует нормализации уровня глюкозы в крови, что служит критерием при дифференциальной диагностике с БНГ VI, при которой кривая толерантности к глюкогону остается плоской. Больные не нуждаются в специальном лечении, за исключением редких случаев комбинированного ферментного дефекта.

Концентрация гликогена в печени увеличена, а активность фосфорилазы снижена, как и при БНГ VI. При БНГ IX, однако, низкая активность фосфорилазы связана с дефицитом ее киназы.

Активность остальных ферментов активирующей системы, включая фосфорилазу, нормальна. Сообщалось о нарушениях в культуре кожных фибробластов и лейкоцитах, но эти факты не имеют значения для диагностики.

**Дефицит циклической 3', 5'-АМФ-зависимой киназы (БНГ X).** У единственного известного больного отмечалась выраженная гепатомегалия в возрасте 6 лет, когда клиническая картина была неотличима от БНГ IX, за исключением того что уровень сахара в крови не повышался после внутривенного введения глюкогона (см. табл. 7-6). У девочки отсутствовала симптоматика со стороны скелетной мускулатуры на момент диагностики заболевания, но спустя 6 лет у нее появились боли в мышцах, судороги после физической нагрузки и минимальные

признаки стойкой мышечной слабости. Ишемизирующий нагрузочный тест был в пределах нормы, гепатомегалия была стойкой. Состояние больной поддерживается без специфического лечения.

Концентрация гликогена в печени и мышцах увеличена (в мышцах до 2—4%), а активность печеночной фосфорилазы низкая. При световой и электронной микроскопии выявили мочышенное отложение гликогена в печени и скелетной мускулатуре. Мышечная фосфорилаза была неактивна, в то время как в норме 60—80% от общего количества фосфорилазы обычно в активной форме. БНГ X отражает дефицит активности 3', 5'-АМФ-зависимой киназы. Интересно, что полная инактивация мышечной фосфорилазы при этом хорошо переносится, в то время как полное отсутствие мышечной фосфорилазы при БНГ V характеризуется мышечными судорогами и болями. Это различие может быть связано со способностью неактивной фосфорилазы b расщеплять гликоген в присутствии адениловой кислоты (5'-АМФ), в норме обнаруживаемая в мышечной ткани.

**Печеночный гликогенез и отставание роста (БНГ XI).** Заболевание характеризуется резким увеличением печени и заметным отставанием роста (см. табл. 7-6). Уровень трансаминазы и липидов в сыворотке может быть повышен. У ребенка раннего возраста выражен гипофосфатемический рахит, если не проводится лечение приемом внутрь препаратов фосфора и витамином D в дозе 50 000 ЕД и более ежедневно. Прием фосфатов в количестве, необходимом для коррекции гипофосфатемии, может привести к излечиванию от флоридного рахита, но при этом рост неадекватен. Выраженные рахитические изменения в костях связаны с синдромом Фанкони, для которого типично выведение с мочой фосфатов, аминокислот, глюкозы и галактозы. Аргинин повышает уровень гормона роста в сыворотке. После наступления пубертатного периода гепатомегалия может уменьшиться (хотя концентрация гликогена в печени остается увеличенной), может увеличиться и скорость роста (однако в конечном счете длина тела остается заметно меньше нормы). После пубертатного периода концентрация фосфата в сыворотке остается в пределах нормы без назначения фосфата или витамина D.

Концентрация гликогена заметно увеличена в печени и почках, но не изменена в мышцах. Активность всех исследованных печеночных гликолитических ферментов нормальна. Лечение глюкогоном не приводит к увеличению концентрации глюкозы в крови, но способствует повышению экскреции с мочой цАМФ. Уровень глюкозы снижается после приема галактозы в дозе 1,75 г/кг, количества, которое в норме сопровождается его значительным повышением. Напротив, прием эквивалентного количества фруктозы сопровождается нормализацией концентрации глюкозы в крови. Представляется обоснованным предположить,

что для больных с БНГ XI типична функциональная недостаточность печеночной фосфоглюкомутазы, несмотря на то что ее активность была не изменена при исследовании *in vitro*.

### **Пренатальный диагноз БНГ**

Гликогенозы обычно наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением БНГ IXб, наследуемой по рецессивному, сцепленному с полом, типу. Заболевание следует диагностировать у плода путем исследования культуры клеток амниотической жидкости, если они в норме продуцируют тот конкретный фермент, который подлежит исследованию. Этот критерий не выполняется при БНГ I, так как в норме глюкозо-6-фосфат в амниоцитах отсутствует. Больные с БНГ I, III, VI, IX и X могут не быть кандидатами на пренатальную диагностику, поскольку большая часть больных детей ведут почти обычный образ жизни. При БНГ IIa и БНГ IV, с другой стороны, антенатальная диагностика достигалась путем исследования культуры клеток амниотической жидкости. Кислая  $\alpha$ -глюкозидаза была активной во всех исследованных ее образцах, даже при БНГ IIa. Несмотря на то что для культивирования клеток амниотической жидкости требуется несколько недель, пренатальный диагноз БНГ IIa возможно поставить в течение 3 дней после амниоцентеза при электронно-микроскопическом исследовании некультивированных клеток, при котором выявляют аномальные внутриклеточные лизосомы, отсутствующие у гетерозигот и здоровых плодов.

### **Сопутствующие дефициты ферментов у больных с БНГ**

Прогноз может существенно меняться при сочетанном нарушении активности двух ферментов и более у одного больного. Например, при дефиците печеночного фермента, расщепляющего гликоген в местах разветвлений, или фосфорилазы, обычно отмечают незначительный фиброз, который не прогрессирует. Однако при одновременном дефекте того и другого фермента фиброз может прогрессировать, проявляясь клинически. Напротив, известны случаи, когда комбинированные дефекты могут уменьшать тяжесть заболевания. Дефект может компенсироваться повышением активности естественного биохимического побочного метаболического пути. Например, можно ожидать, что дефицит фосфогексонизомеразы приведет к нарушению гликолиза и выраженности заболевания. То, что этого не происходит, дает основания полагать, что нарушенное взаимопревращение глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата может быть «обойдено» через пентозофосфатный шунт.

## **Дефицит ксилулозодегидрогеназы (эссенциальная доброкачественная пентозурия)**

Это доброкачественное состояние характеризуется появлением в моче рецидивирующих веществ у лиц при отсутствии другой симптоматики. Внимание должно быть уделено тому, чтобы эта субстанция не была принята за глюкозу. Пентоза мочи реагирует с Clinitest, но не с глюкозоксидазными тестовыми полосками, например Testape или Clinistix.

L-Ксилулозодегидрогеназа превращает L-ксилулозу (которая может образовываться из D-глюкуроната) в ксилитол, превращающийся в D-ксилулозу, которая становится D-ксилулозо-5-фосфатом и входит в пентозофосфатный шунт. Дефицит этого фермента приводит к избыточной концентрации L-ксилулозы в крови и моче. Это редкое заболевание чаще всего встречается у евреев. Лечение не требуется.

Пентозурия может быть выявлена у здоровых индивидов при повышении употребления пентоз с продуктами питания, например с фруктами. При этом возможна экскреция с мочой ксилозы и арабинозы в количестве 200 мг/сут.

## **Дефицит кислой $\alpha$ -маннозидазы (маннозидоз)**

Внешний вид больного сходен с таковым при синдроме Гурлера. Печень и селезенка у него увеличены в размерах, в лимфоцитах содержатся вакуоли. На рентгенограммах скелета выявляют структурные аномалии (множественный дизостоз). Больной часто страдает инфекциями, особенно с поражением среднего уха и легких. Может наступить помутнение роговицы или хрусталика, обычно отмечают отставание психомоторного развития. Методы лечения не разработаны.

Кислая  $\alpha$ -маннозидаза отличается низкой активностью в жидкостях организма и тканях. Маннозосодержащие макромолекулы накапливаются в аномальных печеночных лизосомах, напоминающих таковые при синдроме Гурлера. Маннозидоз протекает в виде гетерогенных форм.

Дефицит кислой  $\alpha$ -фукозидазы (фукозидоз) см. в соответствующем разделе.

## **Субстанции групп крови**

Антигены групп крови представляют собой гликолипиды или гликопротеины, что зависит от их нахождения: в клетках или вне их они находятся. При синтезе специфических антигенов базовые, или фундаментальные, макромолекулы подвергаются модификации под воздействием различных трансфераз, детерминированных генами, обозначаемыми H, A, B, Le и так далее. Ген H отвечает за синтез фермента, связывающего фукозу с базовой макромолекулой для подготовки к воздействию других

трансфераз. Присоединение этой молекулы фукозы определяет группу крови 0. Отсутствие гена H обуславливает редкую группу крови (Bombay). Трансфераза, зависящая от гена A, способствует присоединению N-ацетилгалактозамина. Модифицированные таким образом молекулы становятся антигенами группы крови A. Трансфераза, зависящая от гена B, присоединяет галактозу, что определяет антиген группы крови B. Для завершения синтеза соответствующих антигенов необходимо присоединение нескольких единиц фукозы (6-дезоксигалактозы). Точное место и позиция этих фукозных единиц кодетерминирует антигенную специфичность по системам ABO и Lewis.

Включение фукозы — также решающий момент для того, будут ли у конкретного индивида секретироваться субстанции группы крови в различные жидкости организма, такие как слюна. «Секреторы» обладают активностью специфического фермента фукозилтрансферазы, в то время как у «несекреторов» она отсутствует. «Несекреторы» составляют 40% среди американцев негроидной популяции и 25% европеоидной популяции; среди индейцев они почти не встречаются.

Больные с фукозидозом обладают антигенами Lewis в 5 раз больше, чем в норме. Аккумуляция этих макромолекул может быть обусловлена у них дефицитом  $\alpha$ -фукозидазы в тканях, что приводит к нарушению отщепления фукозных единиц на антигене Lewis.

#### **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ**

Большое значение для диагностики у ребенка врожденного нарушения углеводного обмена имеют клинические данные. Предварительно оценить их можно с помощью ограниченного числа тестов (см. табл. 7-6). Окончательный диагноз базируется на данных биохимических исследований тканей, которые служат основой для лечения (см. табл. 7-7).

Для исследования предпочтительно брать ткань из органа или органов, со стороны которых имеются клинические признаки патологии. Биопсия печени с использованием иглы, предложенной Menghini, не сопряжена с риском для больного, если соблюдаются надлежащие меры предосторожности. Однако при пункционной биопсии можно получить всего около 20 мг ткани, что не всегда бывает достаточным для постановки точного диагноза. В связи с этим в интересах больного возможно провести открытую биопсию, обладающую дополнительными преимуществами в плане оценки образцов мышц брюшной стенки.

Несмотря на то что в некоторых случаях ценность представляют результаты исследования лейкоцитов, например при выявлении носителей БНГ IIa, наш опыт дает основания считать, что этот метод имеет лишь вспомогательное значение; основная роль отводится анализу тканей органов. Ограниченную цен-

ность имеет исследование культуры фибробластов, полученных при биопсии кожи.

Перед проведением биопсии необходимо выяснить, в какую лабораторию будут отправлены препараты, технологию их получения и транспортировку.

#### ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

При многих заболеваниях этой группы эффективное лечение отсутствует, в других случаях оно вообще не требуется. Роль врача может быть ограничена лишь поддержкой или генетическим консультированием (см. соответствующие главы).

Некоторые состояния можно корригировать соблюдением диеты; в некоторых случаях (галактоземия, непереносимость фруктозы и др.) это оказывается жизненно важным. Дальнейшее лечение зависит от поиска путей заместительной терапии недостающими ферментами, добавок к диете фармакологических доз кофакторов (витамины и др.) или компенсации ферментных дефектов гормонами и лекарственными средствами.

Восполнение ферментов было осуществлено при трансплантации здоровых почек лицам, страдающим болезнью Фабри, а также культуры нормальных фибробластов при болезни Гунтера или Гурлера. При болезни Фабри трансплантированная почка может обеспечить «фильтр» для циркулирующих тригексозидов, имея достаточное количество  $\alpha$ -галактозидазы для того, чтобы вызвать их разрушение. При болезни Гурлера трансплантированные фибробласты не оказали положительного эффекта. Трансплантация костного мозга сопровождалась терапевтическим эффектом у детей с некоторыми лизосомными болезнями, в частности при некоторых типах мукополисахаридозов. Эта операция не привела к успеху у больного с БНГ IIa, оказалась неэффективной и инфузия грибковой  $\alpha$ -глюкозидазы.

Георг Хью (Georg Hug)

#### Список литературы

- Aunsley-Green A., Williamson D. H., Gitzelman R. Hepatic glycogen synthetase deficiency: Definition of the syndrome from the metabolic and enzyme studies on a nine-year-old girl. — Arch. Dis. Child., 1977, 131: 573.
- Barranger J. A., Brady R. O. (eds.) The Molecular Basis of Lysosomal Storage Disorders — New York: Academic Press, 1984.
- Beratis N. G., LaBadie G. U., Hirschhorn K. Characterization of the molecular defect in infantile and adult acid  $\alpha$ -glucosidase deficiency fibroblasts. — J. Clin. Invest., 1978, 62: 1264.
- Brandt N. J., Terenius L., Jacobsen B. B. et al. Hyper-endorphin syndrome in a child with necrotizing encephalomyelopathy. — N. Engl. J. Med., 1980, 303: 914.
- Brown W. J., Farquhar M. G. The mannose-6-phosphate receptor for lysosomal enzymes in concentrated in cis Golgi cisternae. — Cell, 1984, 36: 295.
- Chen Y.-T., Cornblath M., Sidbury J. B. Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. — N. Engl. J. Med., 1984, 310: 171.

- DeVivo D. C., Haymond M. W., Obert K. A.* et al. Defective activation of the pyruvate dehydrogenase complex in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh disease). — *Ann. Neurol.*, 1979, 6: 483.
- Durand P., Borrone C., Gatti R.* On genetic variants in fucosidosis. — *J. Pediatr.*, 1976, 89: 688.
- Farrell D. F., Clark A. F., Scott C. R.* et al. Absence of pyruvate decarboxylase activity in man: A cause of congenital lactic acidosis. — *Science*, 1975, 187: 1082.
- Garibaldi L. R., Canini S., Suporti-Furga A.* et al. Galactosemia caused by generalized uridine diphosphate galactose-4-epimerase deficiency. — *J. Pediatr.*, 1983, 103: 927—930.
- Gitzelmann R., Steinmann B., Mitchell B.* et al. Uridine diphosphate galactose 4'-epimerase deficiency. IV. Report of eight cases in three families. — *Helv. Paediatr. Acta*, 1976, 31: 441.
- Greene H. L., Slonim A. E., O'Neil J. A.* et al. Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type I glycogen storage disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294: 423.
- Gröbe H., von Bassewitz D. B., Dominick H. C.* et al. Subacute necrotizing encephalomyelopathy: Clinical, ultrastructural, biochemical and therapeutic studies in an infant. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1975, 64: 755.
- Hug G., Chuck G., Walling L.* et al. Liver phosphorylase deficiency in glycogenosis type VI: Documentation by biochemical analysis of hepatic biopsy specimens. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1974, 84: 26.
- Hug G., Schubert W. K., Chuck G.* Phosphorylase kinase of the liver: Deficiency in a girl with increased hepatic glycogen. — *Science*, 1966, 153: 1534.
- Hug G., Schubert W. K., Soukup S.* Treatment related observations in solid tissues, fibroblast cultures and amniotic fluid cells of type II glycogenosis, Hurler disease and methachromatic leukodystrophy. — *Birth Defects*, 1973, 9(2): 160.
- Hug G., Soukup S., Ryan M., Chuck G.* Rapid prenatal diagnosis of glycogen storage disease type II by electron microscopy of uncultured amniotic-fluid cells — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310: 1018.
- Kornfeld M., LeBaron M.* Glycogenosis Type VIII. — *J. Neuropathol., Exp. Neurol.*, 1984, 43: 568.
- Lerner A., Iancu T. C., Bashan N.* et al. A new variant of glycogen storage disease type IXc. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136: 407.
- Mehler M., DMAuro S.* Late-onset acid maltase deficiency. — *Arch. Neurol.*, 1976, 33: 692.
- Reitman M. L., Varkl A., Kornfeld S.* Fibroblasts from patients with I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy are deficient in UDP-N-acetylglucosamine: glycoprotein N-acetylglucosaminylphosphotransferase activity. — *J. Clin. Invest.*, 1981, 67: 1574.
- Robinson B. H., Taylor J., Sherwood W. C.* Deficiency of dihydrolipoyl dehydrogenase: A cause of congenital lactic acidosis. — *Pediatr. Res.*, 1977, 11: 1198.
- Saul R., Ghidoni J. J., Molyneux R. J.* et al. Castanospermine inhibits  $\alpha$ -glucosidase activities and alters glycogen distribution in animals. — *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1985, 82: 93.
- Slonim A. E., Goans P. J.* Myopathy in McArdle's syndrome: Improvement with a high-protein diet. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312: 355.

## НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МУКОПОЛИСАХАРИДОВ

Мукополисахаридозы — это группа наследственных заболеваний, вызванных неполным разрушением и накоплением кислых мукополисахаридов (глюкозаминогликаны). Клинические проявления обусловлены накоплением мукополисахаридов в разных органах. Для всех видов мукополисахаридозов были идентифицированы дефекты специфических ферментов.

Мукополисахариды — полианионные полимеры, большинство из которых представляют собой меняющиеся углеводные остатки N-ацетилгексозамина и уроновой кислоты. Несмотря на то что кислые мукополисахариды как группа тесно связаны между собой, существует специфика их индивидуального распределения в тканях организма. К основным мукополисахаридам, участвующим в патогенезе мукополисахаридозов, относятся дерматан-, гепаран- и кератансульфат. Структурные различия мукополисахаридов обуславливают различия лизосомальных ферментов, необходимых для их распада.

Поскольку мукополисахариды — это важнейшие компоненты межклеточного вещества соединительной ткани, для мукополисахаридозов характерны костные изменения. Деформации скелета, выявляемые на рентгенограммах, обозначают как множественный дизостоз. В процесс может вовлекаться и ЦНС, что приводит к прогрессирующей умственной отсталости. Кроме того, страдают сердечно-сосудистая система, печень, селезенка, сухожилия, суставы и кожа. Степень функциональных нарушений и общий прогноз при каждом типе мукополисахаридоза определяется степенью вовлечения в процесс соматических органов и нарушений интеллекта.

Мукополисахаридозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением синдрома Гунтера, наследуемого по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу. Заболевание можно заподозрить при появлении клинических и рентгенологических признаков. Диагноз подтверждается при выявлении повышенной экскреции мукополисахаридов с мочой и дефекта специфического фермента. В табл. 7-8 представлены разные типы мукополисахаридозов и указаны дефекты специфического фермента, перечислены специфические продукты, экскретируемые с мочой.

**Синдром Гурлера (МПС ІН).** Это заболевание — одно из наиболее тяжелых мукополисахаридозов. Его неизбежное прогрессирование обычно приводит к смерти в раннем подростковом возрасте.

Этиология и патологическая анатомия. Основной дефект состоит в дефиците альфа-L-идуронидазы, что приводит к накоплению дерматан- и гепарансульфата в тканях и их экскреции с мочой. В процесс вовлекается практически любая ткань организма, повсюду распространены вакуолизованные, или «горгульные», клетки, содержащие лизосомы, переполненные мукополисахаридами. В головном мозге одновременно накапливаются липиды. Обычно коллаген гиалинизируется и отделяются коллагеновые пучки. Эти изменения приводят к деформации суставов и их тугоподвижности, утолщению мозговых оболочек, гидроцефалии, сдавлению периферических нервов и обуславливают тенденцию к развитию грыж. По мере прогрессирования заболевания сужение коронарных артерий, утолщение клапанов сердца и эндокарда, снижение расслаб-

Таблица 7-8. Мукополисахаридозы

Заболевание	Мукополисахариды, определяемые в моче	Ферментный дефект
Синдромы		
Гурлера	Дерматансульфат Гепарансульфат	$\alpha$ -L-Идуридидоза
Шейе	Дерматансульфат	То же
Гурлера—Шейе	То же	» »
Гунтера	» »	Идураносульфатсульфатаза
	Гепарансульфат	
Санфилиппо А	То же	Сульфамидаза
Санфилиппо В	» »	$\alpha$ -N-ацетилглюкозаминидаза
Санфилиппо С	» »	Ацетил-CoA: $\alpha$ -глюкозаминид-N-ацетилтрансфераза
Санфилиппо D	» »	N-ацетилглюкозамин-6-сульфат-сульфатаза (специфичная только для гепарансульфата)
Моркио А	Кератансульфат Хондроитин-6-сульфат	N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатаза и галактозо-6-сульфатаза
Моркио В	Кератансульфат	$\beta$ -Галактозидаза
Марото—Лами	Дерматансульфат	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатсульфатаза (арилсульфатаза В)
Дефицит $\beta$ -глюкуронидазы	Хондроитин-4/6-сульфат	$\beta$ -Глюкуронидаза
Кератан- и гепарансульфатурия	Кератансульфат Гепарансульфат	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатсульфатаза (специфичная для кератан- и гепарансульфата)

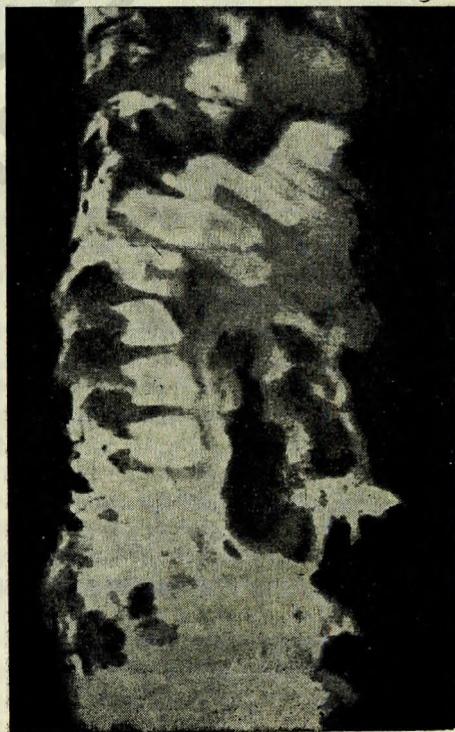
ляющей функции миокарда могут приводить к развитию стойкой сердечной недостаточности. Сдавление грудной клетки вносит вклад в общую картину клинических нарушений.

Клинические проявления. Дети с синдромом Гурлера в момент рождения выглядят здоровыми, и на протяжении первого года жизни у них несколько задерживается развитие. При физикальном обследовании, однако, выявляют гепатоспленомегалию, усиленный кифоз, постоянные выделения из носа, шумное дыхание. Черты лица прогрессивно грубеют после первого года жизни (рис. 7-20). Голова большая долихоцефалической формы с выступающим лбом, выражены сагиттальный и метопический швы. Переносица западает, нос широкий и плоский. Помутнение роговиц становится заметным примерно к концу первого года жизни. Часты пупочные и паховые грыжи. Развитие ребенка регрессирует, становится очевидной умственная отсталость. Дальнейшее прогрессирование заболевания быстро продолжается после возраста 2—3 лет. Ребенок становится обездвиженным, прогрессирует скованность суставов, появляются контрактуры. Больной обычно умирает в раннем подростковом возрасте.

Рис. 7-20. Типичный внешний вид больного с синдромом Гурлера.

Рис. 7-21. Рентгенограмма позвоночника в боковой проекции у больного с синдромом Гурлера.

Рентгенологические изменения. На рентгенограммах выявляют множественный дизостоз, в том числе большой долихоцефалической формы череп и его утолщенный свод. Может быть краниальный гиперостоз, а турецкое седло приобретает форму башмака или J-образную форму. Медиальная  $\frac{1}{3}$  часть ключицы утолщена. Тела позвонков имеют овоидную форму в нижнегрудном и верхнепоясничном отделах. Отмечается клювовидное проецирование их передних краев, в то время как верхние участки остаются гипоплазированными (рис. 7-21). Эти изменения обуславливают искривление позвоночника (горб). Ребра имеют форму шпателя или весла, а подвздошные кости развернуты и уплощена вертлужная впадина. На рентгенограмме бедра можно видеть прогрессирующую вальгусную деформацию, иногда напоминающую картину асептического некроза. Терминальные фаланги пальцев рук сужены, расширены дистальные и сужены проксимальные участки пястных костей. В V пястной кости прежде всего выявляют эти изменения (рис. 7-22). В длинных трубчатых костях, особенно



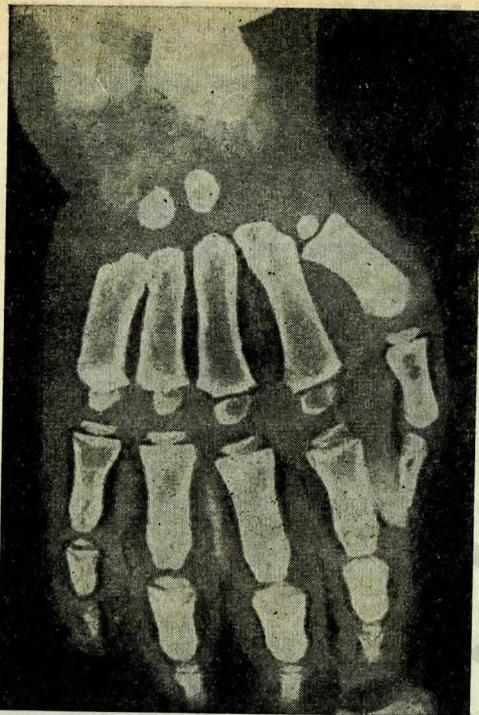


Рис. 7-22. Рентгенограмма кисти больного с синдромом Гурлера.

рук, определяют участки нерегулярных расширений, сочетающихся с участками кортикального истончения и расширения костномозговой полости. Иногда может утолщаться и корковый слой. Лучевая кость изгибается по направлению к локтевой, и суставные поверхности лучевой и локтевой костей как бы смотрят друг на друга, напоминая литеру «V» (см. рис. 7-22). Плечевая кость может быть изогнута, а локтевая ямка, подобно вертлужной впадине, бывает плоской. У детей в этом случае заметно задержан рост.

**Диагноз.** Синдром Гурлера может быть заподозрен при соответствующих клинических и рентгенологических данных. В последующем диагноз подтверждается при выявлении экскреции с мочой дерматан- и гепарансульфата. Несмотря на значимость методов скрининга для выявления мукополисахаридов в моче, для окончательного диагноза требуется определить дефицит альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах, сыворотке или культуре кожных фибробластов.

**Синдром Шейе (МПС IS).** Это наиболее легко протекающий мукополисахаридоз. Он представляет собой самостоятельную клиническую и генетическую нозологическую форму; ферментный дефект тот же, что и при синдроме Гурлера, а именно дефицит альфа-L-идуронидазы, но он специфичен для дерматансульфата, накапливающегося в тканях и в избыточном количестве выводящегося с мочой.

**Клинические проявления.** У больных не нарушен интеллект, умеренно выражены огрубление черт лица с выраженным прогнатизмом, тугоподвижность суставов с характерным формированием так называемой когтистой лапы и развитием синдрома карпального туннеля. К постоянным признакам относится помутнение роговицы, что приводит к снижению остроты зрения. Часто выявляют аортальную регургитацию. Клинические признаки не проявляются до возраста 5 лет, и забо-

ление совместимо с продолжительностью жизни, близкой к ожидаемой. Рост больного остается в пределах нормы.

Рентгенологические изменения. Рентгенологические находки включают в себя умеренный множественный дизостоз без изменений позвонков и формирования горба. Определяют соха valga и незначительное искривление лучевой и локтевой костей с V-образной формой их суставных поверхностей.

Диагноз. Рано диагностировать болезнь Шейе труднее, чем болезнь Гурлера, поскольку соматические нарушения очень умеренны и не изменено интеллектуальное развитие. Диагностическое значение имеет обнаружение дерматансульфата в моче, но подтверждение диагноза основывается на выявлении дефицита альфа-L-идуридазы в лейкоцитах и культуре кожных фибробластов.

**Синдром Гурлера—Шейе (МПС IH/IS).** Сообщается о нескольких больных, страдающих этим синдромом.

Этиология. Основной дефект заключается в дефиците альфа-L-идуридазы, специфичной для дерматансульфата, выделяющегося с мочой и накапливающегося в печени, селезенке и других тканях. Предполагают, что при синдроме Гурлера—Шейе генетически сочетаются два рецессивных гена, что аналогично синтезу аномального гемоглобина при серповидноклеточной анемии, но результаты последних исследований свидетельствуют о том, что заболевание следует объяснять аллельной мутацией идуридазного гена.

Клинические проявления. У больных умеренно грубые черты лица, они низкорослы, у них отмечают помутнение роговицы, суставные контрактуры, гепатоспленомегалию, грыжи и клапанные пороки сердца, прежде всего недостаточность митрального клапана (рис. 7-23). Умственное развитие не нарушено. Клинические проявления, которые обычно развиваются в течение первых 2 лет жизни или в раннем детском возрасте, часто неправильно расценивают как проявления различных скелетных дефектов, вызывающих отставание роста. Заболевание совместимо с продолжительным выживанием.

Рентгенологические данные. На рентгенограммах выявляют выраженный множественный дизостоз с признаками, идентичными таковым при синдроме Гурлера, за исключением отсутствия горба.

Диагноз. Основой для диагноза служит выявление дерматансульфата в моче и дефицита альфа-L-идуридазы. Клиническая картина начала вовлечения в процесс суставов и выраженность скелетных нарушений отличают синдром Гурлера—Шейе от болезни Шейе.

**Синдром Гунтера (МПС II).** Это единственный мукополисахаридоз, сцепленный с X-хромосомой. В плане скелетных нарушений и изменений интеллекта он более доброкачествен, хотя мукополисахариды, дерматан- и гепарансульфат, накапливае-

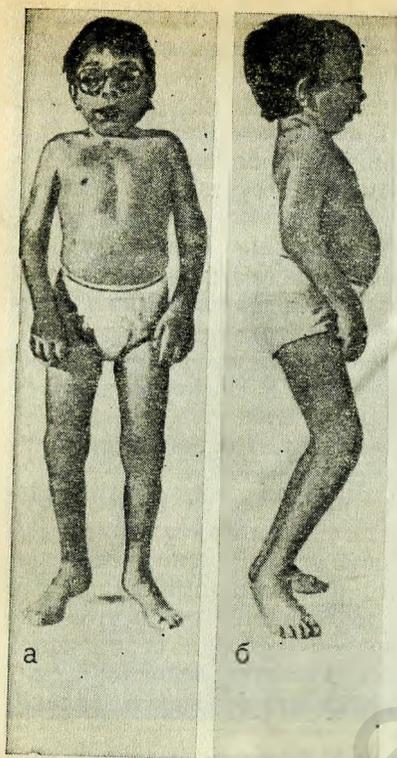


Рис. 7-23. Больной с синдромом Гурлера—Шейе, интеллект при котором не нарушен. Обратите внимание на скованность в суставах рук и ног.

мые в тканях и экскретируемые с мочой, одинаковы в том и другом случае. В тканях снижена активность идуросульфатсульфатазы, однако при этом отмечается значительная фенотипическая гетерогенность; отсутствует биохимическое или ферментное различие между тяжелой формой заболевания, обозначаемой как тип А, и легкой формой, обозначаемой как тип Б.

Тип А. Это классическая форма синдрома Гунтера. Для нее типичны грубые черты лица, низкорослость, тугоподвижность суставов, гепатоспленомегалия и грыжи, выраженная умственная отсталость. Прогрессирует заболевание медленнее, а диастоз менее выражен, чем при синдроме Гурлера. Помутнение роговицы обычно отсутствует, однако часто у больного утрачен слух. Нередки кожные изменения, заключающиеся в появлении небольших возвышающихся папул на коже плеча, в области над лопатками и в нижней части спины. Часто в патологический процесс вовлекается сердце. У больных обычно отсутствует горб, хотя может отмечаться умеренный кифоз. Продол-

жительность жизни составляет около 20 лет.

Тип Б. Этот тип синдрома значительно более доброкачественный, чем тип А, хотя ферментный дефект и мукополисахариды в моче те же самые. Отставание развития обычно отсутствует или минимально. Физикальные данные обычно те же, что и при типе А, но более умеренно выраженные, и продолжительность жизни у больных большая.

Диагноз. Физикальные данные, множественный диастоз, а также дерматан- и гепарансульфатурия позволяют предположить синдром Гурлера либо Гунтера, однако для последнего характерно сцепленное с полом наследование. При ферментологических исследованиях выявляют дефицит идуросульфатсульфатазы в плазме, лейкоцитах и культуре фибробластов, что подтверждает диагноз синдрома Гунтера. Необходимо определять активность других сульфатаз, так как множественный их дефицит требует дифференцирования с синдромом Гунтера.

**Синдром Санфилиппо (МПС III).** Заболевание представляет собой самостоятельную нозологическую единицу с характерной клинической симптоматикой и изолированной экскрецией с мочой гепарансульфата. Грубость черт лица и вовлечение в процесс костей скелета более умеренны, чем при синдромах Гурлера и Гунтера. Различают четыре ферментных варианта, при которых дефицит фермента приводит к одним и тем же фенотипическим проявлениям и мукополисахаридурии. Гепарансульфат накапливается в тканях, что служит причиной повреждения нейронов, приводящего к глубокой умственной отсталости.

Клинические проявления. У детей раннего возраста клинические проявления ярко выражены. Ребенок отстает в развитии и обычно гиперактивен. К концу первого 10-летия жизни наступает быстрое неврологическое ухудшение состояния, походка становится неустойчивой, больной перемещается в коляске. Большинство детей умирают в середине второго 10-летия жизни. К характерным симптомам заболевания относятся умственная отсталость, некоторая тугоподвижность суставов, гепатоспленомегалия, грыжи, множественный дизостоз, а карликовость и помутнение роговицы встречается редко.

Для больных типичен множественный дизостоз. Изменения трубчатых костей не настолько выражены, искривление лучевой и локтевой костей, сужение проксимальных отделов метакарпальных костей очень умеренны.

**Диагноз.** Синдром Санфилиппо следует предполагать при обнаружении в моче гепарансульфата, выявлении гепатоспленомегалии, умственной отсталости и множественного дизостоза. При скрининг-тестах на выявление мукополисахаридов в моче обычно получают положительные результаты, однако не столь постоянно, как при синдроме Гурлера или Гунтера. Различные ферментные варианты заболевания могут быть выявлены специфическим исследованием ферментов, что осуществляется в специализированных лабораториях.

**Синдром Санфилиппо А (МПС II А).** При этом заболевании отмечается дефицит сульфамидазы, что может быть выявлено в культуре кожных фибробластов или лейкоцитах периферической крови.

**Синдром Санфилиппо В (МПС III Б).** Эта форма характеризуется дефицитом альфа-N-ацетилгексозаминидазы, что можно выявить при исследовании сыворотки, лейкоцитов, культуры кожных фибробластов.

**Синдром Санфилиппо С (МПС III В).** Этот синдром обусловлен дефицитом ацетил-СоА-альфа-глюкозамид-N-ацетилтрансферазы. Определяют его в культуре фибробластов или лейкоцитах.

**Синдром Санфилиппо D (МПС III Г).** Для этого заболевания специфичен дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы для гепарансульфата. Активность фермента определяют в субстрате, приготовленном из гепарина.

**Синдром Моркио (МПС IV).** Заболевание характеризуется кератансульфатурией и дисплазией костей скелета. Кератансульфат накапливается в тканях вместе с хондроитин-6-сульфатом. Кератансульфатурия может уменьшаться с возрастом, однако она всегда выше нормы. Различают два ферментных дефекта, которые могут приводить к идентичным фенотипам синдрома.

Клинические проявления. Синдром ассоциирован с выраженными соматическими проявлениями и отставанием умственного развития. У новорожденного заболевание может быть нераспознанным. Разболтанность в суставах и низкорослость впервые обнаруживаются примерно к возрасту одного года. Скелетная патология включает в себя уплощенные позвонки (универсальная платиспондилия), короткую шею, genu valgum, плоскостопие, большие и нестабильные коленные суставы, большие локтевые суставы и запястья и ульнарную девиацию. Платиспондилия приводит к укорочению туловища и низкорослости. Зубовидный отросток недоразвит, что в дальнейшем может привести к атлантоаксиальным подвывихам или транслокации со сдавлением спинного мозга. Также в раннем возрасте может быть выявлено помутнение роговицы. Отмечается гипоплазия среднелицевого отдела с провалом переносицы и протрузией нижней челюсти, что придает больному вид постоянно усмехающегося. Гепатоспленомегалия не столь отчетлива, как при других мукополисахаридозах, но она обычно присутствует. Проявления со стороны сердца вторичны по отношению к дыхательным нарушениям, вызванным кифосколиозом и ограничением движений грудной клетки, хотя синдром Моркио может осложняться регургитацией аортального клапана. Зубы повреждены, эмаль очень тонкая. Тугоухость может быть результатом повторных средних отитов. Клинические проявления заметно варьируют, возможны весьма стертые формы заболевания.

Больные обычно умирают в 3-м или 4-м 10-летию жизни от легочного сердца, обусловленного выраженными аномалиями грудной клетки и позвоночника.

Рентгенологические изменения. В первый год жизни на рентгенограмме могут быть выявлены лишь умеренные нарушения. Тела позвонков меньшей высоты и в передней проекции имеют форму языка. К возрасту 2 лет становится очевидной платиспондилия. Гипоплазия зубовидного отростка отчетливо выявляется при проведении томографического исследования. Череп и турецкое седло умеренно вовлечены в процесс. Трубчатые кости укорочены, метафизы неправильной формы. Искривление эпиметафизарных пластинок прогрессирует. Вертулужные впадины широкие с прогрессирующими подвывихами или дислокацией головок бедренных костей. Пястные кости короткие и широкие с коническим сужением проксимальных отделов. Дистальные концы лучевой и локтевой костей обращены

один к другому, что встречается при других видах мукополисахаридозов. Эти изменения, особенно соха valga, и изменения запястий и поясничного отдела позвоночника могут помочь в дифференцировании синдрома Моркио от других скелетных дисплазий.

**Диагноз.** Спондилоэпифизарные дисплазии могут напоминать синдром Моркио как по клинической картине, так и по рентгенологическим изменениям. Результаты скрининг-тестов, позволяющих обнаружить кислые мукополисахариды в моче, могут быть отрицательными, поэтому предпочтение следует отдавать не качественным, а количественным методам. Более того, кератансульфат в моче определяется и при синдроме Книста. В связи с этим большое значение имеет определение ферментативной активности для дифференцирования синдрома Моркио от других заболеваний. Различают два ферментных дефекта (типы А и В синдрома Моркио).

**Синдром Моркио тип А (МПС IV А).** Этот тип синдрома обусловлен дефицитом N-ацетилгалактозамин-6-сульфата.

**Синдром Моркио тип В (МПС IV В).** При этом синдроме отмечается дефицит β-галактозидазы. Важным клиническим критерием при этом служит отсутствие гипоплазии эмали при типе В. В остальном, включая и изменения позвонков на рентгенограмме, эти две формы неотличимы одна от другой. Синдром Моркио типа В не следует путать с ганглиозидозом GM1, также связанным с дефицитом β-галактозидазы, но клинически напоминающим синдром Гурлера.

**Кератан- и гепарансульфатурия (МПС VIII).** Известен единственный случай этой необычной формы мукополисахаридурии. Это был мальчик, у которого в возрасте 1½ лет было выявлено отставание развития. К возрасту 2½ лет оно было выраженным, большой был «прикован» к постели, у него наступила слепота, определялись скафоцефалия и умеренно выраженная воронкообразная грудная клетка, однако отсутствовала органо-мегалия. Помутнения роговицы не отмечалось. На рентгенограмме был выявлен множественный дизостоз без платиспондиии, характерной для синдрома Моркио.

С мочой в избыточном количестве экскретировался как кератан-, так и гепарансульфат. Активность ферментов, которая может нарушаться при том и другом типе синдрома Моркио, была не изменена. Определялся дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатсульфатазы, специфичной для субстрата, приготовленного из кератансульфата. Этот ферментный дефект отличается от такового при синдроме Санфилиппо Г, при котором отмечается дефицит специфической только для гепарансульфата N-ацетилглюкозамин-6-сульфатсульфатазы.

**Синдром Марото—Лами (МПС VI).** Болезнь Марото—Лами напоминает болезнь Гурлера по клинической картине, но при



Рис. 7-24. Больной с синдромом Марото—Лами, интеллект при котором не нарушен. В области локтевых суставов, суставов, запястий и пальцев рук типичное ограничение подвижности. Выступающий живот с пупочной грыжей.

ней не нарушается интеллектуальное развитие. Различают два типа заболевания: тяжелую форму, обозначенную как тип А, и более умеренную с менее выраженными скелетными нарушениями, обозначаемую как тип Б.

Клинические проявления. Типичны для синдрома грубые черты лица. Голова увеличена в размере, шея и туловище укорочены, грудная клетка килевидной формы. Обращает на себя внимание «когтистая лапа» и другие суставные контрактуры. Живот выступает вследствие гепатоспленомегалии (рис. 7-24). Часты пупочная грыжа и помутнения роговицы. Умственное развитие обычно не нарушено, хотя иногда с болезнью Марото—Лами ассоциируется гид-

роцефалия и повышение внутричерепного давления. Патология сердца включает в себя недостаточность митрального и регургитацию аортального клапанов. Рентгенологические данные те же, что и при множественном дизостозе при синдроме Гурлера.

Диагноз. Мукополисахарид, уровень которого повышен в моче при синдроме Марото—Лами, представлен практически исключительно дерматосульфатом, а дефицитным ферментом является N-ацетилглюкозамин-4-сульфатсульфатаза (арилсульфатаза Б). Типы А и Б характеризуются одинаковыми мукополисахаридурией и ферментным дефектом. Соматические данные напоминают таковые при синдроме Гурлера, нормальное психическое развитие и дерматансульфатурия предполагают синдром либо Марото—Лами, либо Гурлера—Шейе. Дефицит арилсульфатазы Б в лейкоцитах или культуре фибробластов подтверждает диагноз синдрома Марото—Лами.

Дефицит  $\beta$ -глюкуронидазы (МПС VII). Для больных типичны клиника и изменения скелета, характерные для мукополисахаридозов с гепатоспленомегалией, пупочной грыжей, тораколюмбальным горбом и умственной отсталостью. Фенотипические проявления этого ферментного дефекта варьируют; у некоторых больных по клиническим признакам он напоминает болезнь Гурлера, в то время как у других отсутствует умственная отсталость и клинические признаки выражены очень умеренно. На рентгенограмме определяют множественный дизостоз. Вы-

раженность костной патологии может варьировать, но иногда становится неотличимой от таковой при болезни Гурлера.

При биохимических исследованиях выявляют мукополисахаридурию, представленную хондроитин-4/6-сульфатом. Окончательный диагноз устанавливается при дефиците  $\beta$ -глюкуронидазы в лейкоцитах или культуре фибробластов.

#### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАХ**

Заболевания, характеризуемые множественным дизостозом и физикальными проявлениями мукополисахаридозов, суммированы в табл. 7-9.

Множественный дефицит сульфатазы может напоминать по своим проявлениям, включая клинические и рентгенологические данные и мукополисахаридурию, мукополисахаридоз. Умственная отсталость и неврологические нарушения развиваются обычно быстрее, чем при болезни Гурлера или Гунтера и часто напоминают метахроматическую лейкоцистию. Выраженный ихтиоз (постоянный признак заболевания) и гепатомегалия должны еще более насторожить врача в отношении множественной сульфатазной недостаточности при предполагаемом мукополисахаридозе. В моче обычно определяют мукополисахариды и сульфатиды.

Ганглиозидоз GM1 (генерализованный ганглиозидоз) клинически проявляется так же, как болезни накопления липидов и мукополисахаридов. У больных с выраженной инфантильной формой генерализованного ганглиозидоза отстает психическое развитие, они гипотоничны, печень и селезенка у них увеличены в размерах. Более чем у 50% больных выявляют симптом макулярного вишневого пятна.

Маннозидоз характеризуется отставанием психомоторного развития, утратой слуха, у больных черты лица грубые, как при синдроме Гурлера, определяются гепатоспленомегалия, мышечная гипертензия, умеренно выраженный множественный дизостоз. Мукополисахаридурия отсутствует, но в моче выявляется олигосахарид с большим содержанием маннозы.

У больных фукозидозом грубые черты лица, увеличены в размере печень и селезенка, выражены отставание психомоторного развития и множественный дизостоз. Мукополисахаридурия отсутствует, а в тканях накапливается фукозосодержащий олигосахарид, который также экскретируется с мочой.

Аспартилглюкозаминурию часто смешивают с синдромами Гурлера и Гунтера. Дети с этой патологией в момент рождения производят впечатление здоровых, но прогрессивно у них появляются гротескные черты лица с широким носом, проваливающейся переносицей, толстыми губами, вывернутыми (вперед) ноздрями. Остальные признаки включают в себя короткую шею, асимметрию костей черепа, сколиоз, гепатоспленомегалию и экскрецию с мочой аспартилглюкозамина.

Т а б л и ц а 7-9. Заболевания, от которых следует дифференцировать мукополисахаридозы

Синдром	Биохимические данные	Ферментный дефект	Тип наследования
Ганглиозидоз GM <sub>1</sub>	GM <sub>1</sub> накапливается в тканях; кератансульфатоподобный гликопротеин накапливается в тканях и выводится с мочой	β-Галактозидаза	Аутосомно-рецессивный
Маннозидоз	Маннозосодержащие гликопептиды экскретируются с мочой и накапливаются в тканях	α-Маннозидаза	То же
Фукозидоз	Фукозосодержащие олигосахариды и гликопептиды накапливаются в тканях и выводятся с мочой	α-Фукозидаза	» »
Аспартилглюкозаминурия	Аспартилглюкозамин в моче и тканях	Аспартилглюкозаминидаза	» »
Муколипидоз I	Олигосахариды, содержащие сиаловые кислоты, экскретируются с мочой и накапливаются в тканях	α-Сиалидаза	» »
Муколипидоз II, «I»-клеточная болезнь	Очень высокий уровень кислых гидролаз, например β-гексозаминидазы, в моче и сыворотке; очень низкий уровень тех же ферментов в культуре фибробластов	УДФ-N-ацетилглюкозамин: N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансфераза	» »
Муколипидоз III	То же	УДФ-N-ацетилглюкозамин: N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансфераза	Аутосомно-рецессивный
Муколипидоз IV	Постоянные данные отсутствуют	В некоторых случаях сиалидаза	То же
Множественный дефицит сульфатаз	Гепарансульфат и сульфатиды в моче и тканях	Арилсульфатазы А, Б и В, сульфамидаза, идураносульфатаза	» »
Синдром Книста	Кератансульфатурия	Не установлен	Аутосомно-доминантный
Спондилоэпифизарные дисплазии	Отсутствие постоянных биохимических данных	Не установлен	Несколько типов: аутосомно-доминантный, рецессивный и сцепленный с X-хромосомой

Муколипидозы следует также дифференцировать от мукополисахаридозов. Больные с муколипидозом I имеют много общих клинических и рентгенологических черт с синдромом Гурлера, включая нарушения костей скелета. Однако макулярный симптом вишневого пятна типичен для муколипидоза I. Прогрессируют неврологические нарушения, что часто ассоциировано с миоклоническими судорогами, мышечной атрофией, хореоатетонидными движениями, нистагмом. Мукополисахариды в моче не изменены, а связанные с сиаловой кислотой олигосахариды выводятся в избыточном количестве.

Муколипидоз II («I»-клеточная болезнь) часто смешивают с синдромами Гурлера и Гунтера. «I»-клеточная болезнь отличается от синдрома Гурлера быстро прогрессирующим отставанием психомоторного развития и смертью в раннем возрасте. Типична небольшая гиперплазия десен у маленьких детей. Грудная клетка небольшая, часты клапанные пороки сердца. Помутнение роговицы встречается редко. Длинные трубчатые кости формируются периостально в течение первых 6 мес жизни, мукополисахаридурия отсутствует.

Муколипидоз III — более доброкачественная форма муколипидоза II, характеризующаяся умеренным отставанием психического развития и тугоподвижностью суставов; скелетные нарушения не столь выражены, как при «I»-клеточной болезни. Диагноз основан на грубых чертах лица, отсутствии мукополисахаридурии, повышении уровня гидролаз мочи и сыворотки при пониженном их уровне в культуре фибробластов.

Муколипидоз IV проявляется помутнением роговицы и умственной отсталостью на фоне отсутствия мукополисахаридурии.

Спондилоэпифизарные дисплазии часто смешивают с мукополисахаридозами, в частности с синдромом Моркио. При этих заболеваниях отсутствует мукополисахаридурия.

Синдром Книста может быть диагностирован у новорожденного и обычно очень напоминает синдром Моркио. Полное проявление синдрома становится очевидным после первого года жизни; у больного короткие туловище и конечности: большая голова с западающей переносицей, тугоподвижны пальцы и другие суставы, короткая шея, колоколообразная грудная клетка, искривлены большеберцовые кости, расщеплено твердое небо, отслаивается сетчатка, у него утерян слух, определяются грыжи. Позднее явно усиливаются лордоз и кифосколиоз. Рентгенологические данные включают в себя генерализованный остеопороз с нарушением структуры костей. Синдром Книста характеризуется кератасульфатурией, что может также отмечаться при синдроме Моркио. Активность специфических ферментов, дефект которых выявляется при синдроме Моркио, например N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатазы или β-галактозидазы, при синдроме Книста не изменена.

*Рубен Маталон (Reuben Matalon)*

## Список литературы

- Dorfman A., Matalon R.* The mucopolysaccharidoses (a review). — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1976, 73: 630.
- Matalon R.* Mucopolysaccharidoses. — In: Musculoskeletal Diseases of Children/Eds. M. E. Gershwin, D. L. Robbins. — New York: Grune and Stratton, 1983.
- McKusick V. A.* The mucopolysaccharidoses. — In: Heritable Disorders of Connective Tissue. — 4th ed. — St. Louis: CV Mosby, 1972.
- McKusick V. A., Neufeld E. F.* The mucopolysaccharide storage disease. — In: The Metabolic Basis of Inherited Disease/Eds. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson et al. — 5th ed. — New York: McGraw-Hill, 1983.

## НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ

### ЛИПИДОЗЫ

Липидозы, или болезни накопления липидов, относятся к группе генетических заболеваний, суть которых заключается в накоплении липидов в одном органе или более, что обычно связано с нарушением их катаболизма. Некоторые из этих заболеваний связаны с появлением характерных пенистых гистиоцитов в костном мозге (рис. 7-25) (болезнь Нимана—Пика, болезнь Гоше, GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз типа I, фукозидоз); при других заболеваниях (болезнь Тея—Сакса, болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия) они отсутствуют. У больных последней группы выявляют другие характерные особенности в клетках, в которых накапливаются липиды, например в клетках нервной ткани. Признаки и симптомы каждого заболевания варьируют в зависимости от типа дефекта и места отложения липидов. Количество накопленных липидов зависит от поражен-

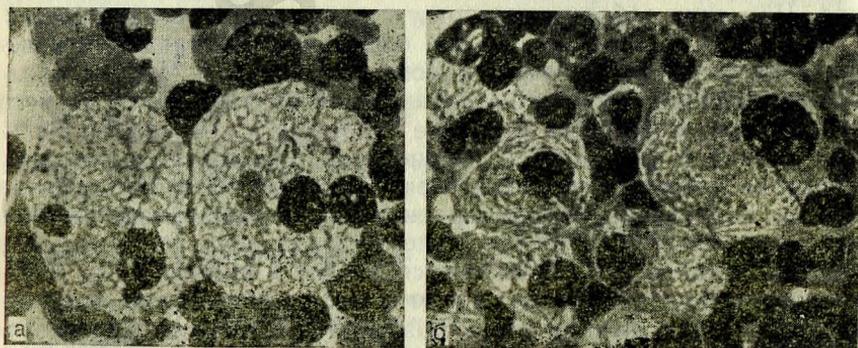


Рис. 7-25. Мазки, приготовленные из аспирата костного мозга (окраска по методу Гимзы), в которых выявляются характерные клетки при болезни Нимана—Пика (а) и болезни Гоше (б). Обратите внимание на пузырящиеся, выглядящие вакуолизированными пенистые клетки при болезни Нимана—Пика, отличающиеся от клеток с фибриллярной структурой цитоплазмы при болезни Гоше.

ного органа и объема катаболизма, необходимого для нормального поддержания химической структуры.

Несмотря на то что у больных с липидозами снижена активность ферментов, участвующих в соответствующей химической реакции, у некоторых из них утрачен сфинголипидный активатор, необходимый для взаимодействия липида с ферментом. Клинические проявления у этих больных сходны с таковыми при ферментативной мутации, однако выполнение подтверждающих диагностических тестов представляет большие сложности в силу того, что не все лаборатории оснащены соответствующим образом. Клинические варианты все увеличиваются и многие из них не укладываются в приводимые в справочнике описания того или иного синдрома, хотя по изменениям ферментов тесно связаны с ними. В других случаях признак, описываемый как патогномичный для одного заболевания, выявляется и при другом. Например, диффузный ангиокератоматоз, типичный для болезни Фабри, встречается у больных с фукозидозом и дефицитом гликопротеинсиалидазы.

Если симптом (или синдром) указывает на генетически обусловленный липидоз, может потребоваться проведение подтверждающего теста в достаточно оснащенной лаборатории. При большинстве описываемых заболеваний окончательный диагноз может быть установлен путем исследования крови (сыворотка или лейкоциты) или при помощи биопсии кожи, клетки которой вначале культивируются. Обычно в лабораторию может быть отправлена замороженная сыворотка или лейкоциты, либо гепаринизированная кровь при комнатной температуре для последующего получения из нее лейкоцитов в лаборатории, подготовленной для подобного исследования. Кожный биоптат можно также отправлять по почте для культивирования, или флакон с культурой клеток отправляют для последующего субкультивирования и исследования.

После установления диагноза необходимо проведение скрининга у других членов семьи, поскольку результаты обследования родителей, сиблингов и других родственников больного могут стать источником важной генетической информации. Носители многих липидозов могут быть надежно идентифицированы; такие исследования оказывают помощь в проведении генетического консультирования и устранения чувства страха и вины у родителей. Пренатальный диагноз следует проводить, если супруги относятся к группе риска. Диагноз болезней накопления липидов в большинстве случаев может быть осуществлен на 9—10-й неделе гестации путем исследования ворсин хориона; некультивированные ворсины транспортируют замороженными, кроме того, исследуют культивированные трофобласты. Риск процедуры для матери и плода определяется в настоящее время. Амниоцентез на 14—16-й неделе с последующим культивированием клеток рекомендуется проводить в случае сомнительных результатов, полученных при исследовании ворсин хориона.



предшествующих ферментному блоку. Дополнительно к первичному продукту накопления вследствие вторичных причин могут накапливаться и другие липидные соединения.

### GM<sub>1</sub>-ГАНГЛИОЗИДОЗЫ

Это группа лизосомальных дефектов с различными клиническими проявлениями. Ганглиозид GM<sub>1</sub> представляет собой моносиалоганглиозид, обнаруживаемый в норме в сером и белом веществе головного мозга и в меньших количествах во внутренних органах. Он формируется также в процессе распада в норме полисиалоганглиозидов (рис. 7-27).

**GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз, тип I (генерализованный ганглиозидоз).** Это тяжелое дегенеративное заболевание головного мозга, начинающееся вскоре после рождения. Отек и слабость, в большинстве случаев и черты лица сходны с таковыми при синдроме Гурлера и I-клеточной болезни (муколипидоз II). Во многих случаях отмечают гепатоспленомегалию, скованность в суста-

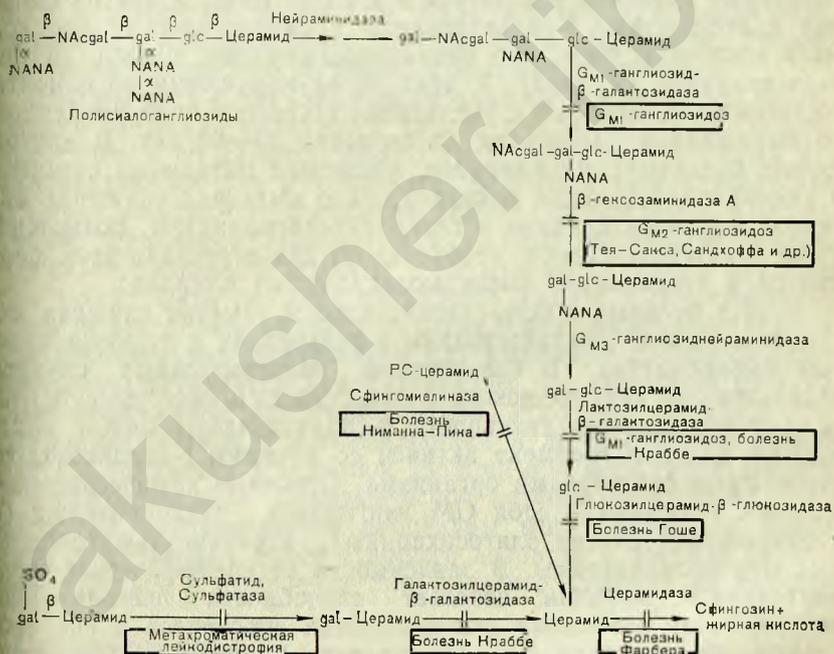


Рис. 7-27. Пути метаболизма сфинголипидов в нервной ткани. Катализирующий фермент каждой реакции назван так же, как соответствующий субстрат. Врожденные дефекты обозначены линиями, пересекающими стрелки направленности реакций, а в рамке указаны названия ассоциированных дефектов. Ганглиозиды названы в соответствии с номенклатурой Свеннерхольма. Пространственная конфигурация приведена лишь для начального, наиболее крупного химического соединения.

gal — галактоза; glc — глюкоза; NACgal — N-ацетилгалактозамин; NANAN — N-ацетилнейраминная кислота; PC — фосфорилхолин.

вах, появляются пупочные и паховые грыжи, гиперкузия и вишневое красное пятно на сетчатке. Ребенок заметно отстает в своем развитии. Часто на рентгенограмме выявляют признаки множественного дизостоза. Смерть обычно наступает в возрасте до 2 лет в результате респираторных инфекций.

**GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз, тип 2.** У ребенка в возрасте 1—2 лет обычно появляется атаксия с остановкой психического и моторного развития. В течение последующих 6 мес наступает состояние, не поддающееся лечению. Увеличение печени, если и имеется, и других внутренних органов незначительно. Рентгенографические изменения минимальны. Смерть наступает в возрасте 3—10 лет от бронхопневмонии.

Сообщается о больных со значительными различиями в фенотипе, но с одинаковым ферментным дефектом. Известно о двух сиблингах (в возрасте 19 и 25 лет), которые до 5-летнего возраста были неуклюжи, на рентгенограмме у них выявляли минимальные изменения в костях, интеллект был не нарушен. По достижении зрелого возраста у них появились дизартрия и умеренные признаки вовлечения в процесс ЦНС. У других больных с дефицитом  $\beta$ -галактозидазы в патологический процесс были вовлечены кости, что напоминало синдром Моркио (мукополисахаридоз IV типа). У этих детей нарушения интеллекта отсутствовали. Больные с умственной отсталостью от умеренной до выраженной доживали до возраста 30—40 лет. В другой группе больных с миоклонусом, вишневым пятном на сетчатке и деменцией, как было показано, было выявлено снижение активности  $\beta$ -галактозидазы и гликопротеинсиалидазы. Возможно, у них отсутствует белок, необходимый для агрегации этих ферментов в стабильный, высокомолекулярный комплекс.

У всех больных с GM<sub>1</sub>-ганглиозидозом заметно снижена активность кислой  $\beta$ -галактозидазы в лейкоцитах и культуре кожных фибробластов. В большинстве подозрительных случаев использование синтетического  $\beta$ -галактозида в качестве субстрата для определения активности  $\beta$ -галактозидазы может подтвердить диагноз. Фермент активен со многими  $\beta$ -галактозидсодержащими субстратами организма. Основные химические соединения включают в себя GM<sub>1</sub>-ганглиозид, гликопротеины (и образующиеся из них олигосахариды), кератансульфатоподобные мукополисахариды. В зависимости от специфической ферментативной мутации исчезает способность гидролизовать некоторые из указанных потенциальных субстратов и все субстраты, что приводит к их накоплению. У больных с GM<sub>1</sub>-ганглиозидозом типа 1 снижена активность в отношении этих субстратов или она полностью отсутствует; с этим связано вовлечение в патологический процесс головного мозга органов и костей. Больные, у которых в процессе вовлечена в основном соединительная ткань, как можно было бы предположить, должны бы отличаться большей остаточной активностью  $\beta$ -галактозидазы в отношении GM<sub>1</sub>-ганглиозида и меньшей в отно-

шении кератансульфатоподобных мукополисахаридов. При типе 1 заболевания  $GM_1$ -ганглиозид накапливается в головном мозге (в количестве, в 10 раз превышающем норму в сером веществе) и во внутренних органах (в 20—50 раз выше нормы в печени), а в последних также кератансульфатоподобные мукополисахариды и олигосахариды. Менее тяжелые формы характеризуются меньшей степенью накопления углеводов с  $\beta$ -галактозидтерминальными комплексами.

У больных при типе 1 заболевания отмечается вакуолизация нейронов, гепатоцитов, почечных клубочковых и канальцевых клеток. Во внутренних органах обнаруживают пенистые гистиоциты. Накопление продуктов в головном мозге приводит к тяжелым повреждениям нервных клеток с демиелинизацией и глиозом. В пораженных нервах выявляют цитоплазматические мембранозные тельца, сходные с обнаруживаемыми при болезни Тея—Сакса. Вторичное вовлечение в процесс белого вещества сопровождается снижением количества цереброзидов и сульфатидов, что определяется во время аутопсии. Сходные, но менее выраженные, изменения обнаруживают при ювенильных формах  $GM_1$ -ганглиозидоза. Детально было обследовано небольшое число больных со стертыми формами заболевания.

Диагноз всех форм  $GM_1$ -ганглиозидозов основывается на выявлении снижения активности кислой  $\beta$ -галактозидазы. Заболевание типа 1 по клинике можно принять за определенный мукополисахаридоз или муколипидоз. В большинстве случаев при  $GM_1$ -ганглиозидозе мукополисахаридурия отсутствует, а исследование ферментов лейкоцитов и кожных фибробластов подтверждает диагноз. У больных с синдромами Гурлера или Гунтера может быть снижена активность кислой  $\beta$ -галактозидазы в печени вследствие вторичного накопления мукополисахаридов. При обследовании родителей у них выявляют примерно вдвое сниженную активность  $\beta$ -галактозидазы, что указывает на ауто-сомно-рецессивный тип наследования. Успешным оказался пренатальный диагноз с использованием культуры клеток амниотической жидкости и ворсинок хориона при всех типах дефицита  $\beta$ -галактозидазы. Специфическое лечение отсутствует, хотя некоторые ортопедические процедуры могут оказаться полезными для больных более старшего возраста с костной патологией. Прогноз в отношении лиц старшего возраста не уточнен.

### **$GM_2$ -ГАНГЛИОЗИДОЗЫ**

К этой группе генетических заболеваний относятся случаи церебральной дегенерации, при которых  $GM_2$ -ганглиозиды и связанные с ними гликофинголипиды накапливаются в результате дефицита специфических гексозаминаз или сфинголипидактивирующего белка, необходимых для их катаболизма (см. рис. 7-27; рис. 7-28).

Болезнь Тея—Сакса, или  $GM_2$ -ганглиозидоз типа 1. Забо-

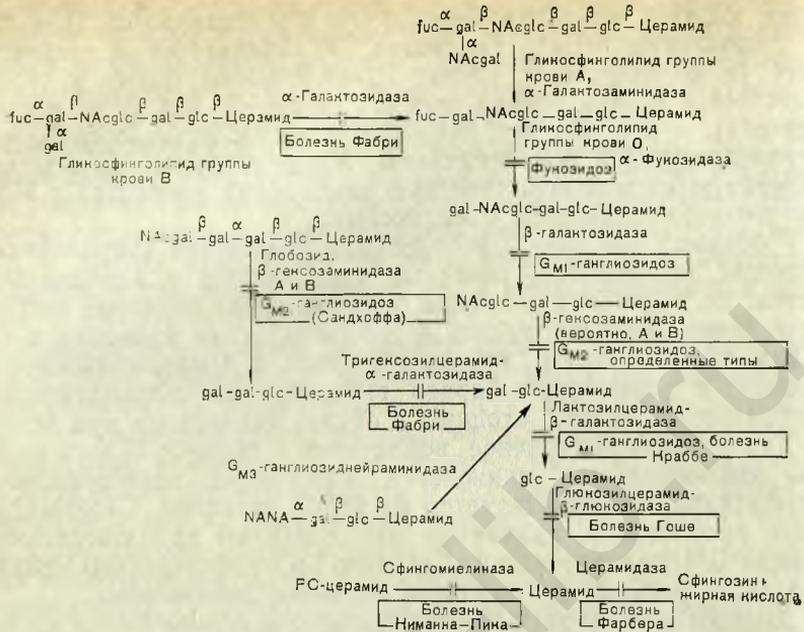


Рис. 7-28. Пути разрушения сфинголипидов, выявленные во внутренних органах, эритроцитах и лейкоцитах: fuc — фукоза; NAcglc — N-ацетилглюкозамин, остальные обозначения см. рис. 7-27.

левание, известное также как инфантильная семейная амавротическая идиотия, заключается в патологических изменениях главным образом в ЦНС, хотя в нейронах всего организма содержатся типичные мембранозные цитоплазматические тельца. Со временем нейроны разрушаются. Микроглиальные клетки пролиферируют, набухают и переполняются большими гранулами. В спинном мозге могут происходить аналогичные изменения, причем клетки передних рогов страдают в большей степени, чем клетки задних и боковых. У большей части больных на сетчатке появляется вишнево-красное пятно. При электронной микроскопии в печени и других органах выявляют мембранозные цитоплазматические тельца, хотя истинного накопления их в большой степени может и не происходить. Пенные клетки в костном мозге выявляются не всегда. Неспособность гексозаминазы А расщеплять GM<sub>2</sub>-ганглиозид приводит к 100-кратному повышению его уровня в головном мозге у детей при болезни Тея—Сакса. GM<sub>2</sub>-ганглиозид в небольших количествах входит в состав головного мозга в норме, но он представляет собой промежуточный продукт распада в нем важнейших ганглиозидов.

Классические проявления начала заболевания включают в себя отставание психомоторного развития и психо-

моторные нарушения после 4—6 мес нормального развития, а также резкую реакцию за звук. Вскоре присоединяются гипотензия, утрата интереса к окружающему, неспособность удерживать голсу, апатия. В дальнейшем может появиться вишнево-красное пятно на сетчатке. Затем присоединяются судороги, а в далеко зашедших стадиях заболевания исчезает ответ на внешние стимулы. Голова увеличивается в размере и в финальной стадии заболевания развивается явная макроцефалия. Висцеромегалия не определяется. В большинстве случаев заболевают восточноевропейские евреи, но могут болеть также лица других популяций.

Диагностический тест, используемый для диагностики болезни Тея—Сакса, заключается в определении активности изофермента гексозаминидазы А в сыворотке, лейкоцитах, слезах, корнях волос или культуре кожных фибробластов. Общая активность гексозаминидазы может оставаться в пределах нормы, но почти полное отсутствие активности компонента А приводит к более чем 50% снижению ее активности, что имеет диагностическое значение. Носители заболевания были идентифицированы среди лиц, в анамнезе которых отсутствовали какие-либо указания на семейный характер болезни Тея—Сакса, и среди супружеских пар из группы риска, что предотвратило необходимость генетического консультирования. Были обследованы более 500 000 здоровых лиц. Частота носительства среди евреев-ашкенази составляла примерно один на 25. Рекомендуются всем еврейским супружеским парам восточноевропейского происхождения проводить тест на выявление носительства, что даст возможность предотвращения заболевания. Пренатальный диагноз возможен при исследовании ворсин хориона и амниотической жидкости.

Помимо поддерживающей терапии при присоединении инфекций в поздних стадиях заболевания, какого-либо специфического лечения нет. Больные обычно умирают к возрасту 3—4 лет. У носителей патологического гена симптоматика отсутствует.

**Болезнь Сандхоффа, или GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз типа 2 (или 0 вариант).** Заболевание обусловлено общим снижением активности гексозаминидазы (ее как А, так и В-изоферменты), что приводит к накоплению не только GM<sub>2</sub>-ганглиозида в головном мозге, но и других терминальных β-гексозаминидгликолипидов, гликопротеинов и олигосахаридов в головном мозге и внутренних органах. Клинические симптомы сходны с таковыми при болезни Тея—Сакса, но при этом дополнительно в процесс вовлекаются внутренние органы. В головном мозге содержится увеличенное в 100—200 раз количество GM<sub>2</sub>-ганглиозида и в 50—100 раз количество GA<sub>2</sub>, асиалопроизводное GM<sub>2</sub>. В печени, почках и селезенке резко увеличивается количество глобозида, основного гликофинголипида эритроцитов (см. рис. 7-28). Отсутствие активности гексозаминидаз А и В приводит к нару-

шению распада всех этих гликофинголипидов (см. рис. 7-27 и 7-28). Диагноз болезни Сандхоффа может быть установлен при изучении сыворотки, плазмы, лейкоцитов или культивированных кожных фибробластов. Носители могут быть идентифицированы при исследовании тех же тканей, возможен и пренатальный диагноз. Не отмечено повышения частоты заболевания в семьях восточноевропейских евреев.

**Ювенильный GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз, или тип 3.** Для этого типа заболевания типично более позднее, чем при болезнях Тея—Сакса и Сандхоффа, начало. Атаксия и прогрессирующее отставание психомоторного развития начинаются в возрасте 2—6 лет. Ребенок утрачивает способность говорить, у него прогрессируют спастичность, атетоидное положение кистей, рук и ног и малые двигательные пароксизмы. Смерть наступает в возрасте 5—15 лет. Органомегалия, костные деформации и пенистые клетки не выявляются. Слепота развивается в более поздние стадии заболевания. У больного выражен нейрональный липидоз, накапливаются GM<sub>2</sub>-ганглиозиды вследствие частичного дефицита гексозаминидазы А. Диагноз, идентификация носителей и пренатальный диагноз осуществляются путем исследования активности гексозаминидазы А.

У некоторых больных при подозрении на GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз при выполнении обычных диагностических тестов была выявлена нормальная активность гексозаминидазы. Однако нарушение метаболизма GM<sub>2</sub>-ганглиозида определяли при исследовании спинномозговой жидкости, в которой его количество было существенно увеличено. Было выделено два типа больных: первый, обозначенный АМВ, характеризуется дефектом гексозаминидазы А и диагностируется при использовании нового сульфатированного флуорогенного или естественного субстрата; другой тип, обозначенный АВ, характеризуется пониженной концентрацией необходимого белка-активатора сфинголипида в культуре кожных фибробластов и, возможно, в лейкоцитах. Пренатальный диагноз этих форм заболевания представляется возможным.

Были выявлены и взрослые с низкой активностью гексозаминидазы. У некоторых из них определяли вариантную форму спинномозжечковой дегенерации (атаксия, мышечная атрофия, *reg savus*, свисающая стопа, спастичность, дизартрия и ненарушенный интеллект), в то время как другие страдали психотическими нарушениями. Эти необычные симптомы связаны с различными мутациями  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, входящих в состав гексозаминидазы А.

### **Фукозидоз**

Заболевание протекает по меньшей мере в двух клинических формах с признаками и симптомами, типичными и для других болезней накопления. Все клинические варианты характеризуются дефицитом активности лизосомальной  $\alpha$ -фукозидазы, что

приводит к накоплению фукозосодержащих гликофинголипидов (см. рис. 7-28) во внутренних органах и фукозосодержащих олигосахаридов и гликопротеинов в головном мозге и внутренних органах. Фукоза входит в состав гликопротеинов и гликолипидов с активностью групп крови (А, В, Н и Lewis) и других гликопротеинов, включая иммуноглобулины, церулоплазмин, трансферрин и некоторые гормоны.

Патологоанатомически гепатоциты плотные и осмофильные, содержат многочисленные пластинчатые структуры, напоминающие по форме отпечатки пальцев. Клетки Купфера (звездчатые ретикулоэндотелиоциты) переполнены гранулами и многопластинчатыми структурами. При электронной микроскопии печени выявляют вакуоли, сходные с таковыми при синдроме Гурлера. В ЦНС каждая нервная клетка увеличена в размере, имеет круглое или овально расположенное ядро. Клетки выглядят пустыми или заполнены гранулами, слабо базофильным или PAS-положительным материалом. Многие нейроны утрачены, а оставшиеся вакуолизированы, подобно глиальным клеткам. Нарушается миелинизация, и патологоанатомическая картина напоминает таковую при суданofilной лейкодиетрофии. В печени и белом веществе головного мозга определяют многочисленные макрофаги. Культивированные кожные фибробласты содержат пустые вакуоли, в которых иногда выявляются пластинчатые включения.

Большая часть клинических проявлений связана с патологическим накоплением гликофинголипидов и гликопротеинов в печени, сердце и головном мозге. Отмечаются также признаки лизосомального накопления в сосудистом эндотелии, эпителии эккринных потовых желез и фиброцитах. При большей степени поражения выражены нарушения психомоторного развития, неврологические симптомы, в том числе судороги, и костные деформации, выявляющиеся к концу 1-го года жизни (фукозидоз I типа). Могут присоединиться миокардит и кардиомегалия. Сообщается о низростости, макроглоссии, грубых чертах лица, выступающей лобной кости, спастической атаксии, гепатомегалии, спленомегалии, повышении уровня хлорида натрия в поте, отставании развития. Скелетные аномалии состоят в поясничном кифозе, контрактурах бедра, коленных, голеностопных и локтевых суставов, а также в деформации ребер. Фукозидоз II типа может начаться в раннем детском возрасте, но протекает медленнее. Первоначально нарушения психомоторного развития и неврологическая симптоматика не столь отчетливы, но в более поздней стадии заболевания умственная отсталость становится выраженной. У больных отмечена тенденция к нормальному содержанию электролитов в поте, менее выраженным костным изменениям, отсутствию гепатоспленомегалии. Кожные нарушения, напоминающие диффузную ангиокератому, характерную для болезни Фабри, можно выявить в возрасте 5—7 лет.

Клинические проявления при том и другом типе фукозидоза может напоминать мукополисахаридоз или муколипидоз. В моче обычно отсутствуют мукополисахариды, чаще в ней определяются фукозосодержащие олигосахариды. У большинства больных лимфоциты вакуолизированы. Диагноз подтверждается при выявлении общего снижения активности  $\alpha$ -фукозидазы в лейкоцитах или культуре кожных фибробластов. Наследование аутосомно-рецессивное. Пренатальный диагноз осуществляется при исследовании культуры амниотических клеток. Высокая частота заболевания выявлена у итальянцев и испаноязычных американцев.

Лечение только симптоматическое. Внимания заслуживают дегидратация и повторные респираторные инфекции у наиболее тяжело больных. Лица с наиболее тяжелыми формами заболевания обычно умирают в возрасте до 10 лет, в то время как при более легких формах продолжительность жизни может достигать 30 лет.

### БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

Это заболевание, ранее называемое диффузной ангиокератомой, представляет собой сцепленной с X-хромосомой липидоз. У больных мужского пола клинический синдром проявляется полностью, в то время как у гетерозигот женского пола может проявляться одним клиническим признаком или более, что иногда представляет собой серьезные проблемы для здоровья. Пурпурные точечные ангиокератомы, расположенные по типу «купального костюма» считали патогномичным признаком для болезни Фабри, однако в настоящее время идентичные изменения выявляют у больных с определенными типами фукозидоза и сиалидоза. У некоторых больных с диагностированным синдромом Фабри отсутствовали изменения на коже и помутнения роговицы.

Болезнь Фабри обусловлена снижением активности  $\alpha$ -галактозидазы, ответственной за расщепление терминальных гликолипидов  $\alpha$ -галактозила. Основной накапливающийся продукт — это тригексозилцерамид, образующийся в результате действия  $\beta$ -гексозаминидазы на глобозид, важнейший гликофинтолипид эритроцитов (см. рис. 7-28). Дальнейший распад тригексозилцерамида требует участия специфической  $\alpha$ -галактозидазы, называемой  $\alpha$ -галактозидазой А, которая утрачивается при этом синдроме. Другой накапливающийся продукт дигалактозилцерамид выявляется главным образом в ткани почек. У больных с группой крови В может присутствовать дополнительный продукт накопления, что не коррелировало со степенью тяжести клинических проявлений. Тригексозил- и дигалактозилцерамил накапливаются во внутренних органах, особенно в мышце сердца и почечных канальцах и клубочках, кроме того, в эпителии всех сосудов, гипофизе, автономных нейронах диэн-

цефальной области и ствола головного мозга, мезентериальном и подслизистом сплетениях желудочно-кишечного тракта и в большинстве скелетных мышц. При исследовании пораженных тканей выявляют мелкие суданофильные, PAS-положительные гранулы и пенистые клетки. При исследовании костного мозга в гистиоцитах определяют гранулярный материал, признаки анемии или другие гематологические проявления отсутствуют.

Накопление липидного материала в сосудах обуславливает большую часть симптоматики. Болезнь Фабри не относится к заболеваниям раннего детского возраста, но многих больных выявляют в возрасте до 10 лет в связи с их жалобами на боли в руках и ногах, нарушением потоотделения, необъяснимой протеинурией, приступами лихорадочного состояния и небольшим числом пурпурных высыпаний на коже. По мере прогрессирования заболевания появляются жалобы на быструю утомляемость (в результате накопления липидов в скелетных мышцах), снижение остроты зрения (помутнение роговицы, извитость сосудов сетчатки и конъюнктивы, катаракты) и повышение артериального давления (продолжающееся отложение липидов в кровеносных сосудах). Эти отложения постепенно приводят к сердечной и почечной недостаточности в возрасте 30—40 лет. Сообщается о психологических нарушениях, которые, возможно, связаны со снижением кровотока и тромбозом сосудов головного мозга.

Возможно повышение уровня тригексозилцерамида в биоптатах, осадке мочи, культуре кожных фибробластов; диагноз основан на снижении активности  $\alpha$ -галактозидазы в плазме, моче, лейкоцитах, слезах, культуре клеток кожи, определяемой с помощью синтетического субстрата 4-метилумбеллиферил- $\alpha$ -D-галактозида. Культивирование амниотических клеток дает возможность осуществить пренатальный диагноз. Гетерозиготы женского пола могут быть идентифицированы путем исследования сыворотки, лейкоцитов, культуры кожных фибробластов.

Несмотря на то что заболевание может протекать благоприятно до возраста 20—30 лет, иногда рано наступает смерть в результате сердечно-сосудистых осложнений. Боли в мышцах рук и ног у большинства больных могут с переменным успехом купироваться дифенилгидантоином (200 мг/сут) или карбамазепином (200 мг/сут). Лечение при почечной недостаточности путем диализа и возмещением недостающего фермента введением цельной плазмы и очищенного препарата  $\alpha$ -галактозидазы носит экспериментальный характер.

Заболевание наследуется по сцепленному с X-хромосомой типу, и у некоторых женщин-носителей проявляется некоторыми признаками. Данные семейного анамнеза с указанием на случаи ранней смерти лиц мужского пола с указанной симптоматикой, должны наводить на мысль о болезни Фабри. Создается впечатление, что предрасположенность к ней лиц какой-то определенной этнической группы отсутствует.

Болезнь Гоше включает в себя три клинические ограниченные генетические единицы, сопровождающиеся накоплением гликозилцерамида (глюкоцереброзид) в ретикулоэндотелиальной системе, часто спленомегалией, разнообразными костными изменениями и появлением характерных клеток Гоше в костном мозге и во внутренних органах (см. рис. 7-25, б). Различают три типа болезни Гоше: тип 1 (взрослый, хронический или ненейропатический); тип 2 (острый нейропатический, или инфантильный); тип 3 (подострый нейропатический, или ювенильный). К сожалению, эти термины не всегда отражают возраст, в котором начинается заболевание, или его тяжесть. У многих «взрослых» больных выражены костные изменения и спленомегалия, обуславливающая необходимость спленэктомии до окончания первого 10-летия жизни, в то время как у других больных диагноз не распознается до возраста 80 лет.

Клетки Гоше типичны для заболевания, хотя сходные с ними клетки встречаются при миелогенном лейкозе, в редких случаях при подтвержденной болезни Гоше они отсутствовали в костном мозге. Эти веретенообразные гистиоциты размером 15—85 мкм содержат одно ядро или несколько маленьких плотных ядер, расположенных эксцентрично. Их цитоплазма окрашена в голубой цвет, имеет вид смятого шелка, чем они отличаются от пенистых клеток, типичных для других липидозов. Клетки Гоше представляют собой производное ретикулярных или синусоидальных эндотелиальных клеток и обнаруживаются в костном мозге, селезенке, печени, легких, лимфатических узлах и иногда в головном мозге у больных, умерших от инфантильной формы болезни. Клетки Гоше положительно окрашиваются при PAS-реакции и содержат кислую фосфатазу.

Все клинические проблемы у больных связаны с накоплением гликозилцерамида в результате снижения специфической активности  $\beta$ -галактозидазы, необходимой для его распада. Гликозилцерамид входит в состав более крупного гликофинголипида, образующегося при распаде ганглиозидов, гликолипидов эритроцитов и лейкоцитов, гликофинголипидов мембран (см. ри. 7-27 и 7-28). Причина большой варибельности клинической симптоматики остается неясной, так как у всех больных снижена активность одного и того же фермента. В одной и той же семье клинические признаки относительно постоянны; как правило, в одной и той же семье не встречаются взрослые и инфантильные формы болезни Гоше.

Спленомегалия относится к начальным клиническим проявлениям в большинстве случаев, при этом масса селезенки у взрослых нередко достигает 5000 г. Обычно увеличена печень, может наступить недостаточность ее функции. Для больных с инфантильной формой болезни Гоше типичны выраженные изменения в ЦНС, уменьшение размеров головного мозга, дегенерация нейро-

нов, активная нейронофагия. У них исчезают нейроны в спинном мозге. Часто присоединяются осложнения скелета со стороны, особенно при взрослом типе, проявляющиеся переломами шейки бедра и тел позвонков, а иногда асептическим некрозом головки бедра.

Начало инфантильной формы болезни Гоше обычно приходится на первые несколько месяцев жизни; при этом у ребенка увеличиваются в размере печень и селезенка, он медленно развивается, у него появляются страбизм, затруднения при глотании, спазмы гортани, опистотонус и картина псевдобульбарного паралича. Повторная аспирация пищевых масс и хроническая бронхопневмония обычно приводят к смерти в возрасте 6—18 мес. Ювенильная форма болезни Гоше выявляется труднее; чаще заболевание встречается в определенных районах Швеции. Деменция, часто сопровождающаяся нарушениями поведения, судорогами, экстрапирамидными и мозжечковыми проявлениями, становится очевидной в старшем детском возрасте. У большинства больных выявляется хронический, или взрослый, тип, но клиническая картина при этом может существенно варьировать. Обычно гиперспления в раннем детском возрасте приводит к развитию анемии и тромбоцитопении. Появляются боли в костях и припухлость суставов. К важной проблеме у некоторых больных относятся патологические переломы, в то время как у других больных изменения в костях незначительны или отсутствуют. Рентгенография помогает идентифицировать костную патологию. У некоторых взрослых больных появляются очаги желтой или коричневой пятнистой пигментации на открытых участках тела и жировые пятна на конъюнктивах. Редко можно выявить некроз печени и вовлечение в процесс легких; предположительно подобные симптомы чаще встречаются у лиц негроидной популяции.

Предварительный диагноз болезни Гоше основывается на клинической картине и выявлении специфических клеток в костном мозге. Уровень в сыворотке кислой фосфатазы значительно повышен. У большинства больных увеличено количество гликозилцерамида во внутренних органах, у всех из них активность гликозилцерамида- $\beta$ -галактозидазы в лейкоцитах и культуре кожных фибробластов составляет менее 20 % от нормы, в то время как у носителей она составляет примерно 60 %. Пренатальный диагноз может осуществляться при всех типах болезни Гоше на основе исследования ворсин хориона и клеток амниотической жидкости. Тип 1 (взрослый) болезни наиболее всего распространен среди евреев-ашкенази, но может встречаться во всех этнических группах. Наследуется она по аутосомно-рецессивному типу.

Лечение путем тотальной или частичной спленэктомии направлено на устранение симптомов анемии и геморрагии, связанных с гиперспленией, а ортопедические методы позволяют корригировать костную патологию. Приступы болей в костях купируют обеспечением покоя, приемом анальгетиков, можно провести

кратковременный курс лечения стероидами. Изменения тазобедренного сустава могут быть достаточно серьезными и потребовать хирургического вмешательства. Лечение при ювенильной и инфантильной формах не разработано; возможна лишь симптоматическая терапия при интеркуррентных инфекциях и нарушениях питания. С ограниченным успехом предпринимались попытки трансплантации селезенки, почек и костного мозга. Заместительная терапия ферментами не приводила к длительному улучшению состояния. Есть надежда, что последние успехи в клонировании гена  $\beta$ -глюкозидазы приведут в будущем к разработке методов эффективного лечения.

### **БОЛЕЗЬ НИМАНА—ПИКА**

Патология представляет собой группу генетических нарушений, при которых во внутренних органах накапливаются сфингомиелин и вторично холестерин. В основном можно выделить четыре типа заболевания: 1) классическая болезнь Нимана—Пика (тип А по классификации, предложенной Сгоcker), при которой эти компоненты накапливаются во внутренних органах, заметны изменения ЦНС у детей раннего возраста [пенистые клетки в костном мозге (см. рис. 7-25) и выраженное снижение активности сфингомиелиназы]; 2) тип В, при котором выраженные изменения во внутренних органах (пенистые клетки в костном мозге и заметное снижение активности сфингомиелиназы) диагностируются у детей грудного возраста; 3) ювенильные типы, при которых в раннем детском возрасте умеренно повреждены внутренние органы и в разной степени выражена дегенерация ЦНС (в присутствии пенистых и/или голубых гистиоцитов в костном мозге и при частичной недостаточности сфингомиелиназы в некоторых тканях); 4) другие формы (у больных с признаками накопления сфингомиелина на фоне неизменной активности сфингомиелиназы и минимальных неврологических нарушений или при их отсутствии).

Состояние больных при классической инфантильной форме болезни Нимана—Пика обусловлено избыточным накоплением сфингомиелина и холестерина и вторично некоторых гликосфинголипидов в печени, селезенке и легких на фоне менее выраженного накопления в головном мозге. Однако в последнем накапливаются ганглиозиды  $GM_2$  и  $GM_3$ . В типичном случае заболевание начинается после периода нормального развития в течение нескольких месяцев с последующим замедлением психомоторного развития и появлением гепатомегалии, после чего наступает генерализованное нарушение неврологических функций и общего состояния. При исследовании костного мозга, крови и внутренних органов выявляют пенистые клетки, заполненные липидами. Нарушения прогрессируют вплоть до развития вегетативного состояния, и смерть обычно наступает в возрасте до 4 лет. Примерно в 50 % слу-

чаев на глазном дне выявляют красно-вишневые пятна. Многие больные — это евреи восточноевропейского происхождения.

У больных, страдающих менее частой формой (тип В), с поражением лишь внутренних органов, резко увеличено количество сфингомиелина и холестерина в последних и появляются пенистые клетки в костном мозге. Связанные с накоплением этих веществ изменения состояния могут быть умеренно или значительно выраженными. Трудно объяснить отсутствие поражения нервной системы у этих больных. Уровень сфингомиелиназы во внутренних органах и культивированных кожных фибробластах находится на таком же низком уровне, что и у больных с типом А заболевания.

Ювенильный тип характеризуется многообразием симптоматики. После рано появившейся желтухи ребенок может относительно благополучно развиваться до возраста 5—7 лет. Затем у него появляются неустойчивость при ходьбе, атаксия, нарушения вертикального движения глазных яблок, трудности в обучении, эмоциональная лабильность и деменция. Заболевание прогрессирует с разной скоростью, смерть наступает в возрасте 10—30 лет. Гепатоспленомегалия встречается не всегда, хотя у некоторых больных бывают признаки избыточного отложения сфингомиелина в печени. В эту группу входят некоторые лица, которых ранее относили к группе типа С или болезни Нимана—Пика и часть больных с синдромом голубых гистиоцитов. Уровень сфингомиелиназы у них остается в пределах нормы или несколько снижен, причем ее активность различна в разных тканях.

У части взрослых больных сфингомиелин накапливается во внутренних органах без значимых нарушений состояния здоровья и неврологических проявлений. У этих больных нет выраженного дефицита сфингомиелиназы, наблюдаемого при типе В. Прогноз в этих случаях неизвестен: некоторые больные жили более 50 лет.

Патологоанатомически при сфингомиелиновых липидозах выявляют больше пенистые клетки, заполненные липидами. Эти клетки отличаются от клеток Гоше и напоминают пенистые клетки при ганглиозидозе GM<sub>1</sub> и при других липидозах. Голубые и/или пенистые гистиоциты в большом количестве выявляются при ювенильной форме и при других формах липидозов и не связанных с ними заболеваниями. При большинстве типов заболевания выражена гепатоспленомегалия, что особенно характерно для инфантильной формы. В лимфатических узлах, надпочечниках, легких часто накапливаются патологические продукты. Мозг меньше обычного, большая его часть атрофична. Нейроны коры и глубоких слоев серого вещества отличаются переполненной цитоплазмой и утрачивают тельца Ниссля. В мозжечке уменьшается число клеток Пуркинью (нейроны грушевидные), в белом веществе мозжечка — количество миелина и аксональных нитей. При ювенильной и бо-

лее поздних формах болезни Нимана—Пика много сходных с указанными патологоанатомических находок, но они менее очевидны. В мозге могут отсутствовать значимые патологоанатомические изменения, однако может наступить цирроз печени.

Инфантильная форма болезни Нимана—Пика должна быть заподозрена при нарушении развития ребенка, сопровождающемся инфекциями верхних дыхательных путей, гепатоспленомегалией, психомоторными нарушениями. Как при типе А, так и при типе В дефицит сфингомиелиназы может быть подтвержден при изучении ферментов лейкоцитов или культуры кожных фибробластов. Поскольку в норме активность фермента в лейкоцитах низкая, предпочтительнее изучать кожные фибробласты. Носители могут быть идентифицированы при исследовании культуры фибробластов, а пренатальный диагноз можно осуществить путем изучения культуры клеток амниотической жидкости. Все формы болезни Нимана—Пика наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

С точки зрения соотношения дефицита специфического фермента сфингомиелиназы и накопления сфингомиелина патогенез ювенильной формы заболевания остается не до конца понятным. У некоторых больных выявляют частичный дефект сфингомиелиназы в культуре кожных фибробластов (15—50 % от нормы против 0—2 % от нормы у больных с типом А и В). Снижается способность культивированных клеток, полученных от некоторых больных, катаболизировать экзогенный сфингомиелин, добавляемый в среду. Недавно было доказано нарушение способности к эстерификации холестерина в культуре клеток, взятых у этих больных. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения корреляции симптомов заболевания, накопления сфингомиелина, активности ферментов с целью точной диагностики, выявления носителей и постановки пренатального диагноза.

Эффективного лечения не разработано.

### **МЕТАХРОМАТИЧЕСКАЯ ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ**

Различают четыре клинических формы метахроматической лейкодистрофии (МЛД): три из них характеризуются разным возрастом, в котором заболевание начинается, и снижением активности арилсульфатазы А и одна ювенильная форма, характеризующаяся дефицитом сфинголипидактивирующего протеина (САП-1). Арилсульфатаза А и САП-1 требуются для расщепления сульфатида (см. рис. 7-27). Поздняя инфантильная форма МЛД обычно начинается на 2-м году жизни. Первые признаки заболевания включают в себя genu recurvatum и нарушение моторной функции. Больные с ювенильной формой МЛД страдают атаксией и нарушениями интеллекта в возрасте 5—20 лет. При взрослом типе МЛД атаксия, слабость; деменция и психозы наступают в возрасте после 20 лет. Суль-

фатид накапливается в периферической и центральной нервной системе, а также в почках и желчном пузыре.

В белом веществе головного мозга больных МЛД происходят процессы миелинизации с отложением метахроматических телец, окрашиваемых резко положительно PAS-реактивом и алцианом синим. Число олигодендроглиальных клеток заметно уменьшено. Описаны нейрональные включения в области среднего мозга, моста, мозжечка, в сетчатке и спинном мозге. Периферические нервы демиелинизируются. В биоптатах нервов икроножной мышцы, окрашенных кислым крезильовым фиолетовым выявляют многочисленные скопления метахроматического материала коричневого цвета, содержащие гранулы, локализующиеся в перинуклеарной цитоплазме клеток Шванна (леммоциты) и периваскулярных гистиоцитов. Во всех участках, вовлеченных в патологический процесс, утрачены олигодендроглиальные элементы.

Поздняя инфантильная форма метахроматической лейкодистрофии наиболее распространена. Начальные клинические проявления состоят в изменении походки и замедлении развития. При обследовании у больного выявляют снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, слабость, гипотензию. В течение нескольких месяцев или лет у ребенка постепенно развивается нистагм, появляются мозжечковая симптоматика, рефлекс Бабинского, наступает деменция, присоединяются тонические судороги, атрофия зрительного нерва и квадрипарез. У подростков симптомы сходны с таковыми при поздней инфантильной форме, однако заболевание прогрессирует медленнее. У взрослых больных вначале могут появиться нарушения психики, в том числе эмоциональная лабильность, апатия, изменяется характер, вслед за чем наступает умственная отсталость. Становятся очевидными нарушения сухожильных рефлексов, речи, слуха и зрения, мышечная слабость, атаксия, тремор. Прогрессируют деменция и атрофия зрительного нерва.

Диагноз основывается на клинической картине и выявлении замедления скорости проведения импульса по нервным волокнам, повышения уровня белка в спинномозговой жидкости, метахроматических скоплений в биоптатах сегментов суральных нервов и метахроматических гранул в осадке мочи. Гепатоспленомегалия не определяется, поражения костей и пенные клетки в костном мозге отсутствуют. Диагноз подтверждается данными исследования ферментов, лейкоцитов и культуры кожных фибробластов, при котором выявляется дефицит сульфатилсульфатазы или арилсульфатазы А (при использовании искусственного субстрата). Изучение ферментов не позволяет осуществлять дифференциальную диагностику клинических типов МЛД. Однако она возможна, если определить способность культивированных фибробластов метаболизировать карбон-14-сульфатид, присутствующий в среде. Боль-

ные с дефицитом САП-1 могут быть выявлены при определении его концентрации с использованием моноспецифических антител в лейкоцитах или культуре кожных фибробластов. При этом выявляется низкий уровень перекрестнореагирующего материала. Результаты изучения состава и активности ферментов у членов семьи свидетельствуют о том, что заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. У некоторых носителей МЛД уровень арилсульфатазы А близок к таковому у больных. Таким образом, родители больных детей должны быть обследованы на предмет носительства перед осуществлением пренатальной диагностики с тем, чтобы избежать ненужного аборта плода, являющегося лишь носителем заболевания со сниженной активностью фермента. Проблема может быть решена путем исследования метаболизма карбон-14-сульфатида в культуре клеток амниотической жидкости или трофобластов. У малых носителей патологического гена результаты теста те же, что и в контрольной группе, в то же время у истинно больных плодов снижен или отсутствует метаболизм добавленного сульфатида. Пренатальная диагностика позволяет выявить позднюю инфантильную и ювенильную формы синдрома.

Лечение при всех формах МЛД не разработано, возможно лишь симптоматическая терапия. Предпринимаются попытки лечить детей раннего возраста пересадкой костного мозга. Несмотря на то что при этом возможно нормализовать уровень фермента в периферической крови, отсутствуют очевидные доказательства возможности предотвратить неврологические нарушения. Больные с поздней инфантильной формой обычно живут 2—4 года, дети с ювенильной формой — 4—6 лет после установления диагноза. Некоторые больные взрослой формой доживают до 50 лет.

Множественный дефицит сульфатазы — еще одно аутосомно-рецессивное заболевание, для которого типичен дефицит арилсульфатазы А (одновременно с дефицитом арилсульфатазы В и С). В коре головного мозга при этом накапливаются такие продукты, как сульфатида, сульфаты гликозаминогликанов, стероидные сульфаты, ганглиозиды. Неврологическая картина сходна с таковой при поздней форме МЛД, однако легкая степень костных нарушений может наводить на мысль о мукополисахаридозе. Выраженный ихтиоз. В моче определяются мукополисахариды. Зернистость лейкоцитов аномальна, изучение ферментов позволяет подтвердить диагноз.

#### **БОЛЕЗНЬ КРАББЕ**

Болезнь Краббе, или глобоидно-клеточная лейкодистрофия, — это прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, при котором в процесс вовлекается главным образом белое вещество. Его частота повышена среди выход-

цев из Скандинавии. Наследуется оно по аутосомно-рецессивному типу. Название «глобoidно-клеточная» обусловлено тем, что у больных в базальных ганглиях, ядрах моста, белом веществе мозжечка выявляются глобулярные растянутые многоядерные тельца.

Патологоанатомически эти глобoidные клетки выявляются в виде скоплений вокруг кровеносных сосудов; в них содержится кружевоподобная розового цвета цитоплазма (при окраске гематоксилином-эозином) и усилена интенсивность окрашиваемости межклеточного материала при PAS-реакции. Патологоанатомические изменения почти полностью ограничены белым веществом головного мозга. В процесс может быть вовлечено и серое вещество, но без выраженных скоплений в нейронах, что обычно выявляют при других церебральных липидозах. Внутренние органы в патологический процесс обычно не вовлекаются, так как количество галактозилцерамидов невелико.

Отмечена резко выраженная и необъяснимая демиелинизация элементов головного мозга, хотя в сохранившемся миелине гликолипидная структура не изменена. Некоторые исследователи полагают, что аномальный миелин синтезируется изначально, что и обуславливает его усиленный распад. При поздно начинающихся формах болезни Краббе миелин может быть не изменен и адекватно функционирует до тех пор, пока какое-то событие (возможно, вирусная инфекция) не спровоцирует процесс демиелинизации. Поскольку миелин распадается при участии лизосомальных ферментов, отсутствие галактозилцерамид- $\beta$ -галактозидазы (галактоцереброзидаза) приводит к накоплению галактозилцерамида; это и приводит к образованию глобoidно-клеточных образований (см. рис. 7-27).

Начало заболевания обычно приходится на первые 6 мес жизни, ребенок становится раздражительным, у него появляются гипертонус, приступы гипотермии, начинается интеллектуальная регрессия, возможны атрофия зрительного нерва и судороги. В течение 9—12 мес гипертонус, опистотонус, гиперпирексия, слепота и судороги усугубляются. В финальной стадии заболевания наступают слепота, глухота, спастичность и децеребрация, ребенок умирает обычно в возрасте до 2 лет. При позднем начале болезни дети могут достигать уровня развития, типичного для поздних стадий грудного возраста, после чего теряется острота зрения и наступает моторная регрессия. У некоторых больных клиника отсутствует до 3—4-летнего возраста, некоторые доживают до возраста 20 лет. У взрослых редко выявляется тот же ферментный дефект.

У большинства лиц, страдающих болезнью Краббе, повышен уровень белка в спинномозговой жидкости (нередко до 1000—5000 мг/л). Как и при МЛД, у больного замедлено проведение по нервному волокну. У всех больных заметно снижена активность галактоцерамид- $\beta$ -галактозидазы в лейкоцитах

или культивированных кожных фибробластах. У носителей она составляет примерно половину от активности в норме. Были выявлены несколько здоровых взрослых, у которых уровень активности галактозилцерамид- $\beta$ -галактозидазы был низким, они являлись носителями дефекта и при исследовании *in vitro* ферментативная активность у них составляла менее 15 % от нормы.

Больные, заболевшие в возрасте до 6 мес, редко достигают возраста 2 лет. Проблему представляют кормление детей, судороги у них и аспирационная пневмония. Методы лечения не разработаны. Возможно генетическое консультирование. Осуществим пренатальный диагноз, основанный на исследовании культивированных амниотических клеток и ворсин хориона.

### БОЛЕЗНЬ ФАРБЕРА

Болезнь Фарбера (липогранулематоз) относится к ауто-сомно-рецессивным заболеваниям, характеризующимся распространенными гранулемами, содержащими пенистые клетки. Выявляются многочисленные подкожные узелки и бляшки, а симптомы заболевания включают в себя артропатию, дисфонию, раздражительность, отставание роста и развития. Часты деформация и болезненность суставов, что может симулировать ревматоидный артрит. Большинство больных умирают на 2-м году жизни вследствие респираторных инфекций и нарушения питания, некоторые доживают до второго 10-летия при минимальных неврологических нарушениях или их отсутствии. Неонатальные формы заболевания могут характеризоваться помутнением роговицы, гепатоспленомегалией, контрактурами суставов без подкожных узлов.

В пенистых клетках, содержащихся в гранулемах, определяется PAS-положительный материал (возможно, ганглиозиды); в лимфатических узлах, печени, почках и легких содержится свободный церамид в количестве в 10—60 раз больше нормы. Сообщается о балонной дистрофии нейронов в центральной и автономной нервной системе. Внутренние органы обычно не увеличены в размерах, хотя при электронной микроскопии клеток печени выявляют осмофильные скопления, окруженные электронно-прозрачным материалом в плотном гранулярном матриксе. Клетки Купфера и макрофаги печени содержат плотные тельца с осмофильным матриксом. У большей части больных в спинномозговой жидкости повышен уровень белка, а с мочой экскретируется избыточное количество церамида.

Заболевание связано с дефицитом кислой церамидазы. Церамид представляет собой липидный компонент всех сфинголипидов и образуется при распаде многих глико-сфинголипидов и сфингомиелина (см. рис. 7-27 и 7-28). Дефицит кислой церамидазы выявлялся в почках, мозжечке, культуре кожных

фибробластов. Частичное снижение активности кислой церамидазы определяется у некоторых гетерозигот. Пренатальный диагноз осуществляется при исследовании культуры клеток амниотической жидкости. Эффективное лечение не разработано; функция суставов несколько улучшалась при использовании хлорамбуцила.

#### **БОЛЕЗНЬ ВОЛЬМАНА И НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА**

Болезнь Вольмана, или первичный семейный ксантоматоз с поражением надпочечников. Это наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание характеризуется выраженным нарушением развития ребенка, диареей, рвотой, перерастяжением живота с гепатоспленомегалией и кальцификацией надпочечников. Накопление липидов в гистиоцитарных пенистых клетках приводит к развитию гепатоспленомегалии. Начало заболевания приходится на первые недели жизни. Смерть наступает обычно в течение 6 мес в результате кахексии, осложненной периферическими отеками. Пенистые клетки в костном мозге и других внутренних органах, включая ворсины кишечника. Гепатоциты, окрашенные масляным красным O, вакуолизованы. Появляются признаки накопления холестерина и/или эфиров холестерина в клетках печени, Купфера и гистиоцитах. Признаки накопления выявляются также в селезенке и кишечнике. В нейронах изменения подобны таковым при суданфильной лейкодистрофии. Поражение кишечника продуктами накопления может приводить к усугублению нарушений питания; в кишечнике иногда выявляют большое количество эфиров холестерина и триглицеридов.

При исследовании костного мозга выявляют большое количество липоидных клеток. На рентгенограмме органов брюшной полости видны увеличенные и кальцифицированные надпочечники. В лейкоцитах и культивированных кожных фибробластах определяется дефицит кислой эстеразы (кислая липаза). У больных не выявляется активность ферментов при исследовании с возможными субстратами. Носители могут быть идентифицированы путем изучения ферментов лейкоцитов и культивируемых кожных фибробластов, а пренатальный диагноз ставят на основании исследования культуры клеток амниотической жидкости. Эффективного лечения не разработано.

**Болезнь накопления эфиров холестерина.** Это относительно доброкачественное генетическое заболевание характеризуется увеличением печени, низкорослостью, хроническими желудочно-кишечными кровотечениями неясной этиологии и хронической анемией. У большинства больных выявляется гиперлипидемия. В костном мозге обнаруживают пенистые клетки и голубые гистиоциты, липиды накапливаются в lamina propria кишечника. Неврологические симптомы минимальны. Уровень

эфиров холестерина в печени существенно повышен, а триглицеридов слегка повышен. Выявлен отчетливый дефицит гидролазы эфиров холестерина и триглицеридов (как и при болезни Вольмана). Гиперлипидемия относится к предрасполагающим факторам развития атеросклероза. Определение активности кислой липазы помогает подтвердить диагноз и, возможно, идентифицировать носителей гена этого аутосомно-рецессивного заболевания. Лечение фенобарбиталом (30 мг дважды в день) сопровождалось уменьшением чувства недомогания и желтухи у одного из больных.

### АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

Адренолейкодистрофия (АЛД) — это сцепленное с X-хромосомой заболевание, сопровождающееся прогрессирующей демиелинизацией белого вещества головного мозга и надпочечниковой недостаточностью. Клинические проявления, включающие в себя нарушения поведения, снижение остроты зрения, нарушения походки, дизартрию и дисфагию, выявляются в возрасте 3—12 лет. Формы заболевания, начинающиеся в период новорожденности, встречаются как у мальчиков, так и у девочек. Заболевание быстро прогрессирует, смерть наступает через 1—4 года после начала. Симптоматика аддисоновой болезни (меланодерма, гипотензия и неспособность АКТГ индуцировать повышение в плазме уровня кортизола) выявляется после установления диагноза. Распознаются и поздно начинающиеся формы, при которых надпочечниковая недостаточность ассоциирована с медленно прогрессирующим парезом и периферической нейропатией. Больные с медленно прогрессирующей формой, называемой адреномеланейропатией (АМНП), могут доживать до возраста 40—50 лет.

Диагностика осуществлялась у лиц мужского пола при подозрении на заболевание путем изучения биоптатов головного мозга, надпочечников, конъюнктивы и кожи. При определении состава жирных кислот в экстракте липидов культивируемых кожных фибробластов выявляют повышенный уровень  $C_{26}$ -жирных кислот у больных и их матерей в сравнении с контрольной группой и больными, страдающими другими метаболическими нарушениями, при которых заинтересован метаболизм липидов. Диагностическое значение имеет соотношение  $C_{26}$  к  $C_{22}$ . Этот метод позволяет идентифицировать культуры, полученные от больных как АЛД, так и АМНП, что подтверждает тесную ассоциацию этих двух синдромов. Как при АЛД, так и при АМНП обнаруживают характерные включения, состоящие из электронно-плотных листков, ограничивающих электронно-прозрачные пространства в белом веществе головного мозга, периферических нервах и коре надпочечников. При той и другой форме заболевания накапливаются в пораженных тканях  $C_{24}$ — $C_{30}$ -жирные кислоты. У матерей больных АЛД

соотношение  $C_{28}:C_{22}$  между нормой и патологией было средним. Типично нарушение окисления жирных кислот с очень длинной цепью в лейкоцитах, культивируемых кожных фибробластов и амниоцитах. Этот метод диагностики дает возможность выявить больных при проведении лишь кожной биопсии и окажет помощь в пренатальной диагностике с использованием культуры клеток амниотической жидкости при беременности высокого риска.

Эффект лечения наступал иногда после лечения ацетатом кортизона (15 мг/сут) и фенитоином (150 мг/сут) при некоторых формах АЛД. Диетические ограничения жирных кислот с очень длинной цепью не меняют течения заболевания.

### БОЛЕЗНЬ РЕФСУМА

В большинстве случаев заболевание (болезнь накопления фитановой кислоты, или *heredopathia atactica polyneuritiformis*) начинается в возрасте до 20 лет, проявляясь нарушением зрения (ночная слепота), аносмией, ихтиозом, чувством слабости в конечностях, неуверенной походкой. Печень и почки заметно инфильтрированы нейтральным жиром. В плазме содержится большое количество фитановой кислоты (20-углеродная разветвленная кислота), которое может составлять 5—30% от количества всех жирных кислот. Более крупный размер фитановой кислоты, отличающий ее от других жирных кислот, может приводить к повреждению клеточных мембран и нервной дегенерации. Болезнь Рефсума наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу.

Большинство больных выявляют в возрасте до 20 лет, хотя в некоторых случаях заболевание распознается в возрасте лишь после 50 лет. Практически все больные страдают пигментным ритинитом, периферической полинейропатией, мозжечковой атаксией, при этом возможно резкое обострение заболевания, связанное с фебрильными состояниями, хирургическими вмешательствами, беременностью. Нередки длительные периоды ремиссии. Заболевание можно заподозрить на основании клинических данных, повышенного уровня белка в спинномозговой жидкости (в среднем 2750 мг/л) и фитановой кислоты (до 250 мкг/л) в плазме. Фитановая кислота окисляется в культуре кожных фибробластов со скоростью 1—2% от нормы. Возможна идентификация гетерозиготных лиц. Повышенная частота заболевания выявляется среди жителей Норвегии.

Лечение возможно путем ограничения в диете предшественников фитановой кислоты. К их числу относятся молочные продукты, животные жиры и пищевые продукты, содержащие хлорофилл (для исключения фитола). По мере уменьшения содержания фитановой кислоты в плазме и тканях у части больных несколько смягчается неврологическая симптоматика. Поддерживающая психотерапия и ортопедические приспособ-

ления могут помочь больному справиться с невропатией; может быть показана экстракция катаракты. Смерть от осложнений со стороны сердца и легких обычно наступает в возрасте до 50 лет.

### НЕЙРОНАЛЬНЫЕ ЦЕРОИДЛИПОФУСЦИНОЗЫ

В группу нейрональных цероидлипофусцинозов входят генетические заболевания, такие как болезнь Баттена, Шпильмейера—Фогла, Куффа, синдром Янского—Бильшовского, и три типа семейной амавротической идиотии. Все заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу. У больного в нейронах накапливаются аутофлюоресцирующие липопигменты типа цероидлипофусцина на фоне неизмененного количества ганглиозидов. Начало заболевания приходится на возраст 2—5 лет при позднем инфантильном типе, 8—12 лет при ювенильном типе и старше 20 лет при взрослом типе. У большинства больных более молодого возраста (2—12 лет) оно начинается с появления судорог, зрительных нарушений, отставания психического развития и атаксии. Миоклонус и судороги могут быть рефрактерными к любой противосудорожной терапии. Слепота, сопровождающаяся макулярной дегенерацией и пигментным ретинитом, часто наступает на поздних стадиях заболевания. Его течение варьирует, более молодые больные живут 3—5 лет, а дети более старшего возраста 6—8 лет от момента появления первых симптомов. У взрослых присоединяются атаксия и деменция или признаки вовлечения в процесс базальных ганглиев и деменция.

У лиц с подозрением на это заболевание диагноз основывается на выявлении аномальных нейронов при осуществлении биопсии прямой кишки или головного мозга. У них выражена утрата нейрональной перикардии, содержащей гранулы, окрашивающиеся суданом черным В и PAS, и отмечается положительная реакция со всеми красителями, реагирующими с цероидом или липофусцином. Цитоплазма многих нейронов содержит различное число цитоплазматических включений неправильной формы, называемых криволинейными тельцами. Другие включения имеют вид отпечатков пальцев. Результаты исследования периферических лимфоцитов и биоптатов кожи и конъюнктивы у лиц молодого возраста позволяют выявить характерные цитоплазматические включения, что исключает необходимость проведения биопсии прямой кишки или головного мозга.

Симптоматика напоминает такую при других дегенеративных заболеваниях головного мозга, таких как GM<sub>1</sub>- и GM<sub>2</sub>-ганглиозидозы и лейкодистрофии, при которых отмечаются дефекты специфических лизосомальных гидролаз. Точный белковый дефект при цероидлипофусцинозах не установлен. Носительство с точностью не идентифицируется. Пренатальная диагно-

стика достигалась исследованием амниоцитов, в которых выявлялись характерные криволинейные тельца.

Необходимо купировать судороги, поскольку они могут ускорить течение заболевания. Не разработано успешных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение аспирационной пневмонии у детей с выраженными нарушениями состояния, приводящей к смерти.

## муколипидозы

При муколипидозах симптоматика проявляется так же, как при липидозах и мукополисахаридозах. Несмотря на название заболевания, свидетельств истинного накопления липидов или мукополисахаридов в органах больных недостаточно. Формально фукозидоз, GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз и множественный дефицит сульфатазы относятся к муколипидозам, поскольку налицо признаки накопления липидов (например, гликосфинголипидов) и гликозаминогликанов в разных органах. Все муколипидозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

**Муколипидоз I, липомукополисахаридоз, или сиалидоз типа 2.** Заболевание начинается в раннем детстве. Больной приобретает черты, свойственные больным с синдромом Гурлера, у него выявляют множественный дизостоз, его умственное развитие умеренно отстает, внутренние органы увеличены в размере, роговица мутнеет, на сетчатке определяется вишнево-красное пятно, начинаются судороги, лимфоциты вакуолизированы, фибробласты содержат грубые включения, но мукополисахаридурия отсутствует. Терминальные олигосахариды сиаловой кислоты экскретируются в большом количестве с мочой. Клетки Купфера (звездчатые ретикулоэндотелиоциты) и гепатоциты вакуолизированы, в биоптате икрожных нервов определяют метахроматическую миелиновую дегенерацию. У больных снижена активность гликопротеинсиалидазы. Активность ганглиозидсиалидазы не изменена. Носители могут быть идентифицированы; пренатальный диагноз осуществляют при использовании культуры клеток амниотической жидкости.

**Муколипидоз II, или I-клеточная болезнь.** Заболевание проявляется в течение первых нескольких месяцев жизни. Клиническая картина отчасти напоминает таковую при синдроме Гурлера и ганглиозидозе GM<sub>1</sub> (тип I). У больного могут быть врожденный вывих бедра, паховые грыжи, гипертрофия десен, ограничение подвижности в плечевых суставах, генерализованная гипотония, утолщенная и плотная кожа, гепатомегалия. Грубые черты лица становятся более очевидными с возрастом. Отмечаются характерные костные изменения, связанные с множественным дизостозом. Они заключаются в смазанности рисунка длинных трубчатых костей на рентгенограмме, укорочении тел позвонков и других значимых изменениях костей таза, кистей, ребер и черепа. Смерть в результате пневмонии или

**застойной сердечной недостаточности** обычно наступает в возрасте 2—8 лет.

Экскреция мукополисахаридов с мочой обычно не нарушена, но повышена экскреция сиалилиполисахаридов. В культуре фибробластов обнаруживают характерные включения, что отличает это заболевание от мукополисахаридозов. При изучении ферментов выявляют значительное повышение их активности в лизосомах сыворотки, в то время как в лейкоцитах она находится в пределах нормы. В культуре кожных фибробластов снижена активность практически всех лизосомальных ферментов, в то время как среда культивирования характеризуется увеличенным их содержанием по сравнению с контрольной линией фибробластов. Первичный дефект при муколипидозах II и III заключается в дефиците специфической N-ацетилглюкозамилфосфаттрансферазы, которая фосфорилирует вновь образующиеся лизосомальные ферменты. При отсутствии фосфатных групп, являющихся частью маркера, вновь синтезированный фермент не проникает в лизосомы, а экскретируется из клеток. Активность этого специфического фермента можно определить в фибробластах, что служит основой специфического диагностического теста для идентификации больных, носителей, а также пренатальной диагностики заболевания.

**Муколипидоз III, или псевдогурлеровская полидистрофия.** Это стертая форма муколипидоза II. После возможного отставания раннего психомоторного развития в возрасте 3—4 лет появляются такие симптомы, как прогрессирующая тугоподвижность суставов, низкорослость, умеренно выраженный множественный дизостоз, умеренная гиперплазия десен, нормальный уровень экскреции мукополисахаридов с мочой. Могут отмечаться помутнение роговицы и нистагм. Уровень IQ колеблется от нормы до 50. Прогноз неопределенный: некоторые больные доживали до возраста 30 лет. В некоторых случаях показаны ортопедические методы лечения. Как и при I-клеточной болезни, повышен уровень лизосомальных ферментов в сыворотке, а в культивированных кожных фибробластах содержатся характерные включения и снижена активность многих лизосомальных ферментов. Определение активности УДФ-N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы с использованием экзогенного субстрата позволяет выявить более выраженную остаточную активность, чем при муколипидозе II. Возможен пренатальный диагноз, основанный на исследовании культуры клеток амниотической жидкости.

**Муколипидоз.** Этот вид липидоза описан недавно. В большинстве известных в настоящее время случаев заболевания встречается среди детей из семей евреев-ашкенази. Вскоре после рождения у ребенка выявляют двустороннее помутнение роговицы и страбизм. После 6-месячного возраста более отчетливыми становятся гипотония и задержка психомоторного развития. Отсутствует скелетная дисплазия или избыточная экс-

креция мукополисахаридов с мочой. Определяются грубые патологические тельца в клетках печени, головного мозга, конъюнктиве и фибробластах. Прогноз неопределенный. Один из больных дожил до возраста 24 лет. Лечение, направленное на коррекцию помутнения роговицы, помогает увеличить остроту зрения, но другие методы лечения отсутствуют.

Диагноз основан на данных исследования культуры кожных фибробластов, в которых обнаруживают характерные ламеллярные многопузырчатые мембранозные тельца. У больных была частично снижена активность ганглиозидсиалидазы. Несмотря на то что у некоторых облигатных гетерозигот ее активность была ниже нормы, до настоящего времени не доказана первичность этого дефекта. Пренатальный диагноз осуществляется при исследовании культуры клеток амниотической жидкости на предмет выявления в них характерных телец накопления.

**Сиалидозы.** Это название закреплено за группой заболеваний, при которых отмечают дефицит сиалидазы (нейраминидаза) при использовании в качестве субстрата определенных гликопротеинов, олигосахаридов или синтетических производных, содержащих сиаловые кислоты. Активность сиалидазы ганглиозидов остается при этом в пределах нормы. Клинические проявления заболевания существенно варьируют: от форм, начинающихся на 1-м году жизни (муколипидоз I, сиалидоз типа II, инфантильное начало), до характеризующихся миоклонусом, вишнево-красными пятнами на сетчатке и слепотой при практически неизменном интеллекте (сиалидоз I типа), выявляющимися на 1—2-м 10-летию жизни; большие доживают до возраста 40 лет. Больные одной группы с клинической картиной, промежуточной между этими двумя вариантами (сиалидоз II типа, ювенильное начало), были расценены как страдающие необычной формой ганглиозидоза GM<sub>1</sub>, так как у них была выявлена в некоторых тканях низкая активность β-галактозидазы. При всех типах заболевания экскретируются сиалилолигосахариды с мочой и накапливаются содержащие сиаловую кислоту производные в культуре клеток. Сиалидозы могут быть диагностированы по профилю ферментов в культуре кожных фибробластов и лейкоцитов, возможны пренатальный диагноз и выявление носителей.

Дэвид Венгер (*David Wenger*)

#### Список литературы

- Banerjee A., Burg J., Conzelmann E. et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the ganglioside GM<sub>1</sub> activator protein. — Hoppe-Seyler's. — Z. Physiol. Chem., 1984, 365: 347.
- Barranger J. A., Murray G. J., Ginns E. I. Genetic heterogeneity of Gaucher's disease. — In: Molecular Basis of Lysosomal Storage Disorders/Eds. J. A. Barranger, R. O. Brady. — New York: Academic Press, 1984, p. 311.

- Grandall B. F., Philippart M., Brown W. J. et al.* Mucopolipidosis IV. — *Am. J. Med. Genet.*, 1982, 12: 301.
- Crocker A. C., Farber S.* Niemann—Pick disease. A review of 18 patients. — *Medicine*, 1958, 37: 1.
- Fujibayashi S., Inui K., Wenger D. A.* Activator protein deficient metachromatic leukodystrophy: Diagnosis in leukocytes using immunologic methods. — *J. Pediatr.*, 1984, 104: 739.
- Inui K., Emmett M., Wenger D. A.* Immunological evidence for a deficiency of an activator protein for sulfatide sulfatase in a variant form of metachromatic leukodystrophy. — *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1983, 80: 3074.
- Johnson W. G.* The clinical spectrum of hexosaminidase deficiency disease. — *Neurology*, 1981, 31: 1453.
- Lowden J. A., O'Brien J. S.* Sialidosis: A review of human sialidase deficiency. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1979, 31: 1.
- Moser H. W., Moser A. E., Trojak J. E. et al.* Identification of female carriers of adrenoleukodystrophy. — *J. Pediatr.*, 1983, 103: 54.
- O'Brien J. S.* The gangliosidoses. — In: *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*/Eds. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson et al. — New York: McGraw-Hill, 1983, p. 945.
- O'Reilly R. J., Brochstein J., Dinsmore R. et al.* Marrow transplantation for congenital disorders. — *Semin. Hematol.*, 1984, 21: 188.
- Poenaru L., Kaplan L., Dumez J. et al.* Evaluation of possible first trimester prenatal diagnosis in lysosomal diseases by trophoblast biopsy. — *Pediatr. Res.*, 1984, 18: 1032.
- Reitman M. L., Varki A., Kornfeld S.* Fibroblasts from patients with I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy are deficient in uridine 5'-diphosphate-N-acetylglucosamine: glycoprotein N-acetylglucosaminylphosphotransferase activity. — *J. Clin. Invest.*, 1981, 67: 1574.
- Suzuki K., Suzuki Y.* Galactosylceramide lipoidosis: Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease). — In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*/Eds. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson et al. — New York: McGraw-Hill, 1983, p. 857.

## НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА И ТРАНСПОРТА ЛИПОПРОТЕИНОВ

Результаты фрамингемского и других подобных исследований свидетельствуют о том, что чем выше уровень в плазме холестерина, тем выше риск инфаркта миокарда, связанного с преждевременным развитием атеросклероза. Однако до недавнего времени отсутствовали клинические исследования, которые убедительно доказывали бы, что мероприятия, направленные на снижение уровня в плазме холестерина, влияют на частоту атеросклеротического поражения сосудов сердца. В 1984 г. было показано (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial), что снижение уровня холестерина на 1% при лечении холестирамином сопровождалось 2% снижением частоты инфаркта миокарда. Таким образом, возникает необходимость идентификации детей раннего детского возраста из группы повышенного риска развития преждевременного атеросклероза вследствие наследования одного или нескольких генов гиперхолестеринемии, что имеет целью снизить ассоциированный риск ранних заболеваний сердца. Гипертриглицеридемия, как известно, тоже связана с ранним развитием атеросклероза, но обычно рассматривается как менее значимый, чем гиперхолестеринемия, фактор риска атеросклероза. В настоя-

лцем разделе представлены обзор механизмов метаболизма и транспорта холестерина и триглицеридов, данные о «нормальном» содержании липидов в плазме о первичных (т. е. генетических) и вторичных нарушениях метаболизма липопротеинов, которые могут приводить к нарушению содержания липидов у детей, а также обсуждены проблемы диагностики и лечения детей.

**Метаболизм и транспорт липопротеинов.** Холестерин и триглицериды транспортируются в сосудистом русле в виде макромолекулярных комплексов, называемых липопротеинами; белковые компоненты комплекса называют аполипопротеинами. Пищевые липопротеины (хиломикроны) формируются и секретируются в тонком кишечнике, другие, например липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), синтезируются в печени, а некоторые [липопротеины высокой плотности (ЛПВП)] созревают в сосудистом русле после обмена составляющими компонентами с другими циркулирующими липопротеинами или с тканевыми структурами.

Транспорт экзогенных (пищевых) липидов (рис. 7-29). После употребления в пищу жиросодержащих продуктов и их гидролиза липазой кишечника и поджелудочной железы, свободные жирные кислоты и холестерин реэстерифицируются в кишечном эпителии с образованием триглицеридов и эфиров холестерина соответственно. Эти липиды затем «упаковываются» вместе с фосфолипидами, свободным холестерином и по меньшей мере с двумя аполипопротеинами (апоА-1 и апоВ-48) с образованием хиломикронов, секретлируемых в кишечную лимфу, попадают в грудной лимфатический проток, а затем в периферические сосуды. В циркуляторном русле хиломикроны приобретают дополнительные аполипопротеины, главным образом апоЕ и несколько форм апоС. Триглицериды, составляющие большую часть хиломикронов, быстро гидролизуются липопротеинлипазой капиллярного эндотелия. Образующиеся в процессе гидролиза свободные жирные кислоты первоначально транспортируются в жировую ткань для накопления в виде триглицеридов, а также в мышечную ткань, в которой они подвергаются бета-окислению. Частицы липопротеинов меньших размеров и большей плотности, поскольку утратили большую часть триглицеридов, называют осколками хиломикронов. Они сохраняют практически все эфиры холестерина, входящие в их состав, и отдают часть своих аполипопротеинов (апоС и апоА-1) ЛПВП; при этом они обогащаются апоВ-48 и апоЕ. Эти осколки распознаются, связываются и утилизируются частично с участием мембранных рецепторов печени, специфичных для частиц апоЕ. С помощью этого механизма холестерин, поступающий с пищей, поступает в печень, в которой он принимает участие в регулировании холестеринового метаболизма печени. В норме хиломикроны и их осколки сохраняют свою жизнеспособность в циркулятор-

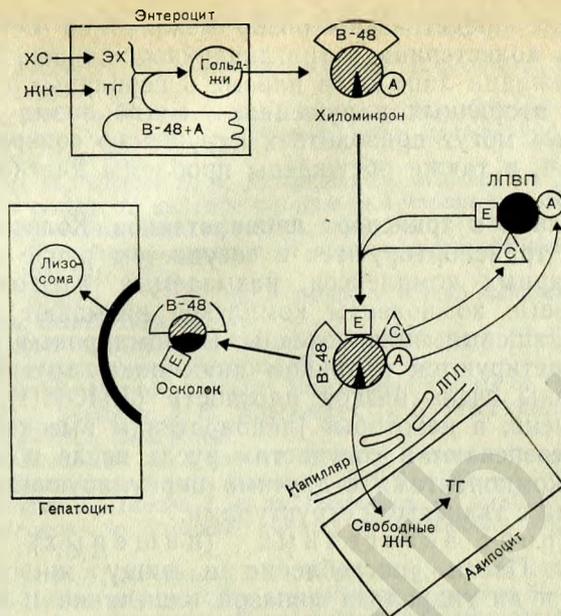


Рис. 7-29. Путь метаболизма хиломикрона в плазме человека.

Жирные кислоты (ЖК) и холестерин (ХС) эстерифицируются в слизистой оболочке кишечника с образованием триглицеридов (ТГ — серого цвета область) и эстеров холестерина (ЭХ — черные участки). Они соединяются с апо-А и апо-В-48 с образованием хиломикронов, секретирующихся в кровоток. Хиломикроны подвергаются липолизу в эндотелии капилляров жировой и мышечной тканей с высвобождением ТГ под влиянием липопротеинлипазы (ЛПЛ), осуществляется присоединение апо-Е ЛПВП, теряются апо-А и апо-С, которые присоединяются к ЛПВП. Образующиеся осколки хиломикронов связываются печеночными апо-Е-рецепторами для последующего расщепления в лизосомах (адаптировано по: *Havel R. J. Med. Clin. North. Am., 1982, 66:319*).

ном русле в течение непродолжительного времени; через 12 ч от начала голодания в норме в плазме не остается липопротеинов пищевого происхождения.

Транспорт эндогенных липидов из печени (рис. 7-30). В печени секретируются липопротеины, относящиеся к классу ЛПОНП, содержащих свободный и эстерифицированный холестерин, триглицериды, фосфолипиды и набор аполипипропротеинов, особенно апоВ-100, апоС и апоЕ. Подобно хиломикронам, ЛПОНП обмениваются аполипипропротеинами с другими циркулирующими частичками и поставляют триглицериды в жировую ткань при участии липопротеинлипазы. В ходе этого процесса они становятся более мелкими и более плотными и называются осколками ЛПОНП, или липопротеинами промежуточной плотности (ЛППП). Некоторые из этих осколков захватываются рецепторами мембран печеночных клеток, в то же время некоторая их часть превращается в липопротеины низкой плотности (ЛПНП); последнее предполагает процесс удаления остающихся триглицеридов и всех аполипипропротеинов, за исключением апоВ-100. При этом образуются

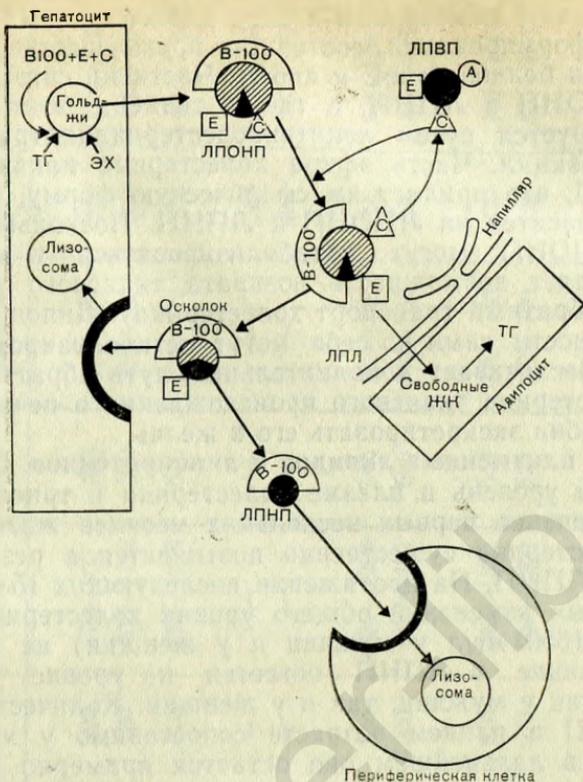


Рис. 7-30. Пути метаболизма липопротеинов низкой и очень низкой плотности (соответственно ЛПНП и ЛПОНП) в плазме человека.

Триглицериды (ТГ — серые участки) и эстеры холестерина (ЭХ — черные участки) связываются с апо-В-100, апо-С и апо-Е в печени и секретируются в виде ЛПОНП. ЛПОНП подвергаются липолизу в эндотелии капилляров жировой и мышечной тканей, при этом теряются ТГ под влиянием липопротеинлипазы (ЛПЛ). Образующиеся в результате осколки ЛПОНП либо превращаются в ЛПНП, транспортируясь в периферические клетки путем ЛПНП-рецепторопосредованного захвата, либо захватываются печеночными рецепторами (адаптировано по: *Havel R. J. Med. Clin. North. Am., 1982, 66:319*).

частицы, почти полностью состоящие из эфиров холестерина и апоВ-100. Специфический рецептор к ЛПНП локализуется на мембране большей части клеток, он распознает, связывает и обуславливает поглощение ЛПНП. При участии этого механизма ЛПНП поставляют холестерин внепеченочным тканям для обеспечения мембранного синтеза; кроме того, ткани, участвующие в процессе синтеза стероидных гормонов обеспечивают свои потребности в холестерине на основе рецепторопосредованного захвата ЛПНП. Их частички могут циркулировать в плазме в течение нескольких дней.

Липопротеины высокой плотности и обратный транспорт холестерина. В отличие от хиломикронов и ЛПОНП, секретирующихся в циркуляторное русло в виде окончательно сформированных частиц, ЛПВП секретируются пе-

чению и тонким кишечником в виде дискоидальных частичек в стадии их формирования, состоящих преимущественно из фосфолипидов и белков (апоЕ и апоА). Частички связывают холестерин ЛПОНП и ЛПНП, а также тканей; этот холестерин эстерифицируется путем лецитинхолестеринацилтрансферазной (ЛХАТ) реакции. Часть эфира холестерина накапливается в ядре ЛПВП, что придает им сферическую форму, а часть его вновь переносится на ЛПОНП и ЛПНП. Поскольку ЛПНП и осколки ЛПОНП могут метаболизироваться в печени, это предопределяет возможность возврата тканевого холестерина в печень (обратный транспорт холестерина). Липопротеины высокой плотности сами по себе могут метаболизироваться печенью, что обеспечивает дополнительный путь обратного поступления холестерина тканевого происхождения в печень, которая затем способна экскретировать его в желчь.

**Уровень плазменных липидов и липопротеинов.** В табл. 7-10 представлен уровень в плазме холестерина и триглицеридов в норме. В течение первых нескольких месяцев жизни концентрация холестерина существенно повышается в результате изменений в ЛПНП. На протяжении последующих 15—20 лет нет существенных изменений общего уровня холестерина (в среднем 1500—1650 мг/л у мужчин и у женщин) не происходит. Его содержание в ЛПНП остается на уровне чуть ниже 1000 мг/л как у мужчин, так и у женщин. Количество холестерина ЛПВП в раннем возрасте сопоставимо у мальчиков и девочек, а в дальнейшем оно остается примерно постоянным у девочек и отчетливо уменьшается у мальчиков (во втором 10-летии жизни его уровень стабилизируется). С другой стороны, уровень триглицеридов плазмы имеет тенденцию к переходу к повышению у детей обоего пола на первом году жизни, снижается до средних значений (500—600 мг/л) в последующие несколько лет, а затем (к возрасту 20 лет) повышается в среднем до 750 мг/л. У лиц молодого возраста выявляется существенное повышение уровня холестерина в плазме, что связано почти исключительно с увеличением его количества в составе ЛПНП. В последующие 30 лет скорость его повышения у мужчин значительно выше, чем у женщин. Если к этому добавить, что у мужчин более низкий уровень холестерина в ЛПВП и более высокий уровень триглицеридов, то мужчины оказываются в группе значительно более высокого риска по развитию атеросклеротического поражения сосудов сердца по сравнению с женщинами, по меньшей мере до возраста 50—60 лет.

В целом человека считают страдающим гиперлипидемией при уровне липидов в плазме выше 95-го перцентиля для соответствующего возраста и пола. Таким образом, гиперхолестеринемия может быть констатирована при уровне холестерина натощак более 2000 мг/л для лиц обоего пола на протяжении первых 20 лет жизни (см. табл. 7-10). Однако, по дан-

Таблица 7-10. Концентрация холестерина и триглицеридов в плазме (мг/л) у детей и подростков

Возраст	Общая холестерин		Холестерин ЛПНП		Холестерин ЛПВП		Общие триглицериды	
	в среднем	5-95-й проц. центиль	в среднем	5-95-й проц. центиль	в среднем	5-95-й проц. центиль	в среднем	5-95-й проц. центиль
Пуповинная кровь								
6 мес	680	420—1030	290	170—500	350	130—600	340	140—840
1 год	1320	890—1850	730	400—1110	510	230—880	800	450—1690
<1—4 года	1450	990—1930	810	490—1210	510	220—810	730	420—1580
Мальчики	1550	1140—2030	—	—	—	—	560	290—990
Девочки	1560	1120—2000	—	—	—	—	640	340—1120
5—9 лет								
Мальчики	1550	1250—1890	930	630—1290	560	380—740	520	280—850
Девочки	1640	1310—1970	1000	680—1400	530	360—730	640	320—1260
10—14 лет								
Мальчики	1600	1240—2020	970	640—1320	550	370—740	630	330—1110
Девочки	1600	1250—2050	970	680—1360	520	370—700	720	390—1200
15—19 лет								
Мальчики	1530	1180—1910	940	620—1300	460	300—630	780	380—1430
Девочки	1590	1180—2070	960	590—1370	520	350—740	730	360—1260

Данные в отношении пуповинной крови, плазмы у детей в возрасте 6 мес — 1 года приводятся по Fretichs R. R. et al. Circulation, 54:302, 1976, а в отношении плазмы у детей в возрасте 1—4 лет — в соответствии с табл. 6, 7, 20, 21; все другие данные приведены в табл. 24, 25, 32, 33, 36 и 37, опубликованных в The Lipid Research Clinics Population Studies Data Book, Vol. 1, 1980.

ным National Institutes of Health Consensus Development Conference on Lowering Blood Cholesterol (1984), рекомендуется лиц в возрасте 2—19 лет, у которых уровень холестерина в плазме превышает 1700 мг/л (75-й перцентиль), относить к группе умеренного риска, а при его концентрации выше 1850 мг/л (более 90-го перцентилья) — к группе высокого риска преждевременного развития сердечно-сосудистой патологии. Лиц обеих групп следует начать лечить рано, так как образ жизни и диетические привычки, влияющие на уровень холестерина, часто формируются в детском возрасте.

Необходимо получить информацию о случаях в семье раннего инфаркта миокарда или внезапной смерти (мужчин в возрасте до 50 лет и женщин до 60 лет), гиперлипидемии и ксантом. Если данные семейного анамнеза свидетельствуют о заболевании сердечно-сосудистой системы в раннем возрасте, необходимо определить у детей уровень общего холестерина, холестерина ЛПВП и общей концентрации триглицеридов. Уровень холестерина ЛПНП можно рассчитать, используя следующее уравнение:

$$\text{холестерин ЛПНП} = \text{общий холестерин} - [\text{холестерин ЛПВП} + \text{общее количество триглицеридов}] \cdot 5.$$

При этом кровь для анализа должна быть взята натощак, а общий уровень триглицеридов не должен превышать 4000 мг/л. Для установления диагноза может потребоваться определение уровня липидов у других членов семьи.

Некоторые исследователи указывают на целесообразность проведения скрининга у всех детей на предмет выявления гиперхолестеринемии. Однако в связи с тем, что существенные диетические модификации до возраста 2 лет не рекомендуются, мы полагаем, что определять уровень холестерина в плазме следует у детей в возрасте после 2 лет или по крайней мере в процессе их обследования перед поступлением в школу. При его повышении необходимо повторить исследование, определить уровень холестерина ЛПВП и триглицеридов, а также рассчитать уровень холестерина ЛПНП.

Гипертриглицеридемией считают уровень триглицеридов натощак выше 95-го перцентилья, т. е. выше 1000 мг/л в первые 10 лет жизни и 1300—1500 мг/л во втором 10-летии жизни, так как с возрастом он повышается. Несмотря на то что само по себе повышение уровня триглицеридов не представляет собой независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, уровень их выше 95-го перцентилья может быть маркером некоторых вариантов генетически обусловленных гиперлиппротеинемией. Педиатр должен тщательно проанализировать анамнез у этих детей на предмет выявления в семье случаев ранней сердечно-сосудистой патологии. Повышенный уровень триглицеридов подтверждается результатами повторных исследований и требует дальнейшего обследования ребенка.

Широко проводимые эпидемиологические исследования и данные клинических экспериментальных исследований дают основания связать раннее развитие атеросклероза со стойкой гиперлипопротеинемией. Повышение уровня ЛПНП относится к факторам риска раннего развития инфаркта миокарда, хотя механизм этой связи окончательно не установлен. Известно, что макрофаги и гладкомышечные клетки пронизывают стенку артерий в процессе атерогенеза; эти клетки берут на себя функцию мусорщиков, захватывая липопротеины различных классов на основе неконтролируемого рецепторопосредованного процесса, что сопровождается образованием пенистых клеток, характерных для раннего атеросклеротического повреждения.

Из мужчин и женщин, перенесших первый инфаркт миокарда в возрасте до 50 и 60 лет соответственно, у  $1/3$  определяли гиперлипопротеинемию, а примерно у  $1/2$  — доминантно наследуемое нарушение метаболизма липопротеинов.

#### ПЕРВИЧНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ

##### Семейная гиперхолестеринемия

**Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия.** Это заболевание, наследуемое по доминантному типу, заключается в нарушении метаболизма липопротеинов и, таким образом, влияет на уровень липидов в плазме, встречается с частотой не менее 1:500 и относится к наиболее распространенной форме наследственной гиперлипидемии, выявляемой в детском возрасте. Молекулярные нарушения, лежащие в основе заболевания, не выявлены, и различают по меньшей мере восемь самостоятельных аллельных мутаций гена, ответственного за рецепторы к ЛПНП, что приводит к нарушению рецепторопосредованного захвата ЛПНП из кровотока (см. рис. 7-30). Большинство больных — это гетерозиготы по одной из этих аллелей и обладают примерно половиной аномальных и половиной неизмененных рецепторов, что обуславливает повышение уровня в плазме холестерина ЛПНП, выявляемое у новорожденного и персистирующее на протяжении всей жизни.

Клинические проявления семейной гиперхолестеринемии, наиболее типичное из которых — ранний атеросклероз коронарных сосудов, обычно не развиваются до 3—4-го 10-летия жизни. Пик случаев инфаркта миокарда у мужчин приходится на 4—5-е 10-летие жизни; к возрасту 60 лет инфаркт миокарда переносят 85% из них. У женщин средний возраст, в котором появляются клинические признаки, составляет 60 лет. У большинства взрослых прослеживается

явная семейная предрасположенность к ранним заболеваниям коронарных сосудов, появлению сухожильных ксантом (узелковые припухлости в сухожилии пяточной мышцы и других, что связано с отложением эфиров холестерина в макрофагах), а также в мягких тканях век (ксантелазмы) и роговице (arcus senilis). Эти симптомы редко бывают у детей с гетерозиготной формой заболевания, за исключением сухожильных ксантом, которые могут появиться в 10—15 % случаев на 2-м 10-летию жизни в качестве первоначального клинического проявления заболевания. Пяточный тендинит в подростковом возрасте должен наводить на мысль о семейной гиперхолестеринемии.

Диагноз подтверждается данными семейного анамнеза, указывающими на случаи ранних инфарктов миокарда, сухожильные ксантомы и уровень общего холестерина в плазме выше 3000 мг/л у взрослых семьи. У больных детей уровень общего холестерина обычно выше 2500 мг/л, при этом холестерин ЛПНП выше 2000 мг/л.

Лечение, направленное на контроль за массой тела, относительно мало влияет на уровень холестерина в плазме у гетерозигот. Показана диета с низким содержанием холестерина (250—300 мг/сут). Больной должен получать не более 30 % от общего калоража за счет жиров (примерно по 10 % полиненасыщенных, моновенасыщенных и насыщенных жирных кислот). Несмотря на то что это может приводить к существенному уменьшению количества холестерина в ЛПНП (снижение на 15 %), сама по себе диета не способна его нормализовать. Следовательно, можно рекомендовать холестирамин или коlestипол для того, чтобы произошло дальнейшее снижение уровня холестерина ЛПНП. Эти неадсорбируемые препараты нарушают печеночно-кишечный цикл за счет связывания желчных кислот в кишечнике; положительный эффект объясняют также индуцированием ЛПНП-рецепторов в печени. Большинство детей хорошо переносят это лечение, побочные эффекты в виде запоров и абдоминального дискомфорта легко устранимы. Оба препарата могут нарушать абсорбцию жирорастворимых витаминов. В этой связи показано назначение этих витаминов, а также целесообразно определить уровень витамина А в плазме и протромбиновое время. Холестирамин выпускают в упаковках по 9 г, что эквивалентно 4 г активного препарата. Доза зависит от возраста и выраженности гиперхолестеринемии; от 1/2 упаковки (2 г активного препарата) дважды в день до еды до 3—4 упаковок дважды в день, т. е. 24—32 г/сут. Дозу до 3 упаковок дважды в день (24 г/сут) могут хорошо переносить подростки, она способствует снижению уровня холестерина ЛПНП до 500—1000 мг/л. Кolestипол выпускается в упаковках по 5 г, целиком представляющих активную лекарственную форму; доза его та же, что и доза холестирамина. Если уровень холестерина ЛПНП остается выше 95-го перцентиля, может быть показано лечение (взрослых) никотиновой кислотой. Кро-

ме того, эффективным оказывается плазмаферез каждые 2—3 нед.

**Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии.** Редко встречаются лица (примерно один на 1 млн), гомозиготные по одному аллелю, либо гетерозиготные носители нескольких аллелей с нарушением функции рецепторов к ЛПНП. У гомозигот уровень холестерина в плазме составляет 6000 мг/л и выше с момента рождения. У больных проявляются плоские кожные ксантомы в области коленных и локтевых суставов и ягодиц. У новорожденных их определяют часто, а к возрасту 6 лет они бывают уже у всех больных. Практически всегда можно выявить сухожильные ксантомы, ксантелазмы и асцис согнае. Атеросклероз коронарных сосудов нередко развивается до 10-летнего возраста; большинство больных умирают от инфаркта миокарда в возрасте до 30 лет.

Лекарственные средства и соблюдение диеты существенно не влияют на течение болезни. В этой связи показаны регулярный плазмаферез и инвазивная терапия, например идеальное шунтирование и наложение портокавального анастомоза, что приводило к некоторому успеху. Иногда бывает эффективна трансплантация печени. Многообещающим оказывается лечение ЛПНП-аферезом, удалением ЛПНП с помощью плазмафереза с аффинитетными колонками.

### **Полигенная гиперхолестеринемия**

Известны многие семьи, у членов которых большое количество холестерина в ЛПНП наследуется, но умеренно выраженная гиперхолестеринемия, отсутствие физикальных стигм (например, сухожильных ксантом) и менее выраженная семейная тенденция к коронарной патологии не подтверждают диагноза семейной гиперлипидемии. В некоторых случаях причиной служит семейная комбинированная гиперлипидемия, в то время как в других — другие генетические причины. Возможно, в качестве последней можно рассматривать комбинированное влияние одного гена или нескольких с влиянием одного или большего числа факторов окружающей среды (например, диета). Тем не менее гиперхолестеринемия представляет собой показание для анализа семейного анамнеза на предмет выявления коронарной патологии и повышения уровня холестерина ЛПВП и ЛПНП. При увеличении количества холестерина в ЛПНП принцип лечения больных совпадает с упомянутым принципом лечения при гетерозиготных вариантах. В дополнение к ограничениям в диете контроль за массой тела и регулярные физические упражнения имеют большое значение, а больного следует предупредить о дополнительном риске, связанном с курением. Если холестерин в ЛПНП остается все же в большом количестве, рекомендуется начать лечение холестирамином или коlestиполом.

## Семейная гиперальфалипопротеинемия

В отличие от повышения в плазме других липопротеинов повышение в ней уровня холестерина ЛПВП оказывает защитное действие в отношении развития атеросклероза сосудов сердца, предположительно за счет той роли, которую играют ЛПВП в обратном транспорте холестерина. Наследственное увеличение количества холестерина в ЛПВП было описано Glueck как синдром должительства в семьях, в которых риск развития раннего атеросклероза был ниже обычного. Таким образом, у детей с умеренно выраженной гиперхолестеринемией необходимо определять уровень холестерина ЛПВП. У лиц с гиперальфалипопротеинемией количество холестерина в ЛПВП находится на верхней границе нормы, а в ЛПНП в пределах нормы.

## Семейная (эндогенная) гиперглицидемия

Заболевание встречается с частотой 2—3 на 1000 взрослых, но выявляется по меньшей мере у 5 % лиц с инфарктом миокарда в возрасте до 60 лет. Риск преждевременного атеросклероза при семейной гипертриглицеридемии, однако, значительно меньше, чем при семейных гиперхолестеринемии или комбинированной гиперлипидемии. Заболевание может быть диагностировано только при семейных обследованиях, что обычно позволяет выявить повышение уровня триглицеридов натощак до 2000—5000 мг/л, что не связано с гиперхиломикронемией и наследуется по доминантному типу. Встречаются семьи, у некоторых членов которых наряду с гипертриглицеридемией отмечается гиперхиломикронемия. Лишь у 10—20 % лиц с семейными формами гиперглицидемий повышен уровень триглицеридов в плазме, что выявляется у них в возрасте до 20 лет, в то время как у 50 % взрослых, унаследовавших аномальный ген, отмечается гипертриглицеридемия. Тучность, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе и гиперурикемия наиболее характерны и связаны с этим заболеванием. Несмотря на то что определенный метаболический дефект, лежащий в основе заболевания, не выявлен, можно предположить, что оно полиэтиологично, так как в некоторых случаях была выявлена гиперпродукция ЛПОНП, а в других обнаруживали снижение их клиренса.

Лечение детей обычно направлено на уменьшение массы тела и ограничение поступления углеводов с пищей (до 45 % от общего калоража), жира и холестерина. Соотношение риск/улучшение состояния не подтверждает эффективности лечения.

## **Эндогенная и экзогенная гиперлипидемии (гиперлиппротеинемия типа 5)**

У больных с этой редкой патологией (частота меньше 1 на 5000) заметно повышен уровень как хиломикрон-, так и ЛПОНП-триглицеридов. Клинические проявления включают в себя эруптивные ксантомы, ретинальную липемию, панкреатит, нарушение толерантности к глюкозе, ассоциированной с гиперинсулинизмом. Заболевание обычно не проявляется в детском возрасте, хотя встречаются сообщения о нескольких семьях, в которых неидентифицированный дефект(ы) проявляется в раннем возрасте. Лечение заключается прежде всего в контроле за массой тела и соблюдении диеты. Может быть показано ограничение потребления углеводов в целях уменьшения эндогенной гиперпродукции триглицеридов ЛПОНП. Больные должны избегать употребления алкоголя и ограничивать употребление жира. Возможно применение агрессивных диетических мероприятий, прежде чем будет начато лекарственное лечение, направленное на снижение уровня триглицеридов ЛПОНП.

## **Экзогенная гипертриглицеридемия (гиперхиломикронемия)**

**Дефицит липопротеинлипазы.** Заболевание встречается чрезвычайно редко (менее одного случая на 100 000), наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Несмотря на то что оно проявляется вскоре после рождения, значительное повышение в плазме уровня триглицеридов (10 000—40 000 мг/л и более) не сопровождается клинической симптоматикой и часто распознается случайно при проведении анализа крови по другой причине; уровень гиперхиломикронемии в этом случае «потрясает» врача. Клинические проявления заключаются в появлении эруптивных ксантом на теле, ретинальной липемии, умеренной гепатоспленомегалии, повторных приступах панкреатита. Гиперхиломикронемия связана с неспособностью хиломикронов гидролизаться вследствие генетического дефекта липопротеинлипазы на эндотелиальной поверхности капилляров. Диагноз дефицита липопротеинлипазы (ЛПЛ) основан на определении ферментативной активности в плазме после назначения гепарина (постгепариновая липолитическая активность).

**Дефицит АпоС-II.** Клинические и лабораторные признаки генетического дефекта апоС-II, кофактора ЛПЛ, сходны с таковыми при дефиците ЛПЛ. Диагноз основывается на данных изоэлектрического фокусирования ЛПОНП.

При том и другом заболевании у больных не повышен риск раннего развития атеросклероза, однако угрозу для их жизни представляют повторные приступы панкреатита. Лечение на-

правлено на уменьшение в диете содержания жирных кислот с длинной цепью (не более 15 г пищевого жира в день для детей в возрасте до 12 лет) с целью купирования симптомов и приступов панкреатита. Использование триглицеридных масел, состоящих из жирных кислот со средней длиной цепочки, может улучшить вкусовые качества продуктов и обеспечить необходимое для роста ребенка количество калорий. Триглицериды со средней длиной цепи абсорбируются непосредственно в воротную вену и транспортируются в печень без образования хиломикронов, а из нее в системный кровоток. Ни один из доступных в настоящее время гиполипидемических препаратов не оказывает стойкого лечебного действия при этом типе нарушения обмена веществ.

### **Семейная комбинированная гиперлипидемия**

Этот семейный вариант множественной гиперлипопротеинемии, по-видимому, относится к наиболее распространенным типам нарушения метаболизма липопротеинов (достигает частоты 1 на 100) и ассоциируется с высоким ростом развития инфаркта миокарда. При этом доминантно наследуемом заболевании примерно у  $\frac{1}{3}$  членов семей с гиперлипидемией определяется гипертриглицеридемия, у  $\frac{1}{3}$  — гиперхолестеринемия и  $\frac{1}{3}$  — холестерин- и триглицеридемия. Уровень липидов повышается умеренно, часто составляет примерно 95 перцентилей. Кроме того, у одного и того же больного может в разное время тип липопротеиновых нарушений меняться. Заболевание обычно не сопровождается появлением сухожильных ксантом, однако такие симптомы, как ожирение, гиперинсулинизм, нарушение толерантности к глюкозе, у взрослых встречаются часто. Несмотря на то что у 50 % взрослых, родители которых страдали этим заболеванием, определяется гиперлипопротеинемия, у детей значимая гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия могут не выявляться до 2—3-го десятилетия жизни, что связано с постепенной экспрессией гена. Риск преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний достаточно высок, хотя уровень липидов может быть умеренно повышен; у 20—50% больных наступает инфаркт миокарда в возрасте до 50 лет. Причина различной выраженности гиперлипидемии не установлена, но известно, что заболевание связано с гиперпродукцией ЛПОНП. Больные с этим типом гиперлипидемии нуждаются в лечении, аналогичном таковому при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. Диетические мероприятия направлены на контроль гиперхолестеринемии; возможно ограничение углеводов в целях снижения гипертриглицеридемии.

## Семейная дисбеталипопротеинемия (гиперлипопротеинемия типа 3)

Это редко встречающееся заболевание характеризуется появлением в плазме аномальных липопротеинов, называемых бета-ЛПОНП или флотирующими бета-липопротеинами. Плоские ксантомы по ходу ладонных складок (*xanthoma striata palmaris*) имеют диагностическое значение. Другие клинические проявления включают в себя тубероэруптивные ксантомы на туловище, туберозные ксантомы в области локтевых и коленных суставов, сухожильные ксантомы. Часто в процесс вовлекаются коронарные и периферические сосуды. Специфическая генетическая патология заключается в мутации, нарушающей структуру апоЕ, что приводит к снижению связывания апоЕ-содержащих липопротеинов с рецепторами печени (см. рис. 7-29 и 7-30) и, таким образом, к замедлению утилизации хиломикрон и осколков ЛПОНП. Различают три аллеля локуса гена, ответственного за синтез апоЕ, что может сопровождаться появлением шести фенотипов апоЕ, распознаваемых при проведении изоэлектрической фокусировки ЛПОНП-белков. Один из этих фенотипов, апоЕ 2/2, встречается примерно у 1% лиц в популяции, однако более чем у 90% лиц с семейной дисбеталипопротеинемией присутствует этот фенотип. Поскольку семейная дисбеталипопротеинемия встречается редко (менее одного случая на 1000 взрослых), большинство лиц с апоЕ 2/2 хорошо приспособляется к нарушению его клиренса. Если у них отмечается гиперпродукция хиломикрон (например, в результате диетических погрешностей) или ЛПОНП (например, в силу присутствия гена другой семейной гиперлипидемии), клиника заболевания может проявляться в полной мере.

Диагноз может быть установлен по клиническим проявлениям или выявлению аномальных липопротеинов при электрофорезе. Может быть выявлен и аномальный химический состав частиц. Содержание холестерина в ЛПОНП у этих лиц велико; соотношение у них холестерина ЛПОНП к общему количеству триглицеридов выше 0,3. АпоЕ-фенотипирование — малодоступная процедура, но может быть выполнена в специализированных лабораториях.

Семейная дисбеталипопротеинемия — единственный наследственный вариант гиперлипидемии с исключительной чувствительностью к ограничениям в диете. Уменьшение массы тела до значений, соответствующих длине тела, часто приводит к нормализации уровня липидов. В диете должно быть ограничено количество углеводов (35—40% от калоража), следует скорректировать ее по содержанию жиров (40% от калоража с увеличением содержания полиненасыщенных жирных кислот по отношению к насыщенным) и ограничить в ней количество холестерина. Эффект лекарственной терапии у детей недоста-

точно изучен, но у взрослых с семейной дисбеталипопротеинемией при отсутствии эффекта от соблюдения диеты состояние улучшается при лечении производными фибровой кислоты.

## **ВТОРИЧНЫЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ**

Многие виды гипертриглицеридемий и в меньшей степени гиперхолестеринемий вторичны по отношению к экзогенным факторам или лежащим в основе клиническим заболеваниям. Например, ожирение относится к ведущим причинам умеренного повышения уровня в плазме триглицеридов, и гипертриглицеридемия часто купируется после нормализации массы тела. Ее уменьшение способствует также снижению уровня холестерина.

Другие заболевания детей, связанные с гипертриглицеридемией, включают в себя сахарный диабет, почечные заболевания (нефротический синдром, уремия, постоянный диализ, трансплантация почек), гипотироз и, очевидно, другие эндокринные и метаболические нарушения, такие как болезнь накопления гликогена I типа. Причины вторичной гиперхолестеринемии состоят в гипотирозе, нефротическом синдроме и врожденной атрезии желчных протоков.

Избыточное употребление алкоголя способствует развитию гипертриглицеридемии у взрослых, его следует учитывать при заболевании подростков. Пероральные контрацептивы, как правило, повышают уровень триглицеридов с различным влиянием на уровень холестерина ЛПНП и ЛПВП. К числу прочих препаратов, повышающих уровень триглицеридов, относятся тиазидовые диуретики и некоторые бета-адреноблокаторы.

Первоначальный подход к лечению больных с вторичной гиперлипидемией заключается в воздействии на основное заболевание или прекращение лечения препаратами, вызывающими это состояние. Если повышенный уровень липидов сохраняется, следует предусмотреть возможность у больного сопутствующего первичного дефекта метаболизма и, таким образом, назначить соответствующее лечение.

## **Состояние дефицита ЛПВП (гипоальфалипопротеинемия)**

Низкий уровень холестерина ЛПВП ассоциируется с повышенным риском атеросклероза, в то время как высокий его уровень играет защитную роль. У большинства лиц с крайне низким уровнем холестерина ЛПВП (менее 100 мг/л) отмечается наследственный ЛПВП-дефицит, например болезнь Танжье.

У гомозигот по болезни Танжье выявляют частички ЛПВП, аномальные по структуре, количество которых невелико. Связанные с этим аномалии липопротеинов включают в себя край-

не низкий уровень апоА-I и апоА-II, сниженный или нормальный уровень холестерина ЛПВП и высокий уровень триглицеридов в плазме. Важнейшие клинические проявления, часть из которых может выявляться в детском возрасте, связаны с отложением эфиров холестерина во многих тканях: увеличенные, желтого цвета миндалины, спленомегалия, периферическая нейропатия, гепатомегалия, лимфаденопатия и диффузная инфильтрация роговицы. У гетерозигот уровень холестерина ЛПВП, апоА-I и апоА-II составляет примерно 50 % от нормы, но ни у одного из них не определяются клинические признаки, о которых уже сообщалось. Однако коронарные сосуды часто вовлекаются в процесс у гомозигот и гетерозигот по болезни Танжье лишь в возрасте после 40 лет. Точный молекулярный дефект не установлен, но были идентифицированы нарушения синтеза и метаболизма апоА-I.

Сообщалось и о других редких наследственных формах дефицита ЛПВП (дефицит апоА-II: апоС-III и ЛПВП с плоскими ксантомами, болезнью рыбьего глаза), сходных по проявлениям с болезнью Танжье. Специфическое лечение при этих заболеваниях не разработано, но рекомендуется соблюдение диеты с ограничением жира.

В связи с многочисленными результатами наблюдений, свидетельствующими о тенденции к уменьшению количества холестерина в ЛПВП у лиц при раннем поражении коронарных артерий, были предприняты попытки идентифицировать другие наследственные факторы, способствующие снижению уровня ЛПВП. Известны семьи, у членов которых уровень холестерина ЛПВП был низким (50 % от нормы), что, по-видимому, передавалось по аутосомно-доминантному механизму и было ассоциировано с преждевременным поражением коронарных артерий. Доступно небольшое число систематически проводимых клинических наблюдений за больными с семейной гипоальфа-липопротеинемией, поэтому неизвестно, оказывает ли в этих случаях терапевтический эффект применение средств, обычно влияющих на уровень ЛПВП (например, физическая нагрузка, умеренное употребление алкоголя).

### **Абеталипопротеинемия и гипобеталипопротеинемия**

Абеталипопротеинемия, редко встречающееся аутосомно-рецессивное заболевание, характеризуется у детей жировой мальабсорбцией и диареей, пигментным ретинитом, мозжечковой атаксией и акантоцитозом. В плазме отсутствуют все формы апоВ; таким образом, у гомозигот не определяются хиломикроны, ЛПОНП и ЛПВП, а уровень холестерина и триглицеридов в плазме крайне низок (обычно менее 300 мг/л). У гетерозиготных лиц не установлены клинические и биохимические нарушения. Лежащий в основе абеталипопротеинемии дефект не установлен, но, вероятно, играет роль в аномальном синтезе

или секрети липопротеинов, содержащих апоВ. Клинические проявления непосредственно связаны с нарушенным транспортом липидов и жирорастворимых витаминов. Лечение симптоматическое. Большие дозы витамина Е могут замедлить прогрессирование неврологической и ретинальной дегенерации; водорастворимые формы витамина А и витамина К могут уменьшить симптомы ночной слепоты и нарушений свертывания крови соответственно. Ограничение в диете жиров, содержащих жирные кислоты с длинной цепью, может уменьшить проявления диареи. Масло, в состав которого входят среднецепочечные триглицериды, может корригировать калорическое равновесие.

Гипобеталипопротеинемия отличается от абеталипопротеинемии тем, что наследуется, по-видимому, по аутосомно-доминантному типу. Гомозиготы клинически сходны с больными, страдающими абеталипопротеинемией. У гетерозигот выявляют уровень в плазме холестерина и низкий или нормальный уровень триглицеридов, но другие симптомы отсутствуют.

### **Дефицит лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ)**

Дефицит этого плазменного фермента ассоциирован с выраженным снижением уровня эфиров холестерина в липопротеинах. Этот дефицит приводит к изменению количества практически всех липопротеинов плазмы: уровень ЛПВП- и ЛПНП-холестерин снижен, триглицеридов обычно высок, липопротеины проявляют аномальную электрофоретическую подвижность. Клинически дефицит ЛХАТ проявляется в раннем детском возрасте. Часты помутнения роговицы, анемия и протеинурия; могут выявляться голубые гистиоциты в костном мозге и селезенке. Это редкое заболевание (вероятно, менее одного случая на 1 млн популяции) может быть диагностировано по активности ЛХАТ в плазме. Специфическое лечение отсутствует, хотя и предпринимались попытки использовать трансфузионную терапию, пересадки почек и роговицы. Диетотерапия основана на ограничении употребления животных жиров.

*Джин А. Кортнер, Поль М. Коутс  
(Jean A. Cortner, Paul M. Coates)*

### **Список литературы**

- Assmann G.* Lipid Metabolism and Atherosclerosis. — Stuttgart: FK Schattauer Verlag, 1982.
- Bilheimer D. W., Goldstein J. L., Grundy S. M.* et al. Liver transplantation to provide low-density-lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. — *N. Engl. J. Med.* 1984, 311: 1658.
- Brown M. S., Goldstein J. L., Fredrickson D. S.* Familial type 3 hyperlipoproteinemia. — In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease/Eds. J. B. Stanbury*, 5th ed. — New York: McGraw-Hill, 1983, p. 655.

- The Dietary Management of Hyperlipoproteinemia. A Handbook for Physicians and Dietitians.* — NIH Publication No. 78—110, 1978.
- The Framingham Study An Epidemiologic Investigation of Cardiovascular Disease.* — NIH Publication No. 76—1083, 1976.
- Frerichs R. R., Srinavasan S. R., Webber L. S. et al.* Serum cholesterol and triglyceride levels in 3,446 children from a biracial community. The Bogalusa heart study. — *Circulation*, 1976, 54: 302.
- Glueck C. J., Gartside P., Fallat R. W. et al.* Longevity syndromes: Familial hypobeta- and familial hyperalphalipoproteinemia. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1976, 88: 941.
- Goldstein J. L., Brown M. S.* The low density lipoproteins pathway and its relation to atherosclerosis. — *Ann. Rev. Biochem.*, 1977, 46: 897.
- Goldstein J. L., Brown M. S.* Familial hypercholesterolemia. — In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*/Eds. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson et al. — 5th ed. — New York: McGraw-Hill, 1983, p. 672.
- Goldstein J. L., Schrott H. G., Hazzard W. R. et al.* Hyperlipidemia in coronary heart disease: genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, familial combined hyperlipidemia. — *J. Clin. Invest.*, 1973, 52: 1544.
- Grundy S. M.* Hypertriglyceridemia: Mechanisms, clinical significance, and treatment. — *Med. Clin. North. Am.*, 1982, 66: 519.
- Havel R. J.* Approach to the patient with hyperlipidemia. — *Med. Clin. North. Am.*, 1982, 66: 319.
- Kane J. P., Malloy M. J.* Treatment of hypercholesterolemia. — *Med. Clin. North Am.*, 1982, 66: 537.
- Lipid Research Clinics Population Studies Data Book.* — Vol. 1. — The Prevalence Study. — NIH Publication No. 80—1527, 1980.
- Lipid Research Clinics Programm: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I and II.* — *JAMA*, 1984, 251: 351, 365.
- Malloy M. J., Kane J. P.* Hypolipidemia. — *Med. Clin. North Am.*, 1982, 66: 469.
- Nikkilä E. A.* Familial lipoprotein lipase deficiency and related disorders of chylomicron metabolism. — In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*// Eds. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson et al. — 5th ed. — New York: McGraw-Hill, 1983, p. 622.
- Schaefer E. J.* Clinical, biochemical, and genetic features in familial disorders of high density lipoprotein deficiency. — *Arteriosclerosis*, 1984, 4: 303.

## НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ И ПИРИМИДИНОВ

Пурины и пиримидины относятся к гетероциклическим азотсодержащим соединениям. Их сочетание с рибозой или дезоксирибозой и фосфатом образует нуклеотиды. В комбинации с рибозой и фосфатом (отсюда и название рибонуклеотидов) пурины и пиримидины формируют элементы рибонуклеиновой кислоты (РНК), в комбинации с дезоксирибозой и фосфатом (дезоксирибонуклеотиды) — дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Способность синтезировать пуриновое кольцо *de novo* универсальна у всех живых организмов. Окончательный продукт метаболизма пуринов у человека — мочева́я кислота.

Помимо мочево́й кислоты, к числу пуринов, имеющих клиническое значение, относятся аденин и гуанин. Важнейшими пиримидинами являются тимин, цитозин и урацил. Важность нуклеотидов как компонентов ДНК заключается в генетической функции этого материала. РНК служит важнейшим регу-

лятором белкового синтеза и представляет собой компонент таких важных энергопродуцирующих веществ и нуклеотидных кофакторов, как АТФ, УДФГ, НАД, НАДФ и др.

## НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ

**Подагра.** К отличительным признакам подагры относится повышение уровня в сыворотке мочевой кислоты. Это заболевание встречается главным образом у взрослых и редко у детей, за исключением случаев болезни накопления гликогена I типа (БНГ I), при которой с помощью рутинных методов выявляют гиперурикемию, а в подростковом возрасте развивается подагрические артрит и отложения в суставах. Подагра и гиперурикемия в детском возрасте почти всегда вторичны по отношению к другим заболеваниям.

Повышение уровня мочевой кислоты в плазме может быть связано с многими общими метаболическими нарушениями. Для определенной части больных характерна аномально активная продукция *de novo* мочевой кислоты, у других снижен ее почечный клиренс, а в некоторых случаях сочетаются эти два важнейших фактора.

По меньшей мере в 95 % случаев подагрический артрит встречается у мужчин в постпубертатном возрасте. У очень небольшого числа больных снижена активность фермента гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (рис. 7-31) и составляет несколько процентов от нормы (тотальная недостаточность

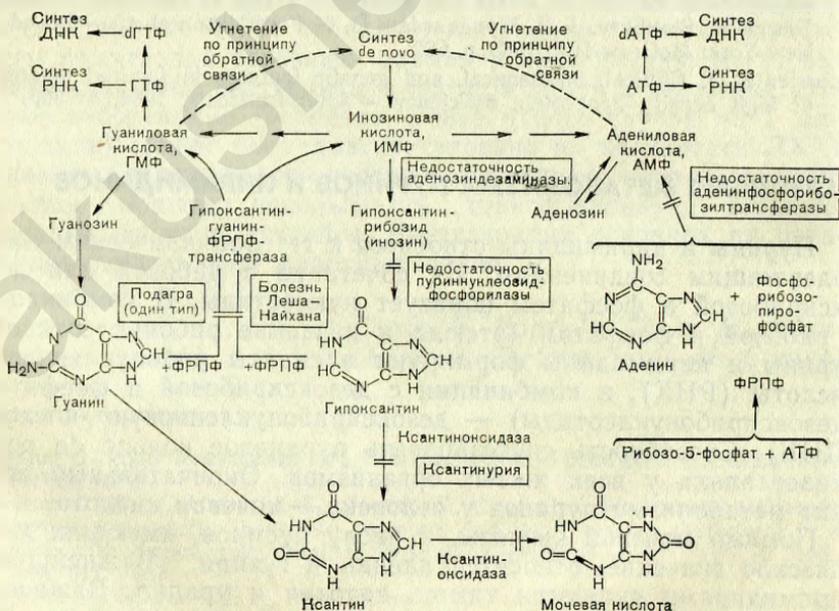


Рис. 7-31. Пути метаболизма пуринов.

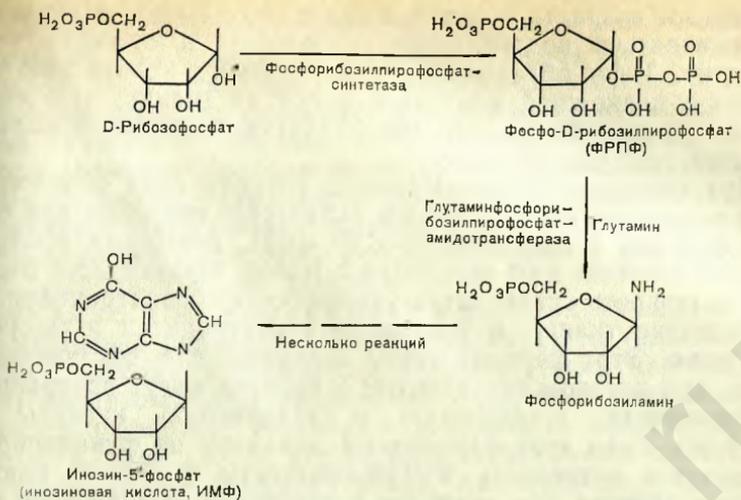


Рис. 7-32. Ранние этапы биосинтеза пуринового кольца.

фермента приводит к развитию синдрома Леша—Найхана). У другой группы больных гиперпродукция мочевой кислоты может быть связана с патологически высокой активностью фермента фосфорибозилпирофосфатсинтетазы, или ФРПФ-синтетазы (рис. 7-32). В той и другой ситуации повышенная доступность ФРПФ приводит к повышению эндогенной продукции мочевой кислоты. Оба ферментных дефекта наследуются по рецессивно сцепленному с X-хромосомой типу. Повышенный уровень ФРПФ приводит также к гиперурикемии при БНГ I, при которой некоторое снижение клиренса мочевой кислоты может быть также связано с гиперлактатацидемией, уменьшающей почечный клиренс этой кислоты.

Развитие подагрического артрита у больных с повышенным уровнем в крови мочевой кислоты зависит от тяжести и длительности гиперурикемии.

**Синдром Леша—Найхана.** Мальчики, страдающие этим заболеванием, в момент рождения производят впечатление здоровых. Первые патологические признаки неизбежно связаны с выявлением отставания моторного развития в течение первых нескольких месяцев жизни. Позднее появляются экстрапиримидные хореоатетоидные движения, гиперрефлексия, клонус стопы, спастичность мышц ног. Наиболее отличительной клинической особенностью служит внезапно наступающее взрывное агрессивное поведение ребенка. Дети более старшего возраста начинают кусать и грызть пальцы, губы, слизистую оболочку щек, что приводит к увечьям. Это не результат нечувствительности к боли, а следствие непреодолимой потребности, столь навязчивой, что возникает необходимость сдерживать ребенка.

В старшем возрасте у детей с синдромом Леша—Найхана могут выявляться подагрические отложения в суставах (тофи) и артрит. Тофи обусловлены накоплением кристаллов урата натрия в подкожной клетчатке и других тканях; они локализуются на разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов, пальцев рук и ног.

При синдроме Леша—Найхана концентрация мочевой кислоты в сыворотке колеблется в диапазоне, типичном для взрослых, больных подагрой (100—120 мг/л), повышена продукция мочевой кислоты и ее экскреция с мочой. Практически отсутствует активность гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы в большинстве тканей, в том числе в эритроцитах и фибробластах кожи. Этот фермент имеет значение для сохранения пуринов, при котором гипоксантин и ксантин могут превращаться в нуклеотиды, инозиновую и гуаниновую кислоты (см. рис. 7-31). Если этот ферментный механизм не функционирует, повышается активность ФРПФ-синтетазы и ФРПФ накапливается в клетках, что приводит к ускорению образования пуринов *de novo* и избытку мочевой кислоты. Путь сохранения пуринов может иметь большое значение для синтеза нуклеотидов головного мозга; в том случае, если этот путь заблокирован, головной мозг может оказаться неспособным к синтезу необходимых ему нуклеотидов.

Синдром наследуется по сцепленному с X-хромосомой типу. Культивированные фибробласты из биоптатов кожи матери больного ребенка с синдромом Леша—Найхана состоят из двух клеточных популяций, одной нормальной и другой по ключевому ферменту, что подтверждает гипотезу, предложенную Lyon (см. соответствующий раздел).

В настоящее время в качестве возможного рассматривается лечение интродукцией клонального гена больным.

**Другие нарушения метаболизма мочевой кислоты.** Гиперурикемия часто развивается при состояниях, при которых увеличиваются число клеток и клеточный распад, например при миелопролиферативных заболеваниях. Избыток мочевой кислоты связан с высокой интенсивностью распада нуклеотидов до конечных пуриновых продуктов (мочевая кислота). При лечении больных острым лейкозом или с лимфомой лизис клеток может провоцировать гиперурикемию и гиперурикозурию с клиническими последствиями (см. соответствующую главу).

Гиперурикемия может сопровождать любое состояние, при котором снижается почечный клиренс. При увеличении концентрации в сыворотке  $\beta$ -гидроксипурирата и ацетоацетата, например при голодании и диабетическом кетоацидозе, повышается уровень в сыворотке мочевой кислоты, что связано со снижением почечного клиренса. Такие распространенные лекарственные средства, как салицилаты, в малых дозах могут снижать почечный клиренс и вызывать гиперурикемию. У больных с синдромом Дауна регулярно выявляется умеренная гиперури-

кемия. Все эти факторы должны взвешиваться при интерпретации данных о количестве в сыворотке мочевой кислоты.

Гипоурикемия, связанная с повышением почечного клиренса мочевой кислоты, сопровождается поражением проксимальных почечных канальцев (например, при синдроме Фанкони). У клинически здоровых лиц она может быть обусловлена изолированным дефектом канальцевой реабсорбции мочевой кислоты; аналогичный дефект обнаруживают у далматских догов. Гипоурикемия также характерна для ксантинурии и дефицита нуклеозидфосфорилазы (см. далее).

Лечение при гиперурикемии. При лечении используют несколько подходов. Исключение из диеты пищевых продуктов с высоким содержанием пуринов (таких как «сладкое мясо») сопровождается умеренным эффектом. Рекомендуется назначать препараты, усиливающие почечный клиренс мочевой кислоты. С этой целью может быть использован пробенецид, если не нарушена функция почек. Аллопуринол, ингибитор ксантиноксидазы, также находит широкое применение. У лиц без установленного ферментного дефекта биосинтеза пуринов этот препарат снижает общую продукцию пуринов, увеличивает экскрецию оксипуринов (ксантин и гипоксантин), а также снижает экскрецию мочевой кислоты. При синдроме Леша—Найхана лечение аллопуринолом уменьшает концентрацию мочевой кислоты (и проявления подагрических артритов и тофусов); оно неэффективно при неврологических нарушениях.

У всех больных с гиперурикемией независимо от того, связана она с повышенным синтезом *de novo* или с лекарственной терапией, важное значение придается поддержанию высокого диуреза и обеспечению нейтральной реакции мочи (рН 7,0). Это обычно достигается с достаточной эффективностью сбалансированным солевым режимом, например с помощью препарата Polycitra, который обычно более эффективен, чем гидрокарбонат натрия. Важность поддержания рН мочи на уровне 7,0 иллюстрируется тем, что при рН 5,0 растворимость мочевой кислоты составляет 150 мг/л, в то время как при рН 7,0 — 2000 мг/л.

При гиперурикемии, связанной с болезнью накопления гликогена I типа, как и при всех значимых гиперурикемиях, требуется лечение; при этом состоянии пробенецид оказывается неэффективным, однако эффект сопровождается лечение аллопуринолом.

**Ксантинурия.** Ксантин — это непосредственный предшественник мочевой кислоты. Он образуется непосредственно из некоторых пуринов, в то время как гипоксантин формируется в виде промежуточного продукта из других пуринов. Окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту опосредуется ксантиноксидазой печени и слизистой оболочки кишечника (см. рис. 7-31).

Ксантинурия встречается нечасто. Концентрация мочевой

кислоты в сыворотке практически не определяется (1—8 мг/л). Уровень гипоксантина и мочевой кислоты как в плазме, так и в моче низкий, мочевая кислота в моче отсутствует при соблюдении беспуриновой диеты. Ксантин растворяется в моче еще труднее, чем мочевая кислота, поэтому у некоторых больных с ксантинурией выделяют почечные камни, состоящие только из ксантина. Они нерентгеноконтрастны; на рентгенограммах некоторая степень затемнения появляется в том случае, если камни содержат более 5 % фосфата кальция. У некоторых больных с мышечными болями после физической нагрузки было выявлено отложение кристаллов ксантина в мышцах. В биоптате тощей кишки активность ксантиноксидазы в отношении ксантина отсутствует и определяется лишь около 5 % от нормы по отношению к гипоксантину. Ксантиновые камни образуются редко в качестве осложнения лечения аллопуринолом. Для ферментов ксантиноксидаза и сульфитоксидаза в качестве кофактора требуется молибден. У одного больного была выявлена молибденовая недостаточность и одновременная недостаточность ксантин- и сульфитоксидазы. Все больные с ксантинурией должны потреблять большое количество жидкости, ограничивать потребление пуринов. Необходимо обеспечивать им поддержание щелочной реакции мочи. Растворимость ксантина в моче при рН 5,0 составляет 50 мг/л, а при рН 7,0—130 мг/л.

**Дефицит аденозиндезаминазы.** Примерно у половины больных, страдающих тяжелым комбинированным иммунодефицитом, была выявлена недостаточность аденозиндезаминазы (см. соответствующую главу).

**Дефицит нуклеозидфосфорилазы.** Дефицит этого фермента ассоциирован с выраженным дефектом клеточного иммунитета при нормальном гуморальном иммунитете.

## **НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ПИРИМИДИНОВ**

**Оротовая ацидурия.** Оротовая кислота относится к промежуточным продуктам синтеза пиримидинов. Оротовая ацидурия, связанная с блокадой дальнейшего метаболизма оротовой кислоты, редко встречается у детей. У них появляются признаки мегалобластической анемии, не поддающейся воздействию витамина С, фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>. У них экскретируется до 1,5 г/сут оротовой кислоты и в моче образуются ее кристаллы. Несмотря на то что дети отстают в росте и развитии, большую проблему для них представляют гематологические нарушения, так как усиленный синтез РНК и ДНК крайне важен для нормального гемопоэза. Лечение кортикостероидами может приводить к общему улучшению состояния, но исчезновение нормализации костного мозга и экскреции оротовой кислоты наступает только после начала лечения производными пиримидина, образующимися после метаболического блока.

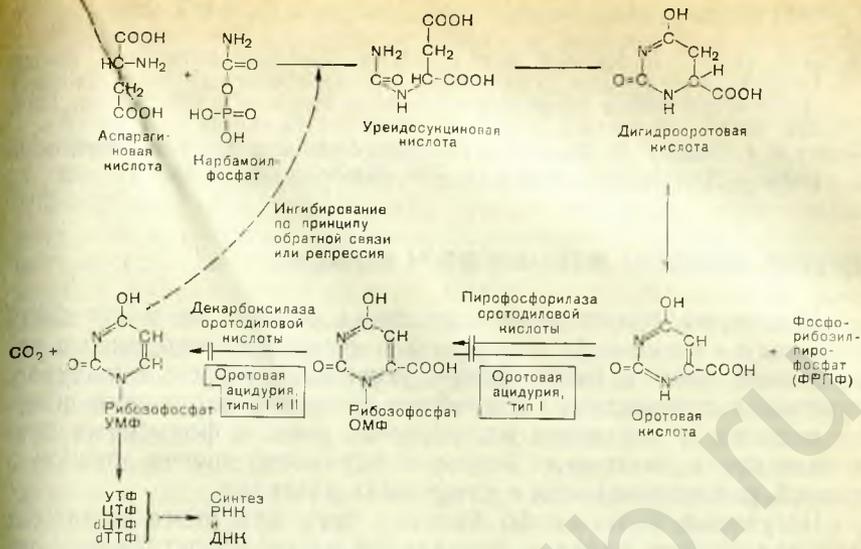


Рис. 7-33. Пути биосинтеза пиримидинов.

У большинства детей с оротовой ацидурией отмечается дефицит пиррофосфорилазы и декарбоксилазы оротидиловой кислоты (рис. 7-33). Больные с изолированной недостаточностью декарбоксилазы клинически неотличимы от лиц с обычным генотипом. Отсутствие двух последовательных ферментов у большинства больных с оротовой ацидурией предполагает, что ферменты обладают общей субъединицей. Их дефицит выявляется в печени, лейкоцитах, эритроцитах и культуре кожных фибробластов. У гетерозигот активность этих ферментов составляет примерно половину от нормы.

Производные пиримидина снижают экскрецию оротовой кислоты с мочой. Этот эффект указывает на то, что ферменты, участвующие в синтезе оротовой кислоты, находятся под контролем подавления по механизму обратной связи. Гематологический эффект непосредственно связан с обеспечением необходимого материала для синтеза ДНК и РНК, который не может образовываться *de novo*.

Экскреция с мочой оротовой кислоты увеличивается у детей с первичным генетическим дефектом в цикле мочевины. Эти нарушения связаны с тем, что дополнительное количество карбамилфосфата (в обычных условиях утилизируемого при синтезе мочевины) поступает для синтеза пиримидинов *de novo*, что приводит к гиперпродукции оротовой кислоты. Оротовая ацидурия сопровождается также недостаточность нуклеозидфосфорилазы.

## Список литературы

- Willis R., Jolly D. J., Miller A. D. et al. Partial phenotypic correction of human Lesch-Nyhan (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase-deficient) lymphoblasts with a transmissible retroviral vector. — *J. Biol. Chem.*, 1984, 259: 7842.
- Zegers B. J., Stoop J. W. Therapy in adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase deficient patients. — *Clin. Biochem.*, 1983, 6: 43.

## ДРУГИЕ ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТОВ И БЕЛКОВ

Некоторые врожденные нарушения обмена не могут быть связаны с какими-либо конкретными системами, например с нарушением обмена аминокислот, углеводов, жиров, пигментов, пуринов и пиримидинов. Подобные варианты нарушения обмена веществ, в том числе растворимых белков, ферментных элементов крови, некоторых белков и ферментов других органов и тканей, рассматриваются в следующих разделах.

Отсутствие какого-либо белка у того или иного индивида или присутствие белка с аномальной электрофоретической подвижностью по данным хроматографии относится к первичным свидетельствам врожденного нарушения обмена веществ. Кроме того, система иммунологического распознавания зависит от разнообразных молекул на поверхности клеток, находящихся под генетическим контролем; например, известна ассоциация антигенов HLA и других маркеров с различными заболеваниями. Далее следует отметить большой набор рецепторных белков, выявляемых на поверхности клеток и в клетках, опосредующих действие гормонов. Могут встречаться врожденные нарушения и этих белковых структур.

### ДЕФЕКТЫ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ

**Альбуминемия.** Альбумины плазмы поддерживают онкотическое давление крови и обеспечивают транспорт многочисленных естественных продуктов, содержащихся в ней. Известны несколько больных, у которых в крови отсутствовали альбумины. В части случаев симптоматика при этом не проявлялась, некоторые лица жаловались на незначительные отеки. Заболевание может носить генетический характер. Периодическое введение больным альбумина снимает отеки, но обычно лечения не требуется. Отсутствие симптоматики может быть связано с компенсацией динамики жидкости на протяжении всей жизни в противоположность больным с нефрозом или белоктерющей энтеропатией.

**Дефицит гаптоглобина.** Гаптоглобин относится к альфа-2-глобулинам и связывает свободный гемоглобин. Различают множество фенотипических вариаций (полиморфизм) типов гаптоглобинов у здоровых лиц, что находится под генетическим

контролем. При выраженной гемолитической анемии уровень гаптоглобина может резко снижаться или вообще отсутствовать. Сообщается о здоровых лицах, в крови которых гаптоглобин отсутствовал, что не сопровождалось симптоматикой.

**Абета- и анальфалипопротейнемия (болезнь Танжье)** см. в главе 7.

**Отсутствие трансферрина.** Трансферрин, или сидерофиллин (бета-2-глобулин), относится к белкам плазмы и играет важную роль в транспорте железа. Единственный случай врожденного отсутствия трансферрина зафиксирован у девочки с отставанием физического развития, гепато- и сплено-мегаалией, анемией, достаточно выраженной для того, чтобы начать проведение многократной трансфузионной терапии. Анемия не поддавалась воздействию различных препаратов. Железо абсорбировалось из кишечника и транспортировалось в ткани. Эритроциты были гипохромными, в костном мозге определялось множество незрелых эритробластов. При биопсии печени был выявлен ее цирроз и сидероз. После повторных гемотрансфузий появились антитела к трансферрину. Внезапная смерть, наступившая в возрасте 7 лет, была связана с гемосидерозом. У обоих родителей уровень трансферрина был ниже обычного, что дает основания предполагать аутосомно-рецессивный тип наследования.

**Ингибитор С1-эстеразы, дефицит компонента и белка  $\alpha$ -антитрипсина** см. в соответствующих главах и разделах.

**Дефицит транскобаламина II.** Два различных сывороточных белка связывают витамин  $B_{12}$ . Один из них, транскобаламин I (альфа-глобулин) отсутствовал у двух sibлинов при отсутствии каких бы то ни было клинических и гематологических последствий. Дефицит другого белка, транскобаламина II (бета-глобулин), был связан с тяжелой формой мегалобластической анемии и неврологическими проявлениями у многих детей. Не было выявлено нарушений реакций, связанных с коферментными формами витамина  $B_{12}$ , гомоцистеинметилтрансферазой и метилмалонил-СoА-мутазой. Лечение заключается в назначении больших доз витамина  $B_{12}$  парентерально.

## ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТОВ ПЛАЗМЫ

**Псевдохолинэстераза.** Псевдохолинэстераза определяется в плазме печени и нервной ткани; ее физиологическая функция недостаточно изучена.

Известны многочисленные аллельные формы фермента, при некоторых из них его активность снижена или отсутствует. Из доступной литературы известно о гомозиготах по каждой форме и смешанных гетерозиготах. Примерно один из 25 лиц гетерозиготен по какой-либо форме дефекта.

У одного человека из 3000, гомозиготного по одному из этих генов, обычно отсутствует симптоматика. Однако фермент принимает участие в расщеплении широко распространенного мы-

шечного релаксанта сукцинилхолина. В норме это вещество быстро разрушается псевдохолинэстеразой и поэтому вызывает преходящий эффект. У лиц, гомозиготных по мутантному гену псевдохолинэстеразы, препарат расщепляется очень медленно или вообще не расщепляется, в результате чего у них развивается апноэ, которое может продолжаться в течение нескольких часов. Требуется проведение искусственного дыхания с интубацией трахеи. Продолжительность апноэ можно уменьшить трансфузией нормальной плазмы.

Известен и другой генетический дефект псевдохолинэстеразы, связанный с ее повышенной активностью и устойчивостью к фармакологическому действию сукцинилхолина.

**Дефицит лецитинхолестеринацилтрансферазы и карнозиназы** см. в соответствующем разделе.

**Дефицит  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы.** Сообщается о взрослом больном с признаками умеренного отставания развития и увеличением содержания в крови и моче глутатиона. У него был выявлен дефицит сывороточной  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, катализирующей первые этапы распада глутатиона. Других нарушений экскреции аминокислот выявлено не было. Этот фермент, продуцируемый печенью, находится под контролем гена, отличного от контролирующего синтез фермента в почечных канальцах и кишечнике.

**Гипофосфатазия.** Несколько изоферментов плазмы характеризуются активностью щелочной фосфатазы. Уровень одного из них, предположительно образующегося в костях, существенно снижен у гомозигот, у которых экскретируется большое количество фосфозаноламина и нарушена оссификация, что обуславливает изменения в костях.

**Повышение уровня щелочной фосфатазы.** Увеличение количества щелочной фосфатазы в сыворотке (в 2—10 раз по сравнению с нормой) обычно свидетельствует о патологии печени или костей. Однако повышение ее уровня в 2—4 раза по сравнению с нормой может быть выявлено у членов семей, у которых отсутствует другая симптоматика, связанная с генетическими нарушениями.

## **ДЕФЕКТЫ БЕЛКОВ ДРУГИХ ТКАНЕЙ**

**Алкоголизм.** Физиологическая реакция на этанол варьирует у отдельных индивидов и представителей разных расовых популяций. У большого процента лиц восточного происхождения, у которых после приема алкоголя краснеет кожа лица и которые крайне чувствительны к его воздействию, определяют незначительное количество  $K_m$  варианта фермента альдегиддегидрогеназы. Уровень этой цитоплазматической формы печеночного фермента по отношению к этанолу значительно ниже у больных алкоголизмом, чем у индивидов контрольной группы. Не установлено, служит ли это причиной или следствием.

Многие больные алкоголизмом с нарушениями питания страдают синдромом Вернике—Корсакова, связанным с низким потреблением тиамин. Транскетолаза, один из многих ферментов, требующих в качестве кофактора тиаминпирофосфата, характеризуется у них большим количеством  $K_m$  для кофактора. Другие тиаминзависимые ферменты не изменены. Этот факт может лежать в основе генетической предрасположенности к тиаминзависимости, не проявляющейся при недостаточном нутритивном статусе.

**Синдром курчавых волос Менкеса.** Это сцепленное с полом заболевание характеризуется аномалией волос, отставанием роста, прогрессирующей неврологической дегенерацией и наступлением смерти в течение первых нескольких лет жизни. При нем нарушена абсорбция меди и снижен уровень церулоплазмина и меди в плазме. Если больному вводят внутривенно препараты меди, у него быстро начинается синтез церулоплазмина. Анализ митохондрий клеток головного мозга и мышц позволил выявить снижение уровня медьсодержащего фермента цитохромоксидазы (цитохром  $a+a_3$ ), что может быть вторичным по отношению к дефекту абсорбции меди. В культивированных фибробластах кожи больных постоянно увеличено количество меди по сравнению с нормой.

**Дефицит молибденового кофактора.** Дефицит сульфитоксидазы и ксантинурия связаны с патологией глаз (подвывих хрусталика, пятна Брашфилда, нистагм), неврологическими симптомами (тонико-клонические судороги) и умственной отсталостью. Дефект заключается в неспособности образования молибденптеринсодержащего кофактора, необходимого для проявления активности ферментов. Лечение состоит в ограничении потребления серосодержащих аминокислот и назначении аллопуринола.

**Миоглобин.** Миоглобин, белок гема, обнаруживаемый в мышцах, отвечает за внутриклеточный транспорт кислорода. Были идентифицированы два типа миоглобина, а нарушения последовательности аминокислот, приводящие к миоглобинопатиям, аналогичны приводящим к гемоглобинопатиям. Больные были гетерозиготны по нормальным и aberrантным молекулам. В семьях больных не были выявлены нейромышечные заболевания.

При спектрофотометрическом анализе миоглобина у многих больных, страдающих различными нейромышечными заболеваниями, были выявлены стойкие нарушения у тех из них, которые страдали сцепленной с полом формой псевдогипертрофической мышечной дистрофии (Дюшенна) с персистенцией фетального миоглобина при фациоскапулогуморальной дистрофии. Фетальный миоглобин был выявлен также у больного с возвратной миоглобинурией. Спектрометрические показатели миоглобина у больных с прогрессирующей спинальной мышечной атрофией и мышечной атрофией с поражением конечностей

не отличались от нормы. Миоглобинурия может сопровождать многие типы нарушений мышечного метаболизма, например недостаточность активности фосфорилазы, фосфофруктокиназы, фосфоглицермутазы, лактатдегидрогеназы и отсутствие активности карнитинпальмитилтрансферазы (см. далее).

**Ихтиоз, сцепленный с X-хромосомой, пигментную ксеродерму и дефицит «ручки» АТФ** (отсутствие специфической АТФ-азы) см. в соответствующих главах.

**Пятнистая дистрофия роговицы.** Это аутосомно-рецессивное заболевание приводит к прогрессирующему помутнению роговицы в результате отложения аномального кератансульфата в тканях стромы. Протеогликан кератансульфата содержит избыточное количество олигосахаридов и, как можно предположить, служит предшественником протеогликана кератансульфата роговицы в норме. Таким образом, допускается, что заболевание связано с врожденным нарушением, при котором отсутствует или неактивен фермент, отвечающий за дальнейшее превращение протеогликана кератансульфата. Присутствие протеогликана, не метаболизирующегося до конца, приводит к помутнению роговицы.

**Рецепторные белки.** Большая часть, если не все процессы клеточного взаимодействия в пределах одного органа или разных органов, опосредуется специфическими белками, выявляемыми на поверхности клеток. Становятся известными все большее число врожденных нарушений обмена веществ, связанных с патологией клеточных рецепторов. Примером могут служить рецепторы к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) или отсутствие функционирующих рецепторов к витамину D, что обуславливает развитие витамин D-зависимого рахита II типа. Одна из форм сахарного диабета связана с дефектом специфических рецепторов к инсулину.

**Недостаточность поджелудочной железы.** Сообщается о многих больных с мальабсорбцией, связанной со специфической ферментопатией, в которую вовлекаются ферменты поджелудочной железы или проферменты. При этом отсутствуют легочные или электролитные нарушения, характерные для кистозного фиброза.

Известен синдром, для которого типична неспособность продуцировать трипсин, липазу, амилазу в сочетании с гематологическими изменениями и дисфункцией костного мозга.

Дефицит липазы. Это врожденная неспособность секретировать достаточное количество активной липазы поджелудочной железой, приводит к мальабсорбции липидов и появлению жирных (иногда зловонных) испражнений. Эффективным оказывается лечение панкреатином.

Дефицит трипсиногена. Выраженное нарушение питания, отставание роста, гипопропротеинемические отеки, что напоминает квашиоркор, ассоциируются с недостаточной способностью поджелудочной железы синтезировать трипсиноген.

В результате снижается активность хемотрипсина и карбокси-пептидазы, так как они образуются из соответствующих проферментов при участии трипсина. Рекомендуется лечение белковыми гидролизатами и экзогенными ферментами поджелудочной железы.

**Дефицит амилазы.** Труднее выявляемая недостаточность амилазной активности определена у двух детей с мальабсорбцией при отсутствии кистозного фиброза. У одного из них была снижена активность трипсина.

**Дефицит кишечной энтерокиназы.** Энтерокиназа, секретируемая в тонком кишечнике, инициирует реакцию превращения проферментов поджелудочной железы в их активную форму. Как клинические данные, так и рекомендуемое лечение, идентичны таковым при дефиците трипсиногена. Многие случаи, первоначально считавшиеся дефицитом трипсиногена, на самом деле были связаны с дефицитом энтерокиназы, когда нарушение активности трипсина зависит от неспособности его образования из трипсиногена.

**Метаболизм коллагена.** Коллаген относится к группе волокнистых белков и служит каркасом организма, составляя около  $\frac{1}{4}$  от всех белков организма. Коллагены—это важнейшие структурные белки кожи, сухожилий, хрящей и костей. В коллагене содержится большое количество глицина, гидроксипролина и гидроксипролина. Несмотря на то что первичная структура различных коллагенов находится под генетическим контролем, их образование из проколлагена и посттрансляционное гидроксирование лизина и пролина, как и присоединение различных боковых углеводных цепей, контролируются многочисленными специфическими ферментами. Все увеличивающееся число сообщений относится к заболеваниям, для которых типичны нарушения метаболизма коллагена на той или иной стадии; в их числе многочисленные варианты несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса—Данлоса, а также синдром Марфана.

Первичные генетические дефекты кодирования отдельных коллагеновых молекул (обычно связанные с делецией большого сегмента молекулы) служат причинами несовершенного остеогенеза I, II и III типов, а также синдрома Элерса—Данлоса IV и VII типа. Причина синдрома Элерса—Данлоса VII типа заключается в дефиците проколлагенпептидазы, в то время как дефицит лизингидроксилазы обуславливает развитие VI типа синдрома. Присоединение к коллагену маннозы в избыточном количестве рассматривают как причину III типа несовершенного остеогенеза. Синдром Марфана, как известно, представляет собой результат аномального перекрестного соединения коллагеновых волокон, но ферментный дефект при этом не установлен. При IX типе синдрома Элерса—Данлоса и при синдроме Менкеса отмечают снижение активности лизиноксидазы, вторичное по отношению к нарушенному метаболизму меди.

У больного с ахондроплазией было выявлено изменение гена ответственного за синтез коллагена II типа (включение большого сегмента ДНК), что, предположительно, привело к изменениям молекулы коллагена; скорее всего, патология наследовалась по аутосомно-доминантному типу.

**Нарушение распада жирных кислот.** Наиболее частая причина органической ацидемии заключается в продукции молочной кислоты. Аномальная продукция других органических кислот, например метилмалоновой, щавелевой,  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутаровой или  $\alpha$ -метилацетоуксусной, связана в каждом случае с различными дефектами распада многочисленных аминокислот. В других случаях у больных экскретируются  $\alpha$ - и  $\omega$ -дикарбоновые и  $\omega$ -гидроксикарбоксиловые кислоты, имеющие по 6—10 углеродных атомов, а также большое количество глутаровой кислоты (C-5). Эти нарушения обмена веществ получили название глутаровой ацидемии II типа, отличающейся от глутаровой ацидемии, связанной с нарушением последующего распада лизина и триптофана. При этом дефект заключается в недостаточности дегидрогеназы ацил-CoA, образованного жирными кислотами с короткой и средней длиной цепи, фермента, отвечающего за первый этап нормального процесса  $\beta$ -окисления жирных кислот, приводящего к укорочению жирной кислоты на два углеродных атома. При сниженной дегидрогеназной активности отмечается неестественное  $\omega$ -окисление, при котором первоначально образуется  $\omega$ -гидроксижирная, а затем дикарбоновая кислота (см. рис. 7-6).

Больные с глутаровой ацидемией II типа обычно выглядят здоровыми, лишь иногда у них появляются приступы выраженной гипогликемии (уровень глюкозы крови менее 100 мг/л). Кетоз отсутствует, после введения глюкозы состояние быстро улучшается. Нередко выяснялось, что у больного были сиблинги, умершие в грудном или раннем возрасте при аналогичных приступах. После исключения других возможных причин гипогликемии обычно обнаруживается, что с мочой экскретируется увеличенное количество необычных органических кислот. В некоторых случаях гипогликемия развивалась в течение 24 ч после назначения кетогенной диеты, в то время как голодание на протяжении того же времени не сопровождалось клиническими последствиями. Дефицит фермента может быть определен в культуре кожных фибробластов.

Сообщалось еще о двух больных с предположительно, но не доказанным, дефектом дегидрогеназы ацил-CoA жирных кислот с короткой цепью. У них были выявлены кетоз и гипераммониемия, дополнявшие гипогликемию. Кроме C-6-дикарбоновых кислот, у них экскретировалась этилмалоновая кислота. У одного больного была нарушена толерантность к пероральному приему триглицеридов со средней длиной цепи, а лечение заключалось в назначении диеты с низким содержанием жира.

**Метаболизм карнитина.** Карнитин,  $\gamma$ -триметиламино- $\beta$ -гидрок-

симазляная кислота, образуется в печени. Он необходим для транспорта жирных кислот с длинной цепью через внутреннюю митохондриальную мембрану к участку их последующего метаболизма с образованием двуокиси углерода и кетонowych тел. До того, как длинные жирные кислоты приобретут способность быть транспортируемыми, они должны связаться с карнитином при участии фермента ацил-СоА-карнитинтрансферазы. Известны многие лица, у которых в силу диетических нарушений или других основных заболеваний был дефицит карнитина. У больных с органическими типами ацидемии, связанной с дефектом окисления жирных кислот или метаболизма аминокислот, также наступает дефицит карнитина, так как у них экскретируется большое количество органических кислот в форме карнитиновых эфиров. Недостаточность поступления карнитина с продуктами питания может проявляться так же, как некототическая гипогликемия, и должна быть исключена до окончательной постановки диагноза. У меньшего числа больных нарушения метаболизма врожденные.

Дефицит карнитинпальмитил трансферазы. Количество этого фермента было значительно уменьшено у двух братьев, у которых, внешне здоровых, отмечались повторные приступы миоглобинурии; у одного из них острый приступ ее обусловил развитие почечной недостаточности.

Нарушение канальцевой реабсорбции карнитина. У детей с нарушенной канальцевой реабсорбцией карнитина, связанной с его избыточным выведением с мочой, в качестве основного клинического симптома выступает кардиомегалия. В этом случае у ребенка выражен дефицит циркулирующего карнитина. Диетотерапия [большие дозы карнитина (174 мг/кг в сутки)] быстро приводила к уменьшению размеров сердца и улучшению самочувствия детей; в нелеченых случаях возможно наступление смерти.

Миопатическая и системная недостаточность карнитина. Остальных лиц с генетическими нарушениями без выявленного ферментного дефекта делят на две группы. У лиц первой группы проявляется симптоматика только со стороны мышц, особенно типична мышечная слабость. Уровень карнитина остается в пределах нормы в сыворотке, но снижен в мышцах, а мышечные ферменты поступают в кровь. В мышечных волокнах у них накапливается жир, что обусловлено неспособностью транспортировать жирные кислоты в митохондрии и осуществлять в них окисление жирных кислот, несмотря на присутствие ацил-СоА-карнитинтрансферазы и ферментов окисления жирных кислот. Для больных второй группы характерна системная недостаточность карнитина, и в процесс может вовлекаться ЦНС. Заболевание протекает тяжело, примерно половина больных умерли во время острого приступа.

Кроме того, сообщается о двух больных, у которых системная недостаточность карнитина расценивалась как рецидив синдрома

Рея. У мальчика в возрасте 3 лет, брат которого умер в результате комы в том же возрасте, было выявлено отложение нейтрального жира в мышцах, печени и нервной ткани. Спустя 6 мес от начала лечения карнитином эти ткани были свободны от жира, а клиническое состояние ребенка существенно улучшилось. У второго ребенка, девочки в возрасте 11 мес, появились признаки мышечной слабости, гипогликемия, рвота и наступило летаргическое состояние. В биоптате мышц была обнаружена жировая инфильтрация, а во время острых приступов — жировая дегенерация, однако в момент клинического благополучия данные биопсии не свидетельствовали о патологии. Лечение карнитином внутрь в течение 18 мес не сопровождалось увеличением количества карнитина в мышцах или усилением мышечного тонуса. Провокация жиром в течение 18 ч привела к рвоте и летаргическому состоянию. Полагают, что причиной этой формы заболевания может быть нарушение либо синтеза карнитина, либо его транспорта в мышечные клетки.

**Дефицит миоаденилатдезаминазы.** У больных с мышечными судорогами, быстрой утомляемостью и болями в мышцах при физической нагрузке может быть дефицит аденилатдезаминазы в поперечнополосатой мускулатуре. Симптомы могут появляться в любом возрасте. В норме фермент превращает АМФ в инозинмонофосфат (ИМФ) с высвобождением аммиака. Образующийся при этом ИМФ рециклируется в АМФ. При отсутствии АМФ-дезаминазы цикл нарушается, и мышечные клетки теряют нуклеотиды, что приводит к нарушению активности. У больных не повышается уровень аммиака в крови в ответ на ишемизирующую физическую нагрузку на предплечье, что позволяет дифференцировать этих больных от лиц, страдающих болезнью Мак-Ардила и недостаточностью мышечной фосфоглицератмутазы или дегидрогеназы мышечной молочной кислоты, при которых нарушается ее продукция в ответ на физическую нагрузку в условиях ишемии.

**Разобшение процессов фосфорилирования и окисления (болезнь Люфта).** Сообщается о взрослых лицах, с детского возраста легко утомляющихся, у которых повышены потребление кислорода и основной обмен при абсолютно нормальной функции щитовидной железы. У них было выявлено разобнение или нарушенное сопряжение процессов фосфорилирования и окисления в митохондриях мышечных клеток. Это приводит к теплопродукции при низкой физической работоспособности, что напоминает состояние у млекопитающих, впадающих в спячку, у которых откладывается большое количество бурого жира и значительное количество митохондрий. У новорожденных также присутствует некоторое количество бурого жира, который, как полагают, выполняет ту же функцию и способствует так называемому несократительному термогенезу; запасы этого жира у человека истощаются с возрастом. Генетический дефект предположительно находится на уровне митохондриального фермента, до настояще-

го времени недостаточно изученного и улавливающего энергию протонного градиента в процессе синтеза АТФ. У одного из больных была повышена митохондриальная АТФазная активность, которая еще более усиливалась после применения препарата 2,4-динитрофенола, разобщающего процессы окисления и фосфорилирования. У него выявлялась также потеря кальция из митохондрий, несмотря на нормальное поглощение из цитозоля.

**Митохондриальные миопатии.** Многие больные, страдающие мышечной слабостью и лактатацидозом при умеренной физической нагрузке, других нарушений не имеют. У многих из них мышечные волокна выглядят грязно-красными при окраске трихромом, а аномальные митохондрии выявляются при электронной микроскопии. Могут появляться многочисленные участки в цепи транспорта электронов в митохондриях, в которых может локализоваться дефект при чистой форме митохондриальной миопатии с разнообразными сопутствующими неврологическими нарушениями. К числу таких участков относятся система редуктазы NAD·H-кофермента Q, цитохром b, цитохром C-оксидаза, митохондриальная АТФаза, а также ряд других неустановленных механизмов у больных, у которых все перечисленные причины не выявлялись. Варибельность клинических проявлений даже при одном и том же биохимическом варианте достаточно широка. У некоторых больных на протяжении многих лет отсутствуют клинические проявления, у других признаки заболевания проявляются в раннем возрасте или оно начинается в неонатальном периоде и быстро приводит к смерти. У больных с митохондриальными миопатиями может быть частичная или полная недостаточность ферментов только в мышцах или во всех тканях.

**Дефицит сукцинил-СоА, 3-кетокислой СоА-трансферазы.** Ацетоацетат и β-гидроксипутират не могут далее метаболизироваться, если первый не активируется путем связывания с молекулой СоА, поставляемой сукцинил-СоА при участии специфической трансферазы. Недостаточность трансферазы ассоциируется с выраженным кетоацидозом и смертью детей в грудном или раннем возрасте. Заболевание детей, родившихся от родителей, находящихся в близком родстве, дает основания предполагать аутосомно-рецессивный тип наследования.

**Акаталазия.** Каталаза присутствует в большинстве тканей, в том числе в эритроцитах. Снижение ее активности (1% от нормы во всех тканях) может быть выявлено с помощью теста, заключающегося в том, что кровь этого больного, контактируя с перекисью водорода, приобретает коричневый цвет и из нее выделяются пузырьки кислорода, что должно быть в норме. Заболевание гетерогенно; в некоторых случаях его причиной служит мутация контролирующего гена. Наследование аутосомно-рецессивное; гетерозиготы могут быть выявлены при количественном определении каталазы. Из двух известных основных типов заболевания следует отметить японский вариант, сопровождающийся гангреной полости рта (болезнь Такахара), и швейцарский тип,

протекающий бессимптомно. Известны генетические линии мышей с акаталазией; каталаза, инкапсулированная в полупроницаемые мембраны, оказалась эффективной при введении животным.

**Накопление глутамилрибозо-5-фосфата.** У мальчика с признаками отставания умственного и физического развития, умершего от почечной недостаточности в возрасте 8 лет, было выявлено накопление глутамилрибозо-5-фосфата в лизосомах клеток головного мозга и почек. Этот химический продукт в норме представляет собой часть связи между гистонами и поли(АДФ-рибозой) и, как полагают, накапливается в результате сцепленной с X-хромосомой недостаточности фермента АДФ-рибозопротеингидролазы.

**Аспартилгликозаминурия.** Вещество 2-ацетиамино-1 ( $\beta$ -L-аспартамидо)-1,2-дидезоксиглюкоза (ААДГ) представляет собой замещенную гексозу, образующую один из участков связи между углеводным компонентом и аминокислотными группами многих гликопротеинов. Большое количество ААДГ в моче (как и других веществ, содержащих ААДГ) определяли у некоторых больных с умственной отсталостью, приступами *petit mal*, маниакально-депрессивным психозом. У других больных были вакуолизированы лимфоциты, изменения костей лицевого скелета и др. напоминали таковые при мукополисахаридозах, у них отмечались гепатомегалия и помутнение хрусталика. Дефект заключается в отсутствии фермента, выявляемого в норме в семенной жидкости и гидролизующего ААДГ до глюкозамина и аспарагиновой кислоты. Дефицит лизосомального фермента определяется в печени, головном мозге и селезенке.

**Дефицит кислой фосфатазы.** Различают две группы больных, у которых либо снижена, либо отсутствует активность лизосомальной кислой фосфатазы. При частичной активности этого фермента, расщепляющего фосфолипиды, клиническая картина характеризуется периодически наступающей рвотой, гипотензией, летаргией, опистотонусом, терминальным кровоточением и смертью в первый год жизни. При тотальном дефиците симптомы те же, и больной умирает в грудном возрасте. Фермент при этом отличается от нормальной кислой фосфатазы, выявляемой в сперме или вырабатываемой при карциноме предстательной железы.

**Истинная холинэстераза.** Этот фермент необходим для функции нервной и мышечной тканей и выявляется, кроме того, в эритроцитах, в которых его роль неизвестна. Отсутствуют клинические проявления, связанные со сниженной активностью эритроцитарной холинэстеразы. Дефицит истинной холинэстеразы в терминальных нейромышечных пластинах может быть связан с врожденной миотонией.

**Синдромы с нарушением функций лейкоцитов** см. в соответствующей главе.

**Синдром Целльвегера.** При этом аутосомно-рецессивном деге-

неративном заболевании в процесс вовлекаются головной мозг, почки и печень. Основные клинические проявления включают в себя выраженную гипотензию, черты лица специфические; смерть обычно наступает на первом году жизни. Биохимический дефект заключается в отсутствии пероксисом и, следовательно, тех ферментов, которые в норме содержатся в них. При этом заболевании снижается способность синтезировать различные фосфолипиды, например фосфатидилэтаноламинплазмалоген. При этом один фермент дигидроксиацетонфосфатацилтрансферазы выявляется в фибробластах и лейкоцитах. Он необходим для синтеза эстерифицированных липидов.

Виктор Г. Ауэрбах (Victor H. Auerbach)

### Список литературы

- Blass J. P., Gibson G. E. Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernike-Korsakoff syndrome. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297: 1367.
- Clark J. B., Haynes D. J., Morgan-Hughes J. A. et al. Mitochondrial myopathies: Disorders of the respiratory chain and oxidative phosphorylation. — *J. Inher. Metab. Dis.*, 1984, 7 (Suppl. 1): 62.
- DiMauro S., Bonilla E., Lee C. P. et al. Luft's disease. Further biochemical and ultrastructural studies of skeletal muscle in the second case. — *J. Neurol. Sci.*, 1976, 27: 217.
- Engle A. G., Rebouche C. J. Carnitine metabolism and inborn errors. — *J. Inher. Metab. Dis.*, 1984, 7 (Suppl. 1): 38.
- Gregersen N. Fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Enzyme measurement and studies on alteration metabolism. — *J. Inher. Metab. Dis.*, 1984, 7 (Suppl. 1): 28.
- Heymans H. S. A., Schutgens R. B. H., Tan R. et al. Severe plasmalogen deficiency in tissues of infants without peroxisomes (Zellweger syndrome). — *Nature*, 1983, 306: 69.
- Mantagos S., Genel M., Tanaka K. Ethylmalonic-adipic aciduria. In vivo and in vitro studies indicating deficiency of activities of multiple acyl-CoA dehydrogenase. — *J. Clin. Invest.*, 1979, 64: 1580.
- Pike J. W., Dokoh S., Haussler M. R. et al. Vitamin D<sub>3</sub>-resistant fibroblasts have immunoassayable 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors. — *Science*, 1984, 224: 879.
- Prockop D. J., Kivirikko K. I. Heritable diseases of collagen. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311: 376.
- Rhead W. J., Amendt B. A., Fritchman K. S. et al. Dicarboxylic aciduria: Deficient (1-14C) octanoate oxidation and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase in fibroblasts. — *Science*, 1983, 221: 73.
- Stom C. M. Achondroplasia due to DNA insertion into the type II collagen gene. — *Pediatr. Res.*, 1984, 18: 226A.
- Thoene J., Wolf B. Biotinidase deficiency in juvenile multiple carboxylase deficiency. — *Lancet*, 1983, 2: 398.
- Waber L. J., Valle D., Neill C. et al. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: A treatable defect in carnitine transport. — *J. Pediatr.*, 1982, 101: 700.
- Williams J. C., Butler I. T., Rosenberg H. S. et al. Progressive neurologic deterioration and renal failure due to storage of glutamylribose-5-phosphate. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311: 152.

## НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ПИГМЕНТОВ ГЕМА

В настоящем разделе представлены данные о нарушении обмена железа и пигментов гема. Нарушения обмена меланина и билирубина обсуждаются в других главах и разделах.

### ПОРФИРИИ

Для этой группы синдромов характерны биохимические изменения метаболизма пиррола, клинически они проявляются фотодерматитом, нарушениями функций внутренних органов и нервно-психическими аномалиями. Частота заболевания составляет 1 : 30 000 в популяции. Порфирии классифицируют в соответствии с системами и органами, в которых локализуется метаболический дефект: выделяют эритропоэтические и печеночные формы.

#### Печеночные порфирии

Острая интермиттирующая порфирия (шведская генетическая порфирия)

Разноцветная порфирия (южноафриканская генетическая порфирия)

Наследственная копропорфирия

Кожные порфирии (кожная поздняя порфирия)

Наследственные

Приобретенные (но возможна генетическая предрасположенность, ассоциированная с алкоголизмом и др.)

Токсические (гексахлоробензениндуцированная)

#### Эритропоэтические порфирии

Протопорфирия

Врожденная эритропоэтическая порфирия

В большинстве случаев порфирии наследуются по доминантному типу. Необходимо обследовать всех членов семьи и тщательно наблюдать за больным в подростковом возрасте, чтобы идентифицировать случаи латентного течения заболевания, так как чаще всего смерть наступает в позднем подростковом и юношеском возрасте. Этот исход связывают с несвоевременной постановкой диагноза, что влечет за собой неадекватное лечение больного. Следует определять порфирины как в моче, так и в кале у всех членов семьи; при фоточувствительности необходимо определять протопорфирин в эритроцитах. При ранней диагностике, соответствующем назначении жидкости и диетотерапии, отказе от приема противопоказанных лекарственных препаратов прогноз в плане выживания и купирования симптомов во время острых приступов благоприятен. Диагноз, основанный на определении ферментов в крови, лейкоцитах или коже возможен в большинстве случаев наследственных форм порфирии.

**Связь аномального биосинтеза гема с формой заболевания.** Гем представляет собой простетическую группу гемоглобина, миоглобина, каталазы, пероксидазы и цитохромов, в том числе P450. Синтез гема регулируется контролем по типу отрицательной обратной связи. Он синтезируется метаболическим путем (рис. 7-34), общим для всех клеток млекопитающих; при этом каждая клетка синтезирует свой собственный гем для образова-

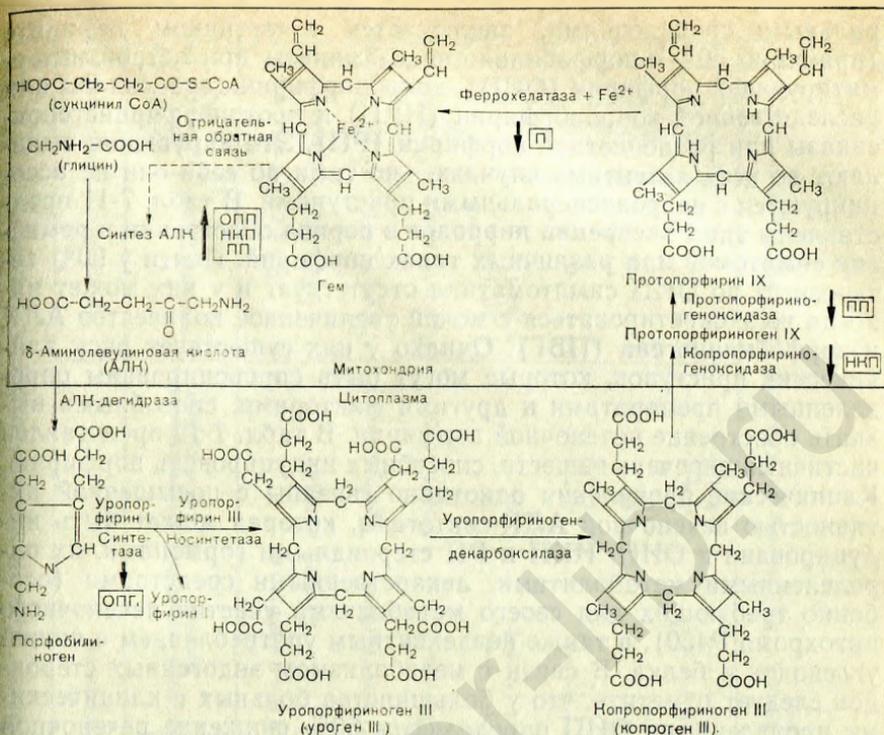


Рис. 7-34. Внутриклеточная организация биосинтеза гема.

Начальные и конечные этапы синтеза гема происходят в митохондриях. АЛК высвобождается в цитоплазму. Метаболиты, образуемые в цитоплазме, обнаруживаются в плазме и моче. АЛК-синтетазы служат лимитирующим ферментом. Для образования гема используются лишь полностью восстановленные межточные продукты обмена порфирина уроген III и копропорфириноген III (копроген). Эти бесцветные нестабильные продукты не флюоресцируют. Окисление стабилизирует молекулы порфирина и обеспечивает их флюоресценцию. Часть урогена и копрогена, не использованная для синтеза гема, окисляется до уро I и III и копро I и III; это именно те формы порфиринов, которые обычно выявляются в тканях и экскретах. ПВГ и АЛК также бесцветны и не флюоресцируют; они выявляются химическими методами. Свинец (Pb) ингибирует ПВГ-синтетазу и феррохелатазу.

ния своих гемопротейнов. Начальный этап формирования δ-аминолävulinовой кислоты (АЛК) опосредуется АЛК-синтетазой (см. рис. 7-34). Этот митохондриальный фермент индуцируется, и его доступность предопределяет скорость всего процесса синтеза.

Известны четыре основных типа изомеров порфирина, обозначаемых как типы I, II, III и IV. Гемопротейны млекопитающих содержат лишь изомер порфирина III типа. Протопорфирин (ПРОТО) 9 представляет собой изомер III типа. Бесконечно малое количество изомера I типа синтезируется как побочный продукт синтеза гема.

Основополагающий генетический дефект доминантно наследуемых форм печеночной порфирии, связанных с нейровисце-

ральными проявлениями, заключается в частичном дефиците (примерно 50%) порфобилиногендезаминазы при острой интермиттирующей порфирии (ОИП), копропорфириногенаксидазы или наследственной копропорфирии (НКП) и протопорфириногенаксидазы при разноцветной порфирии (РП). Эти нарушения выявляют во всех латентных случаях, но сами по себе они не ассоциируются с нейровисцеральными приступами. В табл. 7-11 представлены типы экскреции пирролов в период обострения и ремиссии симптомов при различных типах порфирий. Почти у 90% гетерозигот по ОИП симптоматика отсутствует и у них может никогда не экскретироваться с мочой увеличенное количество АЛК и порфобилиногена (ПБГ). Однако у них существует риск клинических приступов, которые могут быть спровоцированы определенными препаратами и другими факторами, способными вызвать обострение печеночной порфирии. В табл. 7-12 представлен частичный перечень веществ, способных индуцировать порфирию. Клинические проявления однократно связаны с повышенной активностью печеночной АЛК-синтетазы, которая может быть индуцирована в ОИП, НКП и РП стероидными гормонами, их определенными метаболитами, лекарственными средствами (особенно требующих для своего метаболизма участия печеночного цитохрома P450), а также неадекватным употреблением с пищей углеводов и белка. В связи с метаболизмом эндогенных стероидов следует отметить, что у большинства больных с клиническими проявлениями ОИП определяется 50% снижение печеночной 5- $\alpha$ -стероидредуктазы, что способствует компенсаторному образованию 5- $\beta$ -стероидных метаболитов. Многие из них представляют собой более сильные индукторы АЛК-синтетазы, чем их соответствующие 5- $\alpha$ -эпимеры. Аналогично малое нарушение метаболизма стероидов в печени было выявлено при наследственной копропорфирии (НКП) и разноцветной порфирии (ФП). Глюкуроновые конъюгаты порфирининдуцирующих препаратов и стероидных метаболитов не индуцируют АЛК-синтазу, что подчеркивает важность поддержания нормальной функции печени. Гипертензия и тахикардия при нейровисцеральных приступах ассоциированы с повышенным уровнем катехоламинов. Роль метаболитов половых гормонов как сильных индукторов печеночной порфирии может объяснить, почему начало нейровисцеральных симптомов приходится на период после пубертата. Снижение активности печеночной триптофанпирролазы, гемзависимого фермента, может играть важную роль в развитии нейровисцеральных приступов.

Различают два вида эритропоэтических порфирий. Базовый генетический дефект при врожденной эритропоэтической порфирии (ВЭП) заключается в частичной недостаточности уропорфириноген III-косинтетазы, что приводит к избыточному образованию уропорфирина I (УРО I) (см. рис. 7-34). Атипичные случаи ВЭП в настоящее время распознаются. УРО I накапливается в ядрах дефектных эритробластов, диффундирует в кровеносное

Таблица 7-11. Клинические синдромы и тип экскреции пирролов<sup>1</sup> при наследственных формах порфирий

	Печеночные порфирии				Эритропоэтические порфирии	
	острая интермиттирующая порфирия	разноцветная порфирия	кожная порфирия поздняя	наследственная копропорфирия	протопорфирия <sup>2</sup>	врожденная эритропоэтическая порфирия
<b>Наследование</b>	Аутосомное-доминантное					
<b>Начало клинических проявлений</b>	Пубертатный возраст		Ранний детский			
<b>Острые висцерально-неврологические приступы<sup>3</sup></b>	Присутствуют	Присутствуют	Присутствуют	Присутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
<b>Кожные поражения</b>	Отсутствуют	То же	То же	Отсутствуют	Присутствуют	Присутствуют
<b>Экскреция пирролов<sup>4</sup> во время острых висцеральных и неврологических приступов</b>	С мочой АЛК, ПБК <sup>5</sup> , УРО <sup>6</sup> , КОПРО <sup>7</sup>	+++ ± до +++	+++ ± +++	± ±	± до ++ ±	+++ ±
<b>Экскреция пирролов<sup>8</sup> в период ремиссии</b>	В кале КОПРО, ПРОТО	0	0	±	±	0
	В моче АЛК, ПБК, УРО, КОПРО	±	±	0	0	0
	В кале КОПРО, ПРОТО	0	0	+++ +++ +++ 0	+++ +++ +++ 0	+++ +++ +++ ±

<sup>1</sup> Строго говоря, АЛК представляет собой предшественник гема, а не пиррол, ПБК — монопиррол, УРО, КОПРО и ПРОТО — тетрапирролы.

<sup>2</sup> Содержание протопорфирина (ПРОТО) в эритроцитах заметно увеличено.

<sup>3</sup> В каждой группе случаи заболевания редки до пубертатного возраста.

<sup>4</sup> Повышение уровня УРО в кале в каждой группе.

<sup>5</sup> АЛК — δ-аминолевулиновая кислота, ПБК — порфиobilиноген.

<sup>6</sup> УРО — уропорфирия.

<sup>7</sup> КОПРО — копропорфирия.

Таблица 7-12. Перечень некоторых веществ, используемых для индуцирования химических печеночных порфирий у животных

Химикаты	
Аллилизопропилацетамид	
Гексахлоробензен	
3,5-Дикарбетокси-1,4-дигидроколлидин	
Лекарственные вещества	
Глютетамид	Гризеофульвин
Барбитураты	Хлорохин
Сульфаниламиды	Дифенилгидантоин
Вальпроевая кислота	Толбутамид
Эндогенные половые стероиды	
Выраженная порфирииндуцирующая активность	
С-19-стероиды	С-21-стероиды
Этиохоланолон	Прегнандион
Этиохоландиол	Прегнанолон
Этиохоландион	11-Кетопрегнанолон
Этиохоланолон-17	17-ОН-прегнанолон
Слабая порфирииндуцирующая способность	
Тестостерон	Эстрон
Прогестерон	Эстриол
Эстрадиол	

Более полный перечень опасных, потенциально опасных, вероятно безопасных и безопасных лекарственных средств для больных с ОИП, КНП и РП приведен у *Karpas A., Sassa S., Anderson K. E. The porphyrias.* — In: *The Metabolic Basis of inherited Disease/Eds. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson, 5th ed.* — New York: McGraw-Hill, 1983, p. 1344.

русло, откладывается в различных тканях, в том числе в тканях зубов и костей, и экскретируется с мочой в виде смеси УРО I и копропорфирина (КОПРО) I при преобладании УРО I.

Протопорфирия характеризуется избыточным количеством свободного протопорфирина 9 (ПРОТО) в ретикулоцитах костного мозга и эритроцитах периферической крови, в которых его период полураспада невелик и он легко диффундирует в плазму, кожу и печень. При дефиците железа и отравлении свинцом, при которых не определяется фоточувствительность, в эритроцитах в большой степени присутствует металлпорфирин, цинкпротопорфирин по сравнению со свободным ПРОТО 9. Активность феррохелатазы снижена при протопорфирии в клетках эритрона костного мозга и, возможно, в печени. Это приводит к существенному накоплению ПРОТО 9 в эритроцитах периферической крови и печени. Отмечают реципрокное сопряжение между потреблением калорий и экскрецией ПРОТО, что сходно с эффектом глюкозы, наблюдаемым при печеночных порфириях (см. далее).

Экскреция с мочой ПБГ и АЛК в норме не превышает 3 мг/сут. Результаты качественного теста Геша на выявление

ПБГ (см. далее) становятся положительными лишь при патологическом его количестве. Порфирины в норме выявляются в экскретах в очень незначительном количестве: в кале количество КОПРО и ПРОТО не должно превышать 100 мкг/г сухой массы кала в день, КОПРО в моче — в количестве 2,2 мкг/кг в сутки. Инфекции и ускоренный эритропоэз приводят к 2—3-кратному увеличению в моче КОПРО, гепатит (инфекционный или токсический) — к 10—40-кратному увеличению его количества в моче, а интоксикация свинцом — к 10—40-кратному повышению уровня как АЛК, так и КОПРО в моче. Порфирия может сопровождаться 1000-кратным повышением экскреции пирролов. При приобретенной порфирии количество КОПРО всегда превышает количество УРО в моче, а при наследственных формах количество УРО в моче обычно превышает количество КОПРО, если присутствует и тот и другой. Увеличение количества фекальных порфиринов фактически всегда указывает на наследственную форму порфирии.

**Связь метаболических нарушений с клиническими проявлениями.** Фотосенсибилизирующий эффект порфиринов. Некоторые из кожных проявлений как при эритропоэтических, так и при определенных типах печеночных порфирий связаны с фотосенсибилизирующим эффектом УРО. Эритема, отек и везикулы на открытых участках кожи появляются тогда, когда на больших с урпорфиринемией воздействуют одновременно ультрафиолетовый (400 нм) и инфракрасный монохроматический (2600 нм) свет.

Протопорфирия, очевидно, представляет собой уникальное заболевание из всех фоточувствительных дерматитов, при которых очень короткая экспозиция солнечным светом может быстро вызвать выраженную болезненность, чувство жара подвергнутой облучению кожи. Повторные экспозиции близким к ультрафиолетовому спектру светом обуславливают развитие уртикарных и хронических экзематоидных повреждений. Все предшественники гема (см. рис. 7-34) инъецировались как здоровым, так и больным порфирией без побочных эффектов, кроме фоточувствительности.

Токсическая и экспериментальная печеночная порфирия. Некоторые лекарственные и химические вещества, используемые для вызывания печеночной порфирии (см. табл. 7-12), повреждают P450, индуцируемый гемопротейн с коротким периодом биологической полужизни и быстрой скоростью превращения. Фенобарбитал, например, увеличивает потребность в P450, с другой стороны, аллилизопропилацетамид усиливает его разрушение. Подобные данные заставляют предположить, что у лиц с наследственными печеночными формами порфирии (ОИП, НКП, РП) невозможно приспособить метаболизм P450 к эффектам лекарственных средств, инсектицидов, других химических веществ, а также пищевых и гормональных веществ.

**Диагноз и лечение при порфириях.** Клинические проявления. Несмотря на то что порфирии в целом генетически

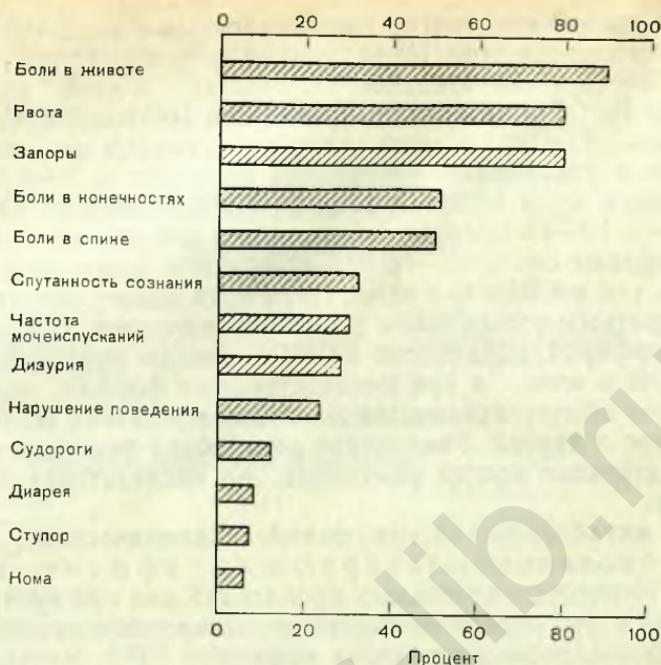


Рис. 7-35. Острый приступ порфирии — относительная частота симптомов (адаптировано по: *Eales L. S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 1963, 9:151).

детерминированы и основополагающий метаболический дефект присутствует с момента рождения, при печеночных формах клиника редко проявляется до наступления пубертатного возраста. Различают три группы клинических проявлений: кожные, висцеральные и нейропсихические. Начало неожиданное, но, начавшись, заболевание протекает волнообразно на протяжении всей оставшейся жизни больного. Важнейшие клинические синдромы и типы пиррольной экскреции при порфириях суммированы в табл. 7-12.

Остро наступающее усугубление кожных проявлений обуславливается воздействием солнечного света. Симптоматика со стороны внутренних органов и нервной системы, которая практически всегда проявляется одновременно, может провоцироваться инфекцией, менструацией, беременностью, приемом алкоголя, барбитуратов и другими агентами (см. табл. 7-13). Повреждения кожи могут беспокоить больного и быть обезображивающими, но угрозу для жизни представляют изменения со стороны внутренних органов и нервной системы. Относительная частота различных клинических проявлений при острых приступах заболевания отражена на рис. 7-35 и 7-36; патогномичных симптомов нет. Ранний диагноз заболевания зависит от последовательности клинических проявлений, их усилений и исчезновений, а также от выявления избыточного количества пирролов в экскретах. Коли-

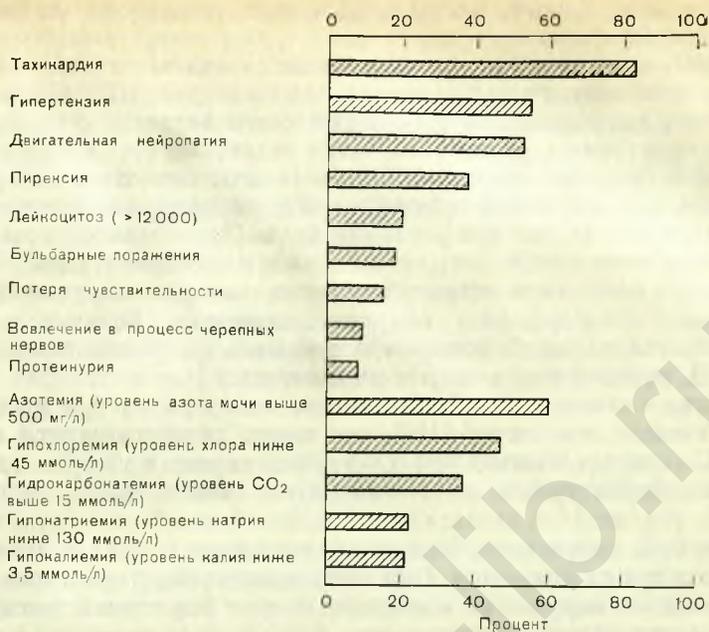


Рис. 7-36. Острый приступ порфирии — относительная частота признаков и характерных лабораторных данных (адаптировано по: *Eales L. S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 1963, 9:151).

кообразная боль в животе и различные психоневрологические нарушения относятся к обычным жалобам. Определение ферментов должно служить подтверждением диагноза.

Абдоминальная колика, первоначальный симптом острого приступа у большей части больных, чаще всего локализуется в эпигастральной или правой подвздошной области, но может локализоваться в любом отделе брюшной полости или полости таза. Интенсивность болей значительно варьирует при возможном волнообразном течении с периодом несколько дней. Выраженная колика может сохраняться в течение нескольких часов, что заставляет больного крутиться, корчиться, принимать неестественную позу в постели. Рвота и запор развиваются вскоре при всех приступах, кроме крайне стертых форм. При обследовании органов брюшной полости и полости таза выявляют минимальные признаки, не соответствующие болевому синдрому. Как правило, отмечают диффузную повышенную чувствительность в области брюшной полости, которая не локализуется, редко появляются ригидность и спазм мышц. Часты лейкоцитоз и лихорадочное состояние. Острая висцеральная боль при порфирии требует дифференциальной диагностики практически от всех форм острого живота, разнообразных гинекологических заболеваний, сопровождающихся болями, а также от истерии. При отсутствии других симптомов и объективных данных, характерных для перечис-

ленных заболеваний, тахикардия и гипертензия заставляют думать о порфирии.

Боль, слабость, парестезии в мышцах спины и конечностей редко появляются при отсутствии боли в животе. Личностные изменения, появляющиеся у большей части больных с висцеральными приступами, редко становятся ведущими признаками заболевания. Больной выглядит подавленным, нервозен, истеричен, слезлив или «странно» себя ведет. Эти характерологические особенности стираются при усилении боли. При сильной колике часты нарушения сознания, галлюцинации, дезориентация.

После окончания острого приступа интермиттирующей или разноцветной порфирии, сопровождающегося болью в животе, рвотой, тахикардией, запором и в тяжелых случаях гипертензией, АД, пульс и масса тела нормализуются.

Моча вначале обычно бесцветна, несмотря на присутствие в ней больших количеств ПБТ, что имеет диагностическое значение. При продолжающемся и усугубляющемся приступе на фоне приема барбитуратов моча становится, как правило, красного цвета, усиливается двигательное беспокойство больного, а неврологические нарушения, редко появляющиеся в начале заболевания, вскоре развиваются. Они непредсказуемы, характеризуются очаговостью нарушения мышечной силы и параличей, сниженными сухожильными рефлексамии или их отсутствием, а также болью и повышенной чувствительностью пораженных групп мышц. Эти симптомы связаны с очаговой демиелинизацией периферических нервов. Угрожающим становится паралич мышц. Неоправданное хирургическое вмешательство на органах брюшной и тазовой полостей может привести к быстрому и катастрофическому параличу и коме. Слабость мышц и паралич могут сохраняться в течение нескольких месяцев после исчезновения других симптомов острого приступа. Смерть, если наступает, обычно связана с квадрипарезом или дыхательной недостаточностью.

При тяжелых приступах порфирии наступают глубокие нарушения водного и электролитного гомеостаза. Сыворотка гипотонична, в ней снижен уровень натрия и хлора (см. рис. 7-36). Моча гипертонична частично в результате избыточного выведения натрия, что связано с недостаточной секрецией антидиуретического гормона. Тяжесть неврологических нарушений может быть связана с выраженностью гипонатриемии. Могут развиваться гипокальци- и гипомагниемия на фоне тетании или без нее.

Красная, цвета бургундского вина моча у больных порфирией, что связано с отсутствием в ней УРО, относится к постоянной находке при врожденной эритропоэтической порфирии и часто бывает у больных с кожными проявлениями печеночной порфирии.

Порфирия проявляется многочисленными повреждениями кожи. При воздействии на нее солнечного света образуются везикулы, буллы, отек. Фоточувствительные поражения склонны к вто-

ричному инфицированию и медленно регрессируют с образованием гиперпигментированных рубцов. У некоторых больных эти изменения могут появляться после незначительных механических травм и воздействия домашних источников ультрафиолетовых лучей. К этим изменениям относятся пятна, папулы, экзематозные бляшки и крапивница.

Почти у всех больных с кожными формами порфирии отмечается гипертрихоз и пятна фиолетового цвета. Они появляются внезапно и больше всего на открытых частях тела.

Дифференциальный диагноз. Порфирию следует дифференцировать от эссенциальной гипертензии, гипертиреоза, гинекологических заболеваний, истерии, психозов, всех хирургических заболеваний органов брюшной полости, отравления свинцом и наследственной тирозинемии. При невозможности достоверно диагностировать язвенную болезнь, заболевания желчного пузыря или аппендицит следует провести тест Геша с целью определения ПБГ. Кожную порфирию необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики фоточувствительных дерматитов.

Лабораторные методы диагностики. Для уточнения диагноза требуется исследование как мочи, так и кала, а при эритропоэтической протопорфирии и крови (см. табл. 7-12). Экскреты больных и их родственников исследуют для установления типа наследования и выявления латентных форм заболевания. Если это возможно, определять ферменты следует у всех членов семьи. При печеночных порфириях тип экскреции пиррола может варьировать в соответствии с симптомами со стороны внутренних органов. Экскреция порфирина может превышать норму в 1000 раз и более. При красном цвете мочи, обусловленном присутствием в ней УРО, необходимо определить в ней ураты, желчь, антроцианин (свекла), меланин, эозин, гемоглобин или миоглобин, которые также придают ей красный цвет.

Тест Геша для выявления ПБГ прост, специфичен, и его результаты практически всегда положительны при острых висцеральных приступах. Его можно выполнять у постели больного.

К 1 мл реактива Геша (2 г р-диметиламинобензальдегида в 100 мл 6 N соляной кислоты) добавляют 1—2 капли свежеполученной мочи; немедленное появление вишнево-красного окрашивания верхнего слоя раствора, распространяющегося на весь раствор при кратковременном взбалтывании, специфично при большой концентрации порфобилиногена (ПБГ); ложноположительные результаты в присутствии уробилиногена не встречаются. Реактив Геша стабилен в течение 9 мес.

Новые упрощенные методы исследования порфиринов (прежде всего ПРОТО) в крови должны помочь в клинической диагностике протопорфирии и, возможно, других типов порфирий, связанных с фоточувствительным дерматитом.

Лечение. Нарушения водного и электролитного равновесия обычно не выявляются при легких приступах заболевания, но их возможность необходимо предусматривать и учитывать при ле-

чении больных. При выраженных нарушениях ограничение потребления воды и тщательное возмещение потерь натрия может привести к отчетливому улучшению состояния. Необходимо исследовать газы крови. У больных, находящихся в состоянии угнетения при параличе дыхания, может быть нарушена вентиляция дыхания, что требует проведения сердечно-легочной поддерживающей терапии. Инфузия гемина [гемин для инъекций (Panhematin) выпускается в Abbott Laboratories] в целях подавления АЛК-синтетазы приводит к выраженному улучшению состояния и может оказаться жизненно необходимой при остром приступе. Этот препарат ограниченно доступен и обычно резервируется для больных с тяжелыми приступами заболевания, при которых инфузия глюкозы оказывается неэффективной.

В связи с тем что многие химические вещества способны индуцировать порфирию, лекарственные препараты следует подбирать с особой осторожностью. Боль и возбудение можно купировать морфином и хлоралгидратом. В некоторых случаях эффективны кортизон и аминазин, хотя в определенных ситуациях они могут быть неэффективными, а иногда и ухудшают состояние больного. Необходимо максимально быстро восстановить адекватное поступление калорий и азотсодержащих продуктов.

Успешное длительное лечение предусматривает профилактику инфекций, отказ больного от употребления алкоголя и лекарственных средств, перечисленных в табл. 7-13. Адекватная в отношении калорийности и количества белка диета, богатая углеводами и обезжиренная оказывает положительное действие. Многие больные опасаются приступов колики и придерживаются своих пищевых привычек. Иногда у женщин приступы отчетливо связаны с менструальным циклом; некоторые из них для лечения пользовались подавляющими овуляцию препаратами, андрогенами и даже прибегали к помощи эфореэктомии, что сопровождалось эффектом. Пероральные контрацептивы в минимально эффективной дозе в некоторых случаях при острой интермиттирующей порфирии оказывали положительное действие. Они противопоказаны, однако, если у кого-то из членов семьи есть кожная симптоматика. Новый подход к лечению, заключающийся в назначении длительно действующих агонистов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона, может быть полезным при предупреждении циклических атак ОИП, связанных с менструальным циклом. При латентно текущих или проявляющихся определенными симптомами формах печеночной порфирии больным рекомендуется носить специальные («Medic Alert») браслеты, по которым при необходимости можно понять, что больному требуется медицинская помощь. Изменения на коже регрессируют, если больной старается меньше находиться на солнце. При недостаточности этих мероприятий показано смазывать кожу вазелиновым маслом. Оно предохраняет кожу от воздействия солнечных лучей, близких к ультрафиолетовой части спектра; обычные коммерческие солнцезащитные кремы неэффективны.

У детей, матери которых страдают печеночной порфирией, может быть увеличена экскреция пиррола в неонатальном периоде; эта пассивная порфирия не сопровождается клиническими симптомами. В дальнейшем экскреция пирролов у них нормализуется.

### **Приобретенная печеночная порфирия**

Приобретенные формы печеночной порфирии клинически неотличимы от наследственных форм с кожными проявлениями (см. табл. 7-12). Симптоматика со стороны внутренних органов минимальна или отсутствует, а кожные проявления обычно менее выражены при приобретенных формах заболевания и часто ограничиваются гиперпигментацией и гипертрихозом. Приобретенная порфирия может иногда осложнять хронический алкоголизм, цирроз и опухоли печени, болезнь Ходжкина, диссеминированную красную волчанку, лейкоз. Красного цвета моча, что обусловлено присутствием УРО, служит основным симптомом.

### **Варианты генетической порфирии**

Врожденная эритропоэтическая порфирия — одно из наиболее редких врожденных нарушений метаболизма. Увеличенное количество УРО I выявляют в костном мозге, эритроцитах, периферической крови, плазме, моче и кале. В меньшей степени в экскретах присутствует КОПРО I. Экскреция других пирролов не нарушена. Накопление УРО I в тканях (включая зубы) и связанная с этим гемолитическая анемия ответственные за все клинические проявления заболевания. Фотодерматит при этом заболевании протекает тяжело. Спленомегалия связана с гемолитической анемией; эффект при этом может оказать спленэктомия. С момента рождения или вскоре после него у ребенка моча приобретает красный цвет, иногда он обусловлен воздействием солнечных лучей. В дальнейшем этот симптом сохраняется в течение всей жизни больного.

Протопорфирия начинается в детском возрасте и продолжается в течение всей последующей жизни. К ее симптомам относятся боль, чувство жара, после воздействия солнечного света на коже появляются уртикарии, исчезающие без следа, или эритема и отек с последующими экзематозными изменениями. Последние чаще всего протекают хронически и оставляют после себя рубцы. В этом случае у больного ногти становятся тусклыми, мутными, без ногтевых лунок. В эритроцитах всегда обнаруживается увеличение количества ПРОТО 9, обычно то же самое выявляется и в фекалиях.

Несмотря на то что симптомы в большей части связаны с фотосенсибилизацией, основным прогностическим критерием служит медленно прогрессирующая печеночная патология вплоть до развития цирроза и печеночной недостаточности. Следует предотвратить дефицит железа и другие состояния, которые могут стимулировать эритропоэз, необходимо поддерживать адекватное питание, исследовать в динамике функции печени, исключить ле-

чение гепатотоксическими препаратами. Больной не должен подвергаться воздействию солнечных лучей. Устойчивость к ним повышается при длительном лечении очищенным  $\beta$ -каротином, не вызывающим побочных эффектов, кроме умеренной каротинемии. Он менее эффективен при других формах порфирии (ВЭП, РСТ7).

При печеночных порфириях висцеральные, неврологические и кожные проявления и тип экскреции порфиринов обычно постоянны в пределах одной родословной. Однако семьи существенно отличаются одна от другой. Черты, присущие четырем типичным вариантам, представлены в табл. 7-12. Из них наиболее распространены острая интермиттирующая и разноцветная порфирии. В семьях, члены которых страдают острой интермиттирующей порфирией (шведский тип), симптоматика чаще всего обусловлена вовлечением в процесс внутренних органов и нервной системы, особенно она выражена у женщин детородного возраста. В этих случаях острые приступы часто начинаются без явных провоцирующих воздействий. Приступ редко наступает в период до пубертатного возраста. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

При разноцветной порфирии (южноафриканский тип) симптомы чаще всего появляются в возрастном интервале между пубертатным периодом и 5-м 10-летием жизни. Повреждения кожи чаще бывают у мужчин, а острые висцеральные приступы — у женщин. Барбитураты нередко провоцируют эти приступы. Тип наследования аутосомно-доминантный; у 50% взрослых членов семей постоянно повышена экскреция порфиринов с фекалиями независимо от симптомов.

Наследственная копропорфирия передается по аутосомно-доминантному типу. Клинически она напоминает острую интермиттирующую порфирию, за исключением того, что симптомы могут появляться в детском возрасте. Дети иногда бывают нервными и страдают другими нарушениями психики, приступами болей в животе или без них. Уникальным биохимическим признаком заболевания служит повышенная экскреция с калом КОПРО III. В моче его уровень может быть повышен или находится в пределах нормы. В большинстве случаев приступы болей провоцируются барбитуратами и, возможно, другими противосудорожными препаратами и транквилизаторами; во время приступов повышается экскреция с мочой АЛК, ПБГ и КОПРО III, что связано со снижением активности копропорфириногенаксидазы. О фоточувствительности сообщалось только в одном случае из 30.

Позднюю кожную порфирию можно разделить на 3 группы: 1) спорадические случаи заболевания; 2) заболевание с признаками аутосомно-доминантного типа наследования; 3) заболевание, связанное с воздействием галогенизированных ароматических углеводородов. При семейных случаях болезни дефект связан с частичной недостаточностью уропорфириногендекарбок-

силы печени, эритроцитов и, возможно, других тканей. Заболевание может клинически проявиться в детском возрасте. При возможности больным производят флеботомию с целью уменьшения избытка железа в печени. Это — стандартная лечебная процедура при этой форме порфирии, индуцирующая ремиссию у многих больных. Они должны отказаться от приема алкоголя. Вредные факторы окружающей среды следует идентифицировать и удалять при химической индуцированном заболевании.

Недавно было сообщено о двух мальчиках подросткового возраста из разных семей, у которых были выявлены симптомы ОИП и практически полностью отсутствовала активность ПБГ-синтетазы в эритроцитах. При обследовании членов их семей был обнаружен частичный дефицит этого фермента, что предполагает аутосомно-рецессивный тип наследования. В отличие от отравлений свинцом активность ПБГ-синтетазы при ОИП не восстанавливается *in vitro* сульфгидрильными реагентами.

### НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МЕТГЕМОГЛОБИНИИ

Железо, входящее в состав как оксигенированного, так и неоксигенированного гемоглобина, в норме находится в двухвалентном состоянии, что необходимо для транспорта кислорода. Окисление железа гемоглобина до трехвалентного приводит к образованию метгемоглобина, который не функционирует и придает крови цвет шоколада; при достаточной концентрации он вызывает цианоз. В крови здоровых лиц определяется метгемоглобин, но внутриэритроцитарная метгемоглобинредуцирующая система поддерживает его концентрацию на уровне менее 2% от общего количества гемоглобина. В норме спектр поглощения метгемоглобина составляет 632 нм, и он исчезает после обработки крови цианидом. Это исследование специфично для определения метгемоглобина, образующегося под воздействием определенных химических веществ, таких как анилин, но возможны ложные результаты, если присутствуют пигменты типа гемоглобина М. Для идентификации последнего проводят электрофорез гемоглобина после окисления феррицианидом калия. Среди семейных метгемоглобинемий выявляются варианты как с рецессивным, так и с доминантным типом наследования, причем каждая форма характеризуется специфическим метаболическим нарушением.

**Наследственная метгемоглобинемия с дефицитом NAD·H цитохром-5-редуктазы.** В норме восстановление метгемоглобина в эритроцитах может быть опосредовано четырьмя факторами: аскорбиновой кислотой, восстановленным глутатионом, тетрагидроптерином и NAD·H цитохром-*b5*-редуктазой. Система, связанная с NAD·H цитохром-*b5*-редуктазой, наиболее активна.

При наследственной метгемоглобинемии с рецессивным типом наследования полностью отсутствует система, связанная с NAD·H цитохром-*b5*-редуктазой. Образующийся метгемоглобин по спектральным и химическим характеристикам близок к «нор-

мальному» метгемоглобину. Метиленовый синий оказывает терапевтическое действие, так как под влиянием глутатиона и NADФ·Н-диафоразы восстанавливается до лейкометиленового синего; при обратном превращении последний способен восстанавливать «нормальный» метгемоглобин в гемоглобин.

Клинически заболевание проявляется цианозом, интенсивность которого варьирует в зависимости от времени года и диеты. Время появления цианоза также варьирует: в некоторых случаях он выявляется уже у новорожденного, в других лишь в подростковом возрасте. Несмотря на то что до 50 % от общего циркулирующего гемоглобина может находиться в форме нефункционирующего метгемоглобина, сердечно-легочная дисфункция отсутствует без физической нагрузки. Примерно у 10 % этих больных этот фермент не определяется. При вовлечении в процесс головного мозга проявляются неврологическая патология, умственная отсталость и рано наступает смерть.

Ежедневный прием аскорбиновой кислоты (200—500 мг в несколько приемов) постепенно снижает количество метгемоглобина примерно до 10 % от его общего количества и уменьшает выраженность цианоза до тех пор, пока продолжается лечение. Постоянный прием больших доз аскорбиновой кислоты обуславливал гипероксалурию и образование почечных камней. После внутривенного введения метиленового синего (1—2 мг/кг) быстро снижается количество метгемоглобина и уменьшается цианоз. Этот эффект может быть закреплен ежедневным приемом препарата внутрь в дозе 3—5 мг/кг.

**Наследственная метгемоглобинемия, обусловленная аномальными метгемоглобинами (болезнь М-гемоглобина).** Доминантно наследуемые формы метгемоглобинемии собирательно называют болезнью М-гемоглобина. После окисления всех гемоглобиновых пигментов крови до метгемоглобина после добавления феррицианида калия аномальные пигменты типа М-метгемоглобина можно отделить от «нормального» метгемоглобина путем электрофореза в крахмальном геле. Некоторые пигменты М-гемоглобина замещаются аномальными аминокислотными остатками в глобиновых цепочках. В разных родословных прослеживаются различные варианты замены аминокислот. Эта ситуация сходна с таковой при других гемоглобинопатиях (гемоглобины S, C и др.). Аномальная аминокислота при каждом варианте гемоглобина М локализуется в той части аминокислотной цепочки глобина, которая находится в непосредственной близости к протетической гемовой группе, что может приводить к нарушению функциональных способностей гема. Таким образом, цианоз может быть связан с необычайной стабильностью метгемоглобиновых форм гемоглобина М. Эта гипотеза должна объяснить различную реакцию больных на лечение аскорбиновой кислотой и метиленовым синим, а также аномальные спектральные характеристики и различный ответ на обработку гемоглобиновых пигментов М цианидами. Среди раз-

личных видов гемоглобина М было выделено пять типов: НбМ<sub>В</sub> (аномальная  $\alpha$ -цепь), НбМ<sub>S</sub> (аномальная  $\beta$ -цепь), НбМ<sub>М-1</sub> (аномальная  $\beta$ -цепь), НбМ<sub>М-2</sub> и НбМ<sub>1</sub> (аномальная  $\alpha$ -цепь). Клиническая форма, ранее называемая врожденной сульфгемоглобинемией, может быть одной из групп болезни гемоглобина М.

Клинически метгемоглобинемию типа гемоглобина М следует заподозрить, если результаты семейного обследования предполагают аутосомно-доминантный тип наследования, а при исследовании крови больных с цианозом спектр поглощения не находится в диапазоне 632 нм, что характерно для «нормального» метгемоглобина. У больного он может реагировать или не реагировать с цианидом с образованием нормального цианометгемоглобина с обычной кривой поглощения. Эти данные варьируют у больных с разными родословными. При этой группе заболеваний количество метгемоглобина не превышает 25 % от общего количества гемоглобина; цианоз, хотя и персистирует с самого раннего возраста, не сопровождается утратой функциональных особенностей. Возможна компенсаторная полицитемия. Больные при некоторых вариантах заболевания могут не реагировать на лечение аскорбиновой кислотой или метиленовым синим (гемоглобины М<sub>В</sub> и М<sub>М-1</sub>). К счастью, борьба с цианозом не имеет особого значения при болезни гемоглобина М.

### ГЕМОХРОМАТОЗ

Термин «гемохроматоз» относится к заболеванию, при котором нарушены структура и функция органов (прежде всего печени, поджелудочной железы, сердца, гонад, кожи и суставов) вследствие избыточного накопления в паренхиматозных клетках железа, главным образом в форме гемосидерина. Идиопатический гемохроматоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу, при этом полностью клиническая картина заболевания обычно развертывается у мужчин зрелого возраста. Причина, лежащая в основе метаболического дефекта, не установлена. У нелеченых больных появляется характерная триада: цирроз печени, бронховая пигментация кожи и сахарный диабет. Установлению диагноза помогают обнаружение массивного отложения железа преимущественно в паренхиматозных, а не в ретикулоэндотелиальных, клетках на фоне повышенного уровня железа, в сыворотке, снижение латентной железосвязывающей способности, повышение уровня в сыворотке ферритина и данные пункционной биопсии печени. Всем сиблингам больных детей целесообразно провести типирование по системе HLA и исследование крови для выявления гетерозигот и гомозигот в латентной стадии, так как при раннем выявлении заболевания прогноз более благоприятен. Больной должен отказаться от употребления алкоголя и избыточного приема продуктов, содержащих железо. Его избыточные отложения могут быть удалены при повторной флеботомии.

Во многих случаях хронически протекающие анемии, при которых требуются повторные гемотрансфузии, связывают с вторичным гемохроматозом. В этих случаях эффективно лечение хелатами (дефероксамин), которое осуществляют в совокупности с другими мерами, направленными на минимальное поступление в организм железа.

*Дж. Джулиан Чизольм (J. Julian Chisolm, Jr.)*

### Список литературы

- Anderson K. E., Spitz I. M., Sassa S. et al.* Prevention of cyclical attacks of acute intermittent porphyria with a long-acting agonist of luteinizing hormone-releasing hormone. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311: 643.
- Becker D. M., Kramer S.* The neurological manifestations of porphyria: A review. — *Medicine*, 1977, 56: 411.
- Bloomer J. R., Phillips M. J., Davidson D. L. et al.* Hepatic disease in erythropoietic protoporphyria. — *Am. J. Med.*, 1975, 58: 869.
- Bothwell T. H., Charlton R. W., Motulsky A. G.* Idiopathic hemochromatosis. — In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease/Eds. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson et al.* — 5th ed. — New York: McGraw-Hill, 1983.
- Brenner D. A., Bloomer J. R.* The enzymatic defect in variegate porphyria: Studies with human cultured skin fibroblasts. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302: 765.
- Dean G., Barnes H. D.* The inheritance of porphyria. — *Br. Med. J.*, 1955, 2: 89.
- Doss M., von Tiepermann R., Schneider J. et al.* New type of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation. — *Klin. Wochenschr.*, 1979, 57: 1123.
- Hellman E. S., Tschudy D. P., Barter F. C.* Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria. — *Am. J. Med.*, 1962, 32: 734.
- Kappas A., Sassa S., Anderson K. E.* The porphyrias. — In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease/Eds. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson et al.* — 5th ed. — New York: McGraw-Hill, 1983.
- Lamon J., With T. K., Redeker A. G.* The Hoesch test: Bedside screening for urinary porphobilinogen in patients with suspected porphyria. — *Clin. Chem.*, 1974, 20: 1438.
- Lamon J. M., Frykholm B. C., Hess R. A. et al.* Hematin therapy for acute porphyria. — *Medicine*, 1979, 58: 252.
- Mathews-Roth M. M., Pathak M. A., Fitzpatrick T. B. et al.* Beta carotene therapy for erythropoietic protoporphyria and other photosensitivity diseases. — *Arch. Dermatol.*, 1977, 133: 1229.
- Runge W., Watson C. J.* Experimental production of skin lesions in human cutaneous porphyria. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962, 109: 809.
- Sassa S., Solish G., Levere R. D. et al.* Studies in porphyria. IV. Expression of the gene defect of acute intermittent porphyria in cultured human skin fibroblasts and amniotic cells: Prenatal diagnosis of the porphyric trait. — *J. Exp. Med.*, 1975, 142: 722.
- Schwartz J. M., Reiss A. L., Jaffe E. R.* Hereditary methemoglobinemia with deficiency of NADH cytochrome b5 reductase. — In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease/Eds. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson et al.* — 5th ed. — New York: McGraw-Hill, 1983.
- Stein J. A., Tschudy D. P.* Acute intermittent porphyria: A clinical and biochemical study of 46 patients. — *Medicine*, 1970, 49: 1.
- Welland F. H., Hellman E. S., Collins A. et al.* Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. I. The effect of diet. II. The effect of ethinyl estradiol. — *Metabolism*, 1964, 3: 232.
- Winslow R. M., Anderson W. F.* The hemoglobinopathies. — In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease/Eds. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson et al.* — 5th ed. — New York: McGraw-Hill, 1983.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Число выявленных врожденных нарушений обмена веществ постоянно увеличивается, что отчасти связано с клинической и биохимической идентификацией новых синдромов. Кроме того, многие заболевания, например фенилаланинемия и гликогенозы, которые ранее считали результатом дефекта одного фермента, но с широким спектром клинических проявлений, в настоящее время можно рассматривать самостоятельными клиническими единицами с различными ферментными нарушениями, чему способствуют биохимические методы исследования.

Выявление многих врожденных метаболических нарушений в раннем возрасте дает возможность начать лечение как плода, так и новорожденного или прервать беременность. В некоторых случаях проводятся широкомасштабные программы скрининга, направленные на выявление этих нарушений. При многих заболеваниях, особенно сопровождающихся умственной отсталостью (например, фенилкетонурия), прогноз благоприятнее при раннем их выявлении, эффективной диетотерапии. При других врожденных нарушениях обмена возможно лечение большими дозами витаминов, что курирует метаболический блок, когда мутантный фермент с трудом связывается с кофактором, образуемым из витамина, например при применении пиридоксина при одной из форм цистатионемии. Заместительная терапия ферментами сопровождается ограниченными успехом. При кистофиброзе внеклеточный фермент, необходимый для адекватного расщепления пищевых продуктов, может оказать благоприятное действие, хотя исходный дефект не устраняется. Сообщается о нескольких успешных попытках непосредственного введения очищенного фермента индивидам с дефицитом этого фермента. Есть основания предполагать, что по мере углубления знаний о генетических механизмах в дальнейшем станет возможным менять генетическую конституцию индивида и уменьшать выраженность клинических проявлений при некоторых врожденных нарушениях обмена веществ.

*Виктор Г. Ауэрбах*  
(*Victor H. Auerbach*)

### Список литературы

- Bergsma D.* (ed.) Birth Defects; Atlas and Compendium. — Baltimore; Williams and Wilkins, 1973.
- Bondy P. K., Rosenberg L. E.* Metabolic Control and Disease. — 8th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Callahan J. W., Lowden J. A.* (eds.) Lysosomes and Lysosomal Storage Disease. — New York: Raven Press, 1981.
- Hers H. G., van Hoof F.* (eds.) Lysosomes and Storage Disease. — New York: Academic Press, 1973.
- McKusick V. A.* Mendelian Inheritance in Man. — 6th ed. — Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press, 1983.
- Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S.* et al, (eds.) The Metabolic Basis of Inherited Disease. — 5th ed. — New York: McGraw-Hill, 1983.
- Stryer L.* Biochemistry. — 2nd ed. — San Francisco: WA Freeman, 1981.

Периодом новорожденности принято считать первые 4 нед жизни ребенка. Следует учитывать, что этот период по существу продолжение жизни плода, в течение которой на его рост и развитие воздействуют генетические, а также внутри- и внеутробные факторы. Так, например, токсикоз беременности может быть причиной замедления скорости роста плода и развития гипогликемии у новорожденного. Низкий экономический уровень семьи также нередко представляет собой фактор, обуславливающий низкую массу тела у новорожденного (преждевременные роды), что в свою очередь обуславливает более высокий уровень заболеваемости и смертности не только в неонатальном периоде, но и в последующие периоды жизни ребенка. Действие социально-экономических факторов проявляется, например, и в том, что детская смертность в США среди цветного населения значительно выше, чем среди представителей европеоидной популяции (рис. 8-1). Несомненно, что такие социальные причины, как нежелание многих врачей в США и членов их семей жить и работать в районах, в которых обитают беднейшие слои населения, сопряжены с тем, что медицинская помощь не всегда доступна остро нуждающимся в ней. Более того, нельзя не учитывать, что высокий уровень детской заболеваемости и смертности часто связан с отсутствием у представителей беднейших слоев населения элементарного навыка пользоваться даже доступными медицинскими средствами дородовой и общей профилактики вследствие несовершенной организации санитарного просвещения населения. Кроме того, повышение уровня перинатальной смертности и заболеваемости может быть связано с социальными факторами, а также с традициями, в соответствии с которыми женщина использует лекарственные средства, которые могут нанести вред плоду.

Уровень неонатальной смертности значительно снизился (см. рис. 8-1). Он наиболее высок в первые 24 ч, когда умирают почти 40 % детей. Дальнейшее снижение уровня детской смертности и заболеваемости в большой степени зависит от профилактики, дородовой диагностики и своевременного лечения заболеваний, обусловленных действием разных факторов во время беременности и родов (табл. 8-1). Такие заболевания необходимо отличать от обусловленных постнатальными факторами. Термин «перинатальная смертность»

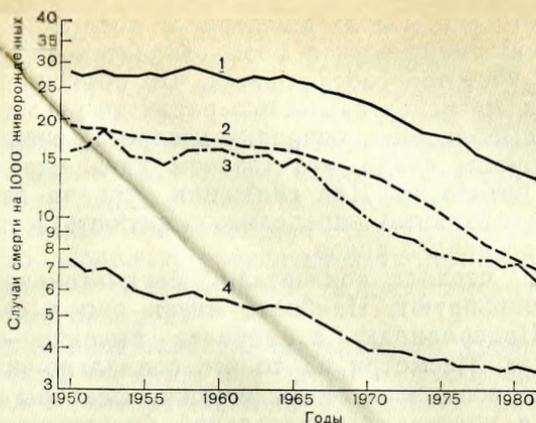


Рис. 8-1. Уровень смертности детей европеоидной и негроидной популяций в неонатальный и постнатальный периоды (США, 1950—1980). 1 — новорожденные негроидной популяции; 2 — новорожденные европеоидной популяции; 3 — дети негроидной популяции в постнатальном периоде; 4 — дети европеоидной популяции в постнатальном периоде (по: Kleinman J. Bethesda M. D. August, 1984, в модификации).

обозначает смертность плодов и новорожденных, вызванную разными факторами, действовавшими в течение беременности и в период родов. Она чаще всего определяется как смерть плода и новорожденного в период с 20-й недели внутриутробного развития до 28-го дня после рождения. Иногда статистика перинатальной смертности определяется более узкими рамками: так, например, в структуру перинатальной смертности могут не входить новорожденные с массой тела до 1000 г или новорожденные, гестационный возраст которых составляет менее 28 нед, а также дети, умершие через 7 дней после рождения.

Аntenатальная и неонатальная смертность составляют почти равные доли в структуре перинатальной смертности. В снижении уровня перинатальной смертности и заболеваемости оче-

Таблица 8-1. Основные причины смерти детей в период новорожденности

Причина	Процент от всех случаев смерти
Врожденные аномалии	15
Незрелость	13
Асфиксия в родах (неспецифическая)	12
Респираторный дистресс-синдром, или болезнь гиалиновых мембран	21
Респираторные инфекции	2
Другие инфекции	4
Осложнения беременности или родов	19
Другие	14

Из: Segel D. G., Stanley F. In: Fetal and Maternal Medicine/Eds. E. J. Quilligan, N. Ketchner. — New York: Wiley and Sons, 1980.

видна первостепенная роль акушера. В последнее время показатель детской смертности в родах значительно снизился по сравнению с частотой гибели плода, что объясняется широким контролем за жизнедеятельностью плода во время родов и более частым выполнением операции кесарева сечения при патологии со стороны плода, его тазовом предлежании и другой акушерской патологии. Для снижения уровня перинатальной смертности необходимо определять зрелость и жизнеспособность плода до начала родов.

В разных странах показатели перинатальной и детской смертности варьируют. Наиболее низки они в скандинавских странах и Нидерландах, а наиболее высокие — в развивающихся странах. Несмотря на то что социально-экономические, культурные и, возможно, географические факторы могут заметно влиять на уровень перинатальной смертности, результаты патоморфологических исследований причин смерти живорожденных детей свидетельствуют о том, что в дальнейшем при проведении профилактических здравоохранительных мероприятий он может снизиться. Число детей, родившихся с низкой массой тела, относится к основным факторам, определяющим уровень неонатальной смертности и смертности детей в возрасте до 1 года и значительно влияющим на показатели их заболеваемости. В США низкая масса тела при рождении не коррелирует со снижением уровня смертности; число новорожденных с низкой (2500 г или менее) и очень низкой (1500 г или менее) массой тела в этой стране превышает их число в десятке других развитых стран. Этот факт свидетельствует о необходимости создания программ профилактики.

Успешное и своевременное оказание высококвалифицированной медицинской помощи в перинатальном периоде обеспечивается не только высокими профессиональными качествами врачей, медицинских сестер и других медицинских работников, но и развитием системы медицинской помощи, координацией дородовой помощи беременным персоналом местных больниц, специальных программ помощи беременным и новорожденным высокого риска и консультационных пунктов. Региональные программы сокращения перинатальной смертности должны обеспечивать санитарное просвещение, медицинские консультации, доставку рожениц и новорожденных в соответствующие медицинские учреждения и включать в свой состав региональный центр с соответствующей материально-технической базой, оборудованием и медицинским персоналом, способным оказывать квалифицированную интенсивную помощь роженицам и новорожденным.

Уровень внутриутробной смертности плода и смертности новорожденных примерно одинаков в структуре перинатальной смертности. Основная роль в снижении уровня перинатальной смертности и заболеваемости принадлежит акушерам. В последнее время частота смерти плода снизилась в большей сте-

пени, чем новорожденного. Этот факт, по-видимому, отражает все увеличивающееся использование мониторинга за состоянием плода в процессе родов, а также более свободное применение кесарева сечения в случаях аномалий плода и других акушерских осложнений. Этот факт также создает необходимость в обеспечении условий для определения зрелости и функционального потенциала плода. С целью как можно более раннего выявления плода и новорожденного из групп наибольшего риска необходимо эффективное сотрудничество акушера и педиатра, что позволяет прогнозировать перинатальные осложнения и оперативно предпринимать профилактические и терапевтические мероприятия.

Не менее важной задачей, чем снижение уровня перинатальной смертности, является задача уменьшения частоты случаев инвалидизации новорожденного вследствие неблагоприятных воздействий на него до родов и во время них. Как смертность, так и серьезные осложнения со стороны нервной системы ребенка могут быть вызваны действием сходных неблагоприятных факторов. Именно поэтому различные здравоохранительные мероприятия и научные исследования, направленные на снижение уровня перинатальной смертности, относятся одновременно к мерам, способствующим уменьшению инвалидизации новорожденного. Так, например, снижение частоты случаев отставания умственного развития детей, во время родов подвергавшихся интенсивным реанимационным мероприятиям, зависит прежде всего от ранней диагностики асфиксии плода и соответствующего ведения родов. Однако при попытке уменьшить риск развития гипоксии головного мозга практически невозможно избежать поражения сетчатки и легких у детей в раннем неонатальном периоде, на которых действовали высокие концентрации кислорода.

### Список литературы

- Committee to Study the Prevention of Low Birthweight The Prevention of Low Birthweight Division of Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine, National Academy of Sciences. — Washington, DC: National Academy Press, 1985.*
- Koops B., Morgan L., Battaglia F.* Neonatal mortality risk in relation to birthweight and gestational age: update. — *J. Pediatr.*, 1982, 101: 969.
- Lee K. S., Paneth N., Gartner L. et al.* Neonatal mortality: An analysis of recent improvement in the United States. — *Am. J. Pub. Health.*, 1980, 70: 15.
- Shapiro S., McCormick M., Starfield B. et al.* Relevance of correlates of infant deaths for significant morbidity at 1 year of age. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 136: 363.
- Tudehope D. I., Sinclair J. C.* Birth weight, gestational age, and neonatal risk. — In: *Neonatal-Perinatal Medicine/Ed. R. E. Behrman* — St. Louis: C. V. Mosby, 1983.
- Wigglesworth J. S.* Monitoring perinatal mortality. — *Lancet*, 1980, 2: 684.

## НОВОРОЖДЕННЫЙ

Период новорожденности — это время, когда ребенок наиболее подвержен заболеваниям, у него завершаются физиологические процессы, связанные с адаптацией к новым условиям внешней среды. Этот период характеризуется наиболее высоким уровнем смертности и заболеваемости; в США более  $\frac{2}{3}$  случаев смерти детей в возрасте до 1 года приходится на период новорожденности. Смертность детей этого возраста очень велика и сравнима лишь со смертностью лиц в возрасте старше 70 лет.

Переход от внутриутробного развития к внеутробным условиям существования требует значительных изменений физиологических и биохимических параметров организма. Прекращение обменных процессов через плаценту вызывает необходимость активизации разных органов и систем: дыхания через легкие для обмена кислорода и углекислого газа, пищеварения для питания, почек для выведения шлаков и поддержания биохимического гомеостаза, печени для нейтрализации и выведения токсичных веществ, иммунной системы для защиты от инфекции. Сердечно-сосудистая и эндокринная системы также приспосабливаются к внеутробному функционированию организма. Разнообразная патология у новорожденных связана в первую очередь с нарушением биохимических и физиологических механизмов адаптации в результате преждевременных родов, анатомических пороков развития и неблагоприятного влияния окружающей среды, проявляющегося до наступления родов, во время и после них.

### АНАМНЕЗ В НЕОНАТОЛОГИИ

Анамнез новорожденного помогает: 1 — на ранних стадиях выявить заболевания, при которых летальный исход или серьезные аномалии можно предотвратить путем своевременного и эффективного лечения; 2 — предвидеть изменения, которые могут быть выявлены в последующие периоды жизни; 3 — раскрыть возможные причины, объясняющие любую патологию независимо от идентификации ее в настоящем или будущем. Следует подробно выявлять и фиксировать данные анамнеза каждого новорожденного, при этом особенно важно регистрировать схватки у беременной, течение родов, применение анестезии и состояние новорожденного сразу после родов.

### КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НОВОРОЖДЕННОГО

Многие аспекты физиологии и психического развития здорового новорожденного, с которыми следует ознакомиться перед прочтением настоящей главы, представлены в главе 2.

Первичный осмотр ребенка проводят непосредственно после

его рождения с целью выявления возможной патологии и основы для последующих медицинских наблюдений. В случае высокого риска его следует проводить в родильном зале и обращать особое внимание на врожденные аномалии и возможные патофизиологические процессы, которые могут возникнуть в процессе адаптации к внеутробной жизни сердечно-сосудистой, дыхательной и метаболической систем. В соответствии с требованиями последующий более детальный осмотр новорожденного следует провести в течение первых 24 ч его жизни. Осмотр новорожденных, у которых отсутствуют признаки патологии, осуществляется в присутствии матери. В это время врач должен обсудить с ней все, даже малозначительные особенности анатомии ребенка, так как в противном случае мать или родственники, обнаружив у него какой-либо дефект, могут ошибочно принять их за серьезную патологию. Необходимо учитывать, однако, что при неумелом проведении беседа может необоснованно встревожить родителей. Выписывать детей из родовспомогательных учреждений следует только после окончательного обследования, поскольку некоторые симптомы, в частности сердечные шумы, преходящи в раннем неонатальном периоде, а также потому, что в результате подобного обследования могут быть выявлены приобретенные постнатальные заболевания. У новорожденных при выписке регистрируют пульс, частоту дыхания, массу тела, рост, диаметр (окружность) головы и описывают видимые и пальпаторно определяемые дефекты.

Обследование новорожденного требует терпения, осторожности, мягкости в обращении и гибкости в применении методов осмотра. Например, если ребенок спокоен, расслаблен, то пальпацию живота или аускультацию сердца следует проводить перед другими, более беспокоящими, процедурами.

**Общий осмотр.** Физическая активность у новорожденного может отсутствовать во время обычного сна или снижаться при заболеваниях или под воздействием лекарственных средств; ребенок может лежать без движений, поскольку все его усилия сосредоточены на преодолении затруднений дыхания, или может, напротив, активно двигаться и издавать громкий крик. Следует регистрировать как активный, так и пассивный мышечный тонус и любую необычную позу новорожденного. Тремор и клонус в области голеностопных и челюстных суставов обычны для здорового новорожденного. Они типичны для активного состояния; в спокойном состоянии могут отмечаться конвульсивные подергивания. Степень упитанности новорожденного определяется массой его тела и ростом, а также множественными складками или эластичностью кожных покровов. Ошибочное впечатление упитанности иногда создается при отеках. В этом случае после надавливания в любом участке тела ребенка вдавление может остаться или не остаться, однако над фалангами пальцев рук и ног обычные складки отсутствуют, что свидетельствует об избытке жидкости. Отек век обычно

обусловлен раздражением их нитратом серебра. Общий отек может появиться у недоношенных детей, а также при дефиците белков при тяжелой гемолитической болезни (волянка плода), врожденном нефрозе, синдроме Гурлера и др. Местный отек свидетельствует о врожденных аномалиях лимфатической системы. У девочек отек, локализованный более чем на одной конечности, может свидетельствовать о синдроме Тернера.

**Состояние кожных покровов.** Дистония, замедление периферического кровообращения проявляются в покраснении и цианотическом оттенке кожи, вызванном закрытием голосовой щели, предшествующим громкому крику, или цианозом рук и ног при охлаждении. Пятнистый характер кожных покровов представляет собой признак общей нестабильности кровообращения; это может быть связано с серьезным заболеванием, но может быть обусловлено и преходящими колебаниями температуры кожных покровов. Необычная контрастирующая окраска тела (красная и бледно окрашенная половины), так называемый синдром арлекина, в большинстве случаев кратковременна, по-видимому, безвредна и пока не объяснена. При серьезных нарушениях кровообращения выраженный цианоз может быть замаскирован бледностью кожных покровов. С другой стороны, высокий уровень гемоглобина в крови в первые дни жизни в сочетании с тонкостью кожных покровов может произвести обманчивое впечатление цианоза даже в тех случаях, если насыщение артериальной крови кислородом остается в норме. Местный цианоз дифференцируется от подкожных кровоизлияний (экхимозы) по резкому побледнению участков кожи на полосе нажатия. С помощью нажатия можно выявить и желтуху, которую легко не заметить, если кожные покровы гиперемированы. Бледность кожных покровов служит признаком гипоксии, анемии, шока или отека. Раннее выявление анемии помогает своевременно диагностировать гемолитическую болезнь, разрыв печени, субдуральные кровоизлияния или фетоматеринскую и фето-фетальную трансфузии. В целом у переносимых детей кожные покровы выглядят бледнее, чем у доношенных и недоношенных.

Первородная смазка и обычные преходящие капиллярные гемангиомы, локализованные на веках и области шеи, описаны в соответствующей главе. Цианоз кожи (четко очерченные участки синюшного цвета) обычно в области над ягодицами, на спине или других участках тела встречаются более чем у 50 % детей негроидной расы и иногда у детей европеоидной расы. Они не имеют антропологического значения, несмотря на свое название — «монгольские пятна», и обычно исчезают в течение 1-го года жизни. На первородной смазке, коже и особенно пуповине могут встретиться желтовато-коричневого цвета пятна при попадании мекония в амниотическую жидкость до родов или во время них, обычно вследствие внутриутробной гипоксии плода. Кожа недоношенного новорожденного нежна, тонка и

отличается интенсивным красным цветом; у глубоко недоношенных она имеет студенистый, желатинозный вид. Мягкие пушковые волосы (лануго) чаще всего локализируются на голове и лбу недоношенных детей, иногда они покрывают и лицо. У доношенных детей лануго обычно отмирает и заменяется на более зрелые волосы. У глубоко недоношенных детей ногти представлены только их зачатками, у переношенных новорожденных они удлинены. У переношенных новорожденных кожа обычно шелушится и имеет вид пергамента (рис. 8-2); выраженное шелушение кожи представляет собой признак врожденного ихтиоза.

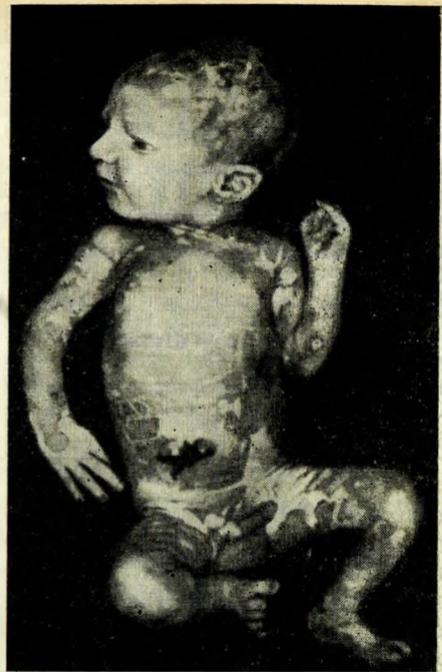


Рис. 8-2. Ребенок с синдромом дисфункции плаценты III степени. Тело увеличено в длину, кожа вялая, шелушащаяся, пергаментоподобная; ребенок выглядит возбужденным; кожа и ногти неравномерно окрашены [Clifford. *Advances in Pediatrics*. — Vol. 9. Chicado: Year Book Medical Publishers, Inc.].

У многих новорожденных в течение 1—3-го дня жизни развиваются мелкие, белого цвета, иногда везикулопустулезные, папулы на эритематозном основании. Эти доброкачественные, высыпания, так называемая токсическая эрите-

ма, обычно локализуется на лице, туловище и конечностях и исчезает, как правило, через неделю. Пустулярный меланоз, доброкачественное поражение, встречающееся главным образом у чернокожих новорожденных, проявляется с момента рождения в виде везикулопустулезной сыпи в области подбородка, шеи, спины, конечностей, а также на ладонных или подошвенных поверхностях и продолжается в течение 2—3 дней. Оба вида поражений необходимо отличать от более опасных везикулярных высыпаний, таких как простой герпес и стафилодермия.

**Голова** новорожденного может быть сплющена, особенно если это первый ребенок и в родах его голова длительно сдавливалась. Иногда теменные кости заходят за затылочные и лобные. При кесаревом сечении или тазовом предлежании плода голова новорожденного имеет округлую форму. Линии швов черепа, а также размеры переднего и заднего родничков следует опре-

делять пальпаторно. У новорожденных размеры родничков широко варьируют; если передний родничок небольшой, он увеличивается в течение первых месяцев жизни. Большие размеры и позднее закрытие родничков встречаются при некоторых заболеваниях (табл. 8-2). Размягчение участков костей

Таблица 8-2. Нарушения, связанные с большим размером переднего родничка

Ахондроплазия	Несовершенный остеогенез
Синдром Апера	Недоношенность
Гипотиреоз	Пикнодизостоз
Врожденные аномалии костей	Краснуха
Синдром Халлермана—Штрайффа	Синдром Расселла
Гидроцефалия	Трисомия 13, 18, 21
Гипофосфатазия	Рахит вследствие дефицита витамина D
Отставание внутриутробного развития	

свода черепа (краниотабес) обычно выявляется в теменных костях в области сагиттального шва и, как правило, не имеет последствий. Если оно не исчезает, следует искать причину патологии. Размягчение затылочных костей свидетельствует о неправильной кальцификации вследствие несовершенного остеогенеза, врожденных аномалий костей, кретинизма и иногда болезни Дауна. Трансиллюминация черепа в темной комнате, исследование с помощью ультразвука или компьютерной томографии помогают исключить гидроэнцефалию или выбухание мозговых тканей.

При общем осмотре лица новорожденного особое внимание следует обращать на такие особенности, как вертикальная кожная складка (эпикантус), широко посаженные глаза, низко расположенные ушные раковины, что часто связано с врожденными аномалиями. Лицо новорожденного может быть асимметрично в связи с особенностями положения плода в родах, параличом VII пары черепных нервов, недоразвитием мышц угла рта. Если нижняя челюсть плода находилась напротив его плеча или конечности, то она может быть значительно отклонена от средней линии. У недоношенных новорожденных форма черепа напоминает таковую при гидроцефалии, так как у них значительно преобладает интенсивность роста головного мозга над ростом других органов.

Глаза самопроизвольно открываются и закрываются при покачивании и наклонах ребенка, что служит проявлением лабиринтных и шейных рефлексов. При осмотре открывать глаза новорожденного таким образом значительно удобнее, чем приподнимать веки. Зрачки становятся одинаковыми по размеру через несколько недель после рождения. Кровоизлияния в склеру и сетчатку как таковые не представляют собой патологии. Зрачковые рефлексы появляются после 28-й недели беремен-

ности. Радужку необходимо исследовать с целью выявления коллобом и гиперхромии. Если диаметр роговицы у доношенного ребенка превышает 1 см, следует подозревать врожденную глаукому; в этом случае показана срочная консультация офтальмолога. Двусторонние красные рефлекс свидетельствуют об отсутствии катаракты или другой внутриглазной патологии.

Иногда выявляется деформация ушных раковин. Одно- и двусторонние папилломы, локализованные перед ушными раковинами, встречаются довольно часто. Папилломы на ножке перерастают в основания, что приводит к их сухой гангрене и отторжению. Барабанную перепонку осматривают через наружный слуховой канал с помощью отоскопа, она обычно тускло-серого цвета. **Носовые ходы** у ребенка могут быть закупорены скопившейся в них слизью. Иногда возможно преждевременное прорезывание зубов и появление дополнительных зубов в положении нижнего резца или другом неправильном положении. Эти зубы затем выпадают и на их месте появляются молочные. С другой стороны, зубы у новорожденных встречаются при синдроме Эллиса—Ван-Кревельда, Халлермана—Штрайффа и некоторых других синдромах. Однако преждевременное появление молочных зубов — явление достаточно редкое.

**Мягкое и твердое небо** необходимо осматривать для выявления скрытой расщелины или его арковидной конфигурации. На твердом небе по обеим сторонам от средней линии могут появляться временные скопления клеток эпителия, называемые жемчужинами Эпштейна. Сходная по виду ретенционная киста может быть локализована на деснах. Обычно эти образования исчезают спонтанно в течение нескольких недель после рождения. Обычно на 2-й или 3-й день жизни на передних небных дужках появляются белого или желтоватого цвета фолликулы или эритематозные язвы, обычно бесследно исчезающие на 2—4-й день. Слюноотделение для новорожденных не характерно.

**Язык** у них обычно большого размера, **уздечка** может быть короткой, что, однако, не означает необходимости ее подрезания. Иногда слизистая оболочка под языком образует значительную складку. **Щеки** обычно полные как снаружи, так и изнутри из-за скопления жира, образующего жировое тело щеки. Они исчезают с прекращением сосания, как и бугорок на верхней губе.

**Зев** новорожденного, трудно поддающийся осмотру из-за небной дуги, должен быть тем не менее тщательно осмотрен с целью выявления расщепления заднего неба или язычка. Размер миндалин невелик.

Для новорожденных типична короткая шея. Врожденные дефекты в ее области редки, среди них возможны зоб, кисты, гигрома, свищи и изменения грудиноключично-сосцевидной мышцы обычно вследствие родовой травмы. Избыточные кожные складки у девочек могут быть связаны с синдромом Тернера. Обе ключицы пальпируют с целью выявления их переломов.

Много данных о функции легких можно получить, наблюдая за дыханием новорожденного. Симптоматична варибельность частоты и ритма дыхания в зависимости от двигательной активности, состояния бодрствования или сна, крика или покоя. Вследствие лабильности дыхания его частоту следует определять в течение полной минуты у новорожденного, находящегося в состоянии покоя, предпочтительнее у спящего. В этом случае средняя частота дыхания у доношенного новорожденного в норме составляет 30—40 в 1 мин; у недоношенного новорожденного дыхание более частое и лабильное. Частота дыхания более 60 в 1 мин в период регулярного дыхания свидетельствует о сердечной и легочной недостаточности. У недоношенных детей в норме дыхание может быть типа Чейна—Стокса, т. е. периодическое дыхание с нерегулярными дыхательными движениями. В течение первых 24 ч жизни дыхание типа Чейна—Стокса бывает редко. Независимо от зрелости новорожденного удушье, сопровождающееся конвульсивными движениями мышц подбородка и рта, определенно указывает на серьезные повреждения дыхательного центра.

Тип дыхания у новорожденных почти полностью диафрагмальный, оно сопровождается втяжением податливых участков грудной клетки на вдохе и выпячиванием живота. Если при этом ребенок находится в состоянии покоя, расслаблен, у него нормальный цвет кожи, но такое «парадоксальное» движение грудной клетки еще не свидетельствует о недостаточной вентилизации легких. С другой стороны, форсированное дыхание свидетельствует о респираторном дистресс-синдроме, пневмонии, аномалиях или других механических повреждениях легких. Дыхание, сопровождающееся хрипами, или стонущее дыхание появляется при тяжелых его нарушениях.

Обычно у новорожденных дыхание бронховезикулярное. При подозрении на легочную патологию вследствие ослабления дыхания, хрипов или притупления перкуторного звука всегда следует проводить рентгенографию грудной клетки.

Определение границ сердца затруднено из-за индивидуальных различий размеров и формы грудной клетки у новорожденных. Следует определять местоположение сердца с целью выявления дэкстрокардии. Могут прослушиваться преходящие шумы, однако шумы, сопровождающие врожденный порок сердца, прослушиваются в более поздние периоды жизни. Степень надежности определения врожденного порока сердца на основании прослушиваемых у новорожденного шумов составляет всего 1:12. При подозрении на серьезное заболевание сердца рекомендуется провести эхокардио-, электрокардио- и рентгенографию. В норме у новорожденных пульс может варьировать от 90 ударов в 1 мин в состоянии сна до 180 в момент двигательной активности. Пароксизмальная тахикардия легче диагностируется с помощью электрокардиографии, чем при аускультации. У недоношенных новорожденных частота сердечных со-

кращений в состоянии покоя составляет обычно 140—150 в 1 мин. У них отмечается тенденция к развитию **синусовой брадикардии**. Пульс следует пальпировать на руках и ногах ребенка сразу после рождения и перед выпиской из стационара.

При диагностике заболеваний у новорожденных полезно измерять **артериальное давление**. Метод аускультации с успехом применяется при условии, если мембрана стетоскопа небольших размеров. Метод, основанный на эффекте Доплера, заключается в использовании трансформационного устройства на манжете, с помощью которого испускаются и принимаются ультразвуковые волны. При помощи этого метода регистрируют движения артериальной стенки и точнее определяют диастолическое и систолическое давление. **Пальпаторный метод** измерения давления заключается в том, что систолическое давление определяется при уменьшении давления в манжете. При методе покраснения, при котором манжета сдавливает ткани руки до побледнения ее дистальных отделов, регистрируют систолическое давление в момент покраснения руки ниже манжеты. Однако перечисленные методы отличаются тем недостатком, что при их использовании не регистрируется пульсовое давление и показатели систолического и диастолического давления определяются с той же точностью, что и при аускультации. Постоянное или периодическое измерение артериального давления (АД) у новорожденных при помощи катетера, вводимого в пупочную артерию, рекомендуется при подозрении на серьезную патологию и в палатах интенсивной терапии (рис. 8-3).

**Пальпаторное исследование брюшной полости.** Печень у новорожденных выступает из-под края реберной дуги не более чем на 2 см и обычно легко пальпируется. Реже удается пальпировать селезенку. Размеры и положение обеих почек устанавливаются методом глубокой пальпации при показаниях. Изучение патологических масс, обнаруженных при пальпации, проводят немедленно с помощью ультразвуковой диагностики. Из патологических масс чаще всего выявляют гидронефроз, дисплазию почек, их эмбриональные опухоли, кисты яичников, удвоение отдела кишечника. Вздутие живота свидетельствует об обструкции или перфорации кишечника чаще всего в результате непроходимости мекония, а в более поздний период — о непроходимости нижних отделов кишечника или перитоните. **Ладьевидная форма живота** у новорожденных возможна при диафрагмальной грыже. Содержание воздуха в желудочно-кишечном тракте у новорожденного значительно больше, чем в другие периоды жизни. Брюшная стенка, особенно у недоношенных детей, ослаблена. **Расхождение прямых мышц живота** и пупочная грыжа встречаются достаточно часто, особенно у детей негроидной расы.

**Половые органы и молочные железы** у новорожденных обычно реагируют на действие полученных трансплацентарно

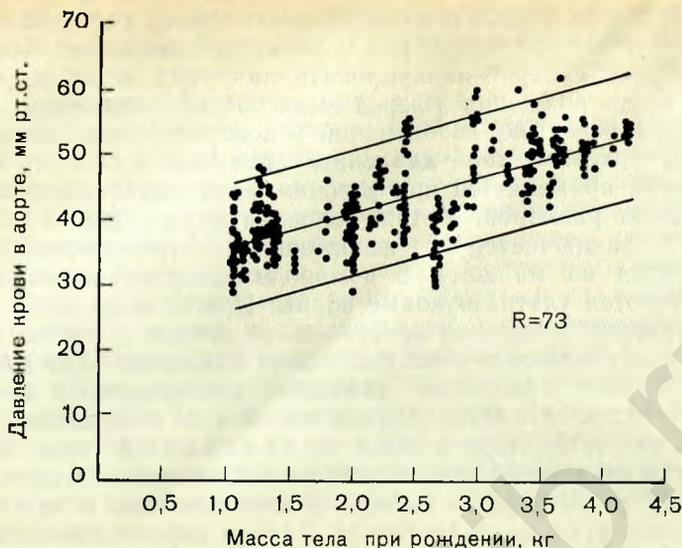


Рис. 8-3. Линейная регрессия и 95% предел достоверности, характеризующий средние показатели давления крови в аорте у детей через 2—12 ч после рождения [Kitterman J., Philbs R., Todey W. Pediatrics, 1969, 44, 959].

материнских гормонов. При этом у детей обоего пола молочные железы увеличиваются и начинают секретировать. У девочек могут быть слабо выражена гипертрофия наружных половых органов и незначительные негнойные выделения. Эти изменения преходящи и не требуют вмешательства. В норме у мальчиков мошонка относительно увеличена в размерах. Значительное увеличение ее может произойти в результате травмы, рождения плода в тазовом предлежании или при транзитной водянке яичек, которую дифференцируют от грыжи пальпаторно или с помощью трансиллюминации. Яички могут находиться в мошонке или в паховом канале. Иногда они не прощупываются до спонтанного опускания в мошонку в более поздний период детства. Пигментация мошонки обычна у детей негроидной расы еще до потемнения остальных участков тела.

Крайняя плотность новорожденных в норме плотная и спаяна, что не свидетельствует о необходимости ее иссечения. Выраженная гипо- или эписпадия служит признаком, на основании которого могут быть заподозрены аномалии половых хромосом или маскулинизация с гипертрофией клитора у девочек, как раннее проявление аденогенитального синдрома. Эрекция полового члена обычна и не свидетельствует о патологии. Мочеиспускание происходит во время родов или сразу после них, после чего оно может отсутствовать в течение некоторого времени; у 95 % новорожденных мочеиспускание наступает в течение 24 ч.

**Меконий** обычно выделяется в течение первых 12 ч после рождения; у 99 % доношенных и 95 % недоношенных новорожденных он выделяется в первые 48 ч жизни. Атрезия анального отверстия не всегда определяется визуально; она подтверждается введением ректальной трубки или V пальца руки врача в заднепроходное отверстие. Ямочка или избыточные складки обычно присутствуют по средней линии в крестцово-копчиковой области и могут быть спутаны с эпителиальным копчиковым ходом.

При осмотре **рук и ног** необходимо учитывать положение плода. Это имеет особенно большое значение при его тазовом предлежании. Подозрение на перелом или повреждение нерва в родах обычно подтверждается при наблюдении за двигательной активностью новорожденного. **Кисти и стопы** следует осматривать на предмет выявления поли- и синдактилии и патологических дерматоглифических признаков, таких как «обезьянья» линия.

У всех новорожденных необходимо определить функцию тазобедренных суставов для выявления врожденных вывихов.

**Неврологическое обследование** см. в соответствующем разделе.

## **УХОД ЗА НОВОРОЖДЕННЫМ**

Основные требования по уходу за новорожденным сводятся к следующему: оказание неотложной помощи в родах, контроль за установкой дыхания и последовательная помощь в адекватном вскармливании, поддержание нормальной температуры тела и предупреждение контакта с инфекцией. Эти требования должны выполняться в условиях, когда обеспечиваются не только медицинская помощь и распознавание патологии, но и минимальное по срокам отделение ребенка от матери. Уход за доношенными и недоношенными новорожденными различается лишь по степени значимости того или иного из перечисленных требований.

## **Помощь новорожденному в родильном зале**

Непосредственно после рождения ребенка из группы низкого риска следует опустить головой вниз для механического очищения ротовой, носовой полостей и полости глотки от жидкости, слизи, крови и амниотической жидкости или отсосать их резиновой грушей или мягким катетером. Удаление слизи с неба и из глотки марлевыми салфетками нецелесообразно, так как при этом могут быть нанесены повреждения (ссадины), могут развиться молочница, крыловидные афты новорожденных (афты Беднара) и реже одонтогенный остеомиелит и заглоточный абсцесс. Если состояние ребенка удовлетворительно, его можно передать матери, чтобы сразу же установилась ее связь с ре-

Т а б л и ц а 8-3. Клиническая оценка состояния новорожденного

Симптом	0	1	2
Частота сердцебиений	Отсутствует	Менее 100 в 1 мин	Более 100 в 1 мин
Дыхание	То же	Брадикардия, нерегулярное	В норме, громкий крик
Мышечный тонус	Слабый	Легкая степень сгибания конечностей	Активные движения
Рефлекторная реакция на введение катетера в носоглотку (после ее очистки)	Отсутствует	Гримаса	Кашель, чиханье
Цвет кожи	Бледность, синюшность (цианоз)	Розовый, синюшность рук и ног	Розовый

Примечание. Состояние ребенка оценивают через 60 с после рождения (независимо от рождения пуповины и плаценты) по пяти объективным признакам, приведенным в таблице, каждый из которых оценивают в 0, 1 или 2 балла. Общая оценка в 10 баллов служит показателем оптимального клинического состояния новорожденного [Argar V.: Current Anesth. Analg., 1953, 32:260].

бенком и у нее была возможность заботиться о нем. При любом подозрении на угнетение дыхания ребенку следует дать грелку и положить вниз головой. В целях диагностики и определения необходимости медицинской помощи состояние новорожденного оценивают по шкале Апгар (табл. 8-3) через 1 и 5 мин после рождения. Оценка через 1 мин после рождения помогает определить вероятность асфиксии и необходимость искусственной вентиляции легких; оценка через 5 мин наиболее надежно способствует определению вероятности выживания (рис. 8-4) или неврологических осложнений. При выпадении пуповины, запоздалых родах и признаках внутриутробной асфиксии требуется немедленная реанимация и последующее тщательное обследование. При родах с помощью кесарева сечения по невыясненным причинам в желудке новорожденного скапливается больше жидкости, чем при применении других методов родо-вспоможения. С целью предотвращения возможной аспирации содержимого желудка рекомендуется как можно раньше провести его опорожнение при помощи желудочного зонда особенно у детей, родившихся с малой массой тела. Скорость потери тепла у новорожденных в 4 раза превышает таковую у взрослого человека. В обычных условиях родильного зала (температура воздуха 20—25°C) сразу после рождения температуры кожи у ребенка снижается на 0,3°, а в прямой кишке примерно на 0,1°C в 1 мин. Кумулятивные теплотери составляют 2—3°C (температура в прямой кишке), что соответствует теплотере примерно 200 кал/кг. Потери тепла обусловлены кон-

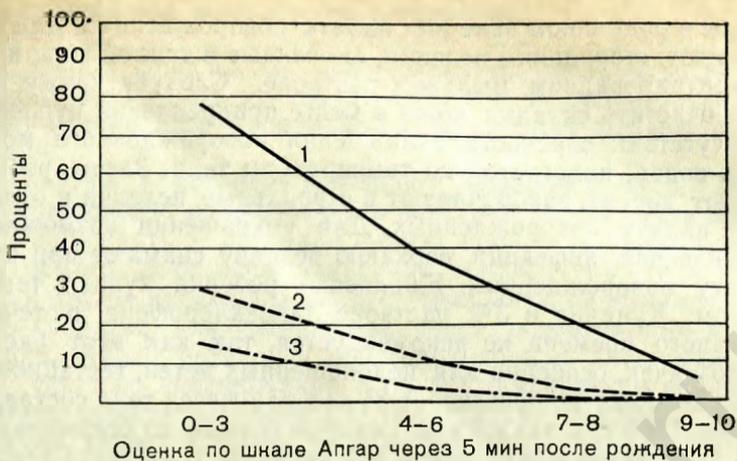


Рис. 8-4. Уровень смертности в первые 28 дней жизни детей с разными оценками по шкале Апгар через 5 мин после рождения по отношению к массе тела [Drage J. S., Berendes J. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1966, 13:635].

векцией тепловой энергии в более холодный окружающий воздух, кондукцией тепла на окружающие ребенка предметы, тепловым излучением от новорожденного на окружающие твердые предметы и испарением с поверхности влажной кожи и из легких (функция альвеолярной вентиляции).

У доношенных детей, подвергавшихся охлаждению после родов, могут развиваться метаболический ацидоз, относительная гипоксемия и гипогликемия, повысится выделение воды и электролитов почками в связи с попытками компенсировать потери тепла. Теплопродукция увеличивается за счет ускорения метаболизма и потребления кислорода и путем секреции большого количества норадреналина, что повышает несократительный термогенез за счет окисления жира, особенно бурого. Кроме того, может повыситься мышечная активность. При гипогликемии или гипоксии в условиях понижения температуры окружающей среды потребление кислорода не увеличивается, в результате внутренняя температура тела снижается. После рождения у многих детей отмечается незначительный метаболический ацидоз, корригируемый гипервентиляцией. У вялых новорожденных и подвергавшихся холодовым нагрузкам в родильном зале гипервентиляция затруднена. В связи с этим новорожденного следует обсушить и либо завернуть в пеленки, либо обогревать с помощью грелки или непосредственного контакта с телом матери. Поскольку реанимационные мероприятия трудно проводить, если ребенок завернут в пеленки или находится в закрытом кувете, используют теплоизлучатели.

#### **Профилактика инфицирования кожных покровов и пуповины.**

Для снижения возможности инфицирования кожи и пуповины вся поверхность тела новорожденного и пуповина должны быть

очищены в родильном зале или палате новорожденных, для чего используют стерильные пеленки, смоченные в теплой воде и/или неконцентрированном мыльном растворе. Следует также тщательно очистить складки кожи в месте прикрепления пуповины. При отсутствии опасности охлаждения новорожденного можно обмыть водой, подогретой до температуры тела. Затем ребенка обтирают досуха, заворачивают в стерильные пеленки и отправляют в палату новорожденных. Для уменьшения возможности проникновения инфекции верхнюю пеленку снимают при входе в палату новорожденных. Ежедневно ребенка купают тем же способом. Купание в 3% растворе гексахлорофена в течение длительного времени не рекомендуется, так как этот раствор нейротоксичен, особенно для недоношенных детей, гестационный возраст которых не превышает 35 нед или масса тела составляет не более 1200 г, а также для новорожденных со ссадинами на коже. Одноразовое купание в 3% растворе гексахлорофена через 2—4 ч после рождения значительно уменьшает скорость роста колоний золотистого стафилококка. При выделении патогенного стафилококка в палате новорожденных или очага кожной инфекции новорожденного периодически купают в этом растворе. Для мытья рук медицинского персонала применяют раствор с гексахлорофеном или другими подобными дезинфицирующими средствами. Рекомендуется тщательно мыть руки до локтя (в первом растворе в течение 2 мин и во втором в течение 15—30 с) медицинскому персоналу и посетителям палаты новорожденных. Менее продолжительная, но тщательная повторная обработка рук после контакта с новорожденными необходима для лиц, обслуживающих палату новорожденных. Первичная и ежедневная обработка остатка пуповины бактерицидным раствором красителей применяется с целью профилактики инфицирования вплоть до выписки ребенка из родильного дома.

**Другие необходимые мероприятия по уходу за новорожденным.** Всем новорожденным проводят профилактику гонобленнореи, для чего в глаза закапывают 1% раствор нитрата серебра, что представляет собой наиболее проверенный и надежный метод. Кроме того, можно использовать эритромициновые капли, особенно эффективные при конъюнктивите, вызванном хламидиями. Эту процедуру можно отложить только на короткий период после родов, необходимый для установления контакта матери с ребенком. После инстилляций капель раствор не следует вымывать из глаз.

Несмотря на то что кровоизлияния у новорожденных могут быть обусловлены другими причинами, нежели дефицит витамина К, внутримышечное введение его водного раствора в дозе 1 мг показано всем детям сразу же после рождения для коррекции коагулопатий, связанных с гиповитаминозом К. Однако введение больших количеств витамина К может вызвать развитие гипербилирубинемии и ядерной желтухи и потому нежелательно. Вводить витамин К роженице не рекомендуется.

## Уход за ребенком в палате новорожденных

Здоровых доношенных новорожденных после осмотра в родильном помещении переводят в палату новорожденных или в палату матери, если в родильном доме имеются соответствующие условия.

Кроватка, в которую помещают новорожденного, должна быть изготовлена из прозрачного пластика, чтобы иметь возможность наблюдать за ребенком и легко и часто ее мыть. Клинический осмотр, пеленание, измерение температуры тела, туалет кожи и другие процедуры следует проводить, не вынимая ребенка из кроватки, для уменьшения риска перекрестного инфицирования. Число пеленок и подстилок должно быть минимальным, так как поддержание в палате температуры около 24 °С помогает упростить пеленание. Температуру измеряют сначала в прямой кишке, а затем в подмышечной впадине. Интервал между измерениями зависит от конкретных обстоятельств, но не должен превышать 4 ч в течение первых 2—3 дней жизни и 8 ч впоследствии. В норме температура тела новорожденного в подмышечной впадине составляет 36—37 °С. Здорового доношенного новорожденного вполне достаточно взвесить сразу же после рождения, а затем — через день.

Первородная смазка исчезает спонтанно в течение первых 2—3 дней жизни. Поскольку она остается на пеленках, их набор следует менять ежедневно. Чистоту пеленок проверяют до кормления и после него, когда ребенок кричит, их сразу же меняют. Меконий или фекалии удаляют стерильной пеленкой, смоченной в стерильной воде. Крайнюю плоть у мальчиков не следует оттягивать.

## Контакт матери с ребенком

Нормальное развитие здорового новорожденного зависит отчасти и от установления его контакта с матерью. Эта интимная взаимосвязь в значительной степени облегчается за счет психологической поддержки со стороны отца, любящего ребенка, и членов семьи. Процесс установления взаимных контактов особенно важен, если любящая мать проявляет заботу о ребенке в течение периода новорожденности и в следующие периоды детства. Эта связь начинается еще до рождения ребенка: при планировании и подтверждении беременности и по мере того, как женщина осознает свой плод как индивид. После родов (если не было значительных задержек) первоначальный визуальный и физический контакт матери с ребенком вызывает разнообразные обоюдно вознаграждающие положительные эмоции. Обычно при контакте с ребенком мать нежно прикасается кончиками пальцев к его лицу и конечностям, обнимая и нежно поглаживая его руками. Прикосновение щеки матери к щеке ребенка

вызывает ответное движение к лицу матери и взгляд в глаза или движение к груди матери при прикосновении ребенка к соску, что значительно стимулирует секрецию пролактина. Если ребенок находится в состоянии бодрствования при первом контакте, то устанавливается прямой контакт (глаза в глаза), особенно важный при установлении эмоциональных связей, привязанности и любви к ребенку. Крик ребенка побуждает мать прикоснуться к нему, погладить и сказать что-либо мягким, спокойным голосом. Желательно, чтобы первый контакт с ребенком произошел уже в родильном зале и был продолжен в течение первых часов после рождения. В результате преждевременных родов, заболевания матери или ребенка, родовой травмы или неблагоприятных для развития ребенка условий в семье и проявления материнской заботы о нем контакт нарушается или его установление надолго затягивается. В связи с этим в родильных домах должна быть внедрена практика таких контактов и проведения дородовых бесед о их необходимости.

**Уход за ребенком и грудное вскармливание.** В соответствующих разделах обсуждаются кормление ребенка женским молоком и искусственными смесями. Установившаяся в родильных домах практика строгого соблюдения 4-часового интервала между кормлениями, прикладывания новорожденного только к одной груди, сокращения времени кормления до нескольких минут, обмывания сосков каким-либо раствором, но не водой, откладывания времени первого кормления и применения седативных препаратов сильного действия — все это затрудняет грудное вскармливание.

Применяемые в родильных домах методы, способствующие установлению грудного вскармливания, включают в себя контакт матери с ребенком непосредственно после родов, помещение матери и ребенка в одну палату, кормление в соответствии с потребностями новорожденного, участие мужа в дородовом обучении беременной приемам грудного вскармливания, помощь более опытных женщин молодой матери. Прикладывание ребенка к каждой груди по крайней мере на 5 мин позволяет новорожденному получить большую часть молока и способствует стимуляции молокопродукции. Однако продолжительность первого кормления может быть увеличена по желанию матери и состоянию ребенка. Если мать спокойна и обладает терпением и адекватной поддержкой дома и в родовспомогательном учреждении, она успешно сможет кормить ребенка грудью.

**Лекарственные средства и грудное вскармливание.** Лекарственные средства, употребляемые кормящей женщиной, могут влиять на продукцию и безопасность женского молока (табл. 8-4). Наиболее распространенные препараты, например гипотензивные, безопасны, однако следует учитывать любое средство, если его назначают кормящей женщине. Седативные средства могут вызвать соответствующий эффект и у ребенка. Если свежее женское молоко вводят через трубку или из бу-

Т а б л и ц а 8-4. Лекарственные средства при грудном вскармливании

Предположительно безопасные средства	Противопоказанные средства
Ацетаминофен Альдомет Ампициллин Противогистаминные <sup>1</sup> Ацетилсалициловая кислота Хлорпромазин (аминазин) <sup>1</sup> Кодеин <sup>1</sup> Дигоксин Дилантин Фуросемид Галоперидол <sup>1</sup> Гидралазин Индометацин Метадон <sup>1</sup> Фенобарбитал <sup>1</sup> Преднизолон Пропранолол (анаприлин) Пропилтиоурацил Теофиллин Варфарин	Антрахиноны (слабительные) Противоопухолевые препараты <sup>2</sup> Атропин Противозачаточные таблетки Бромокриптин <sup>2</sup> Бромиды Кальциферол Каскара Клемастин <sup>2</sup> Циметидин <sup>2</sup> Хлорамфеникол (левомицетин) <sup>2</sup> Дантрон Диэтилстильбэстрол <sup>2</sup> Дигидротакхистерол Препараты спорыньи <sup>2</sup> Эстрогены Этанол Соли золота <sup>2</sup> Иммуносупрессанты <sup>2</sup> Йодиды <sup>2</sup> Мепробамат <sup>2</sup> Метимазол <sup>2</sup> Метронидазол Наркотики Фениндион <sup>2</sup> Примидом Радиофармацевтические препараты <sup>2</sup> Резерпин Тетрациклин <sup>2</sup> Тиоурацил <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Возможен седативный эффект.

<sup>2</sup> Абсолютно противопоказан кормящей женщине.

тылочки, следует провести его бактериологическое исследование в течение 24 ч.

### Список литературы

- Gussler J. D., Briesemeister L. H. The insufficient milk syndrome: A biocultural explanation. — *Medical Anthropology*, 1980, 4(2).
- Klaus M. H., Kennell J. H. Care of the mother, father and infant. — In: *Neonatal-Perinatal Medicine*/Ed. R. E. Behrman — St. Louis: C. V. Mosby, 1983.
- Lawrence R. A. (ed.) Counseling the Mother on Breast-Feeding. Report of the Eleventh Ross Roundtable on Critical Approaches to Common Pediatric Problems. — Columbus, Ohio: Rose laboratories, 1980.

### ВЫСОКОГО РИСКА

Беременность, при которой существуют факторы, повышающие вероятность выкидыша, гибели плода, преждевременных родов, рождения ребенка с низкой массой тела, заболеваний

плода и новорожденного, врожденных пороков развития, отставания умственного развития и др., называют беременностью высокого риска (табл. 8-5). Некоторые из этих факторов, например прием женщиной в I триместре беременности тератогенных препаратов, связаны с риском, другие, например многоводие, настораживают врача в отношении риска. Беременность высокого риска определяется на основании анамнеза и встречается с частотой 10—20% по отношению ко всем беременным. Более половины всех случаев перинатальной смерти и заболеваемости связано с беременностью высокого риска. Несмотря на то что оценка риска в дородовом периоде важна для снижения уровня перинатальной смертности и заболеваемости, часто высокий риск появляется только во время родов. В связи с этим тщательное наблюдение именно в этот период имеет принципиальное значение.

Выявление беременных высокого риска важно не только потому, что представляет собой начальный этап профилактики, но и потому, что во многих случаях могут быть предприняты соответствующие лечебные мероприятия, способствующие снижению риска как для плода, так и для новорожденного, если врач заранее может проявить настороженность в отношении возможных затруднений. Уменьшение числа случаев рождения детей с низкой массой тела обусловлено своевременным оказанием качественной дородовой медицинской помощи беременным.

**Наследственные факторы.** Хромосомные аномалии, врожденные пороки и нарушение метаболизма, отставание умственного развития и даже любое семейное заболевание у кровных родственников значительно повышает риск того же заболевания у новорожденного. Необходимо выявить любое заболевание, которым страдают более одного кровного родственника, поскольку многие родители не осведомлены о названии или существовании генетически детерминированных заболеваний.

**Состояние здоровья матери.** Самые низкие показатели неонатальной смертности характерны для детей, родившихся от матерей в возрасте 20—30 лет. Беременность у несовершеннолетних и у женщин в возрасте старше 35 лет, особенно у первородящих, обуславливает повышенный риск отставания внутриутробного развития, дистресс-синдрома и внутриутробной гибели плода.

Болезни матери (табл. 8-6), многоплодная беременность, особенно однояйцовыми близнецами, и лечение некоторыми препаратами повышают риск для плода.

Многоводие и маловодие относятся к признакам беременности высокого риска. Несмотря на большую интенсивность оборота жидкости, в норме объем амниотической жидкости постепенно увеличивается примерно на 10 мл/сут, а начиная с 34-й недели беременности он медленно уменьшается. В норме объем амниотической жидкости значительно варьирует: к моменту родов он может колебаться в пределах 500—2000 мл. Многоводие — это состояние, при котором объем амниотической жидко-

**Т а б л и ц а 8-5. Неблагоприятные факторы, определяющие высокий риск при беременности**

**Демографические факторы**

Социально-экономические условия

Семейное положение: мать-одиночка

Возраст женщины

Беременность у женщины в возрасте до 16 лет

Первая беременность у женщины в возрасте 35 лет и старше

Беременность у женщины в возрасте старше 40 лет

Масса тела женщины до беременности менее 45 кг или более 90 кг

Рост менее 157 см

Недостаточность питания

Адинамия

**Акушерский и гинекологический анамнез**

Многоплодная беременность: шесть предыдущих беременностей закончились в срок до 20 нед

Дородовые кровотечения в срок после 12 нед

Преждевременные разрыв плодных оболочек, начало родовой деятельности и роды

Родовспоможение с помощью операции кесарева сечения или низкого или высокого наложения щипцов

Затяжные роды

У уже родившихся детей детский церебральный паралич, отставание умственного развития, родовая травма, нарушения функции ЦНС и врожденные пороки развития

Бесплодие, многократные аборты, гибель плода, рождение мертвого ребенка или смерть новорожденного

Рождение недоношенного (в срок менее 37 нед) или переношенного (в срок более 42 нед) ребенка

**Анамнез заболеваний беременной**

Гипертензия или заболевания почек, или то и другое

Сахарный диабет (явный или транзиторный)

Сердечно-сосудистые заболевания (ревматические, врожденные, вегетативно-сосудистые)

Заболевания легких, вызывающие развитие гипоксемии и гиперкапнии

Заболевания щитовидной и паращитовидных желез и эндокринопатии

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Неопластические процессы

Генетические аномалии

Коллагенозы

Эпилепсия

**Дополнительные факторы, осложняющие течение беременности и состояние здоровья беременной**

Токсикоз

Бессимптомная бактериурия

Анемия или гемоглобинопатия

Резус-сенсibilизация

Курение

Привыкание к лекарственным препаратам

Длительное употребление лекарственных и химических веществ

Многоплодная беременность

Краснуха или другие вирусные инфекции

Хирургическое вмешательство и анестезия

Аномалии плаценты и маточные кровотечения

Аномальное положение или предлежание плода, пороки развития плода, много- или маловодие

Аномалии развития плода и/или матки

Травма беременной

Эмоциональные нагрузки у беременной

Т а б л и ц а 8-6. Неинфекционные заболевания беременной и плод

Заболевание беременной	Состояние плода или новорожденного
Холестаз Врожденный порок сердца синего типа Сахарный диабет	Преждевременные роды Отставание внутриутробного развития Большая масса тела по отношению к гестационному возрасту, гипогликемия, гипокальциемия, незрелость
Эндемический зоб Болезнь Грейвса	Гипотиреоз новорожденного Транзиторный тиреотоксикоз новорожденного
Гиперпаратиреоз Гипертензия	Гипокальциемия Отставание внутриутробного развития, рождение мертвого ребенка
Гипопаратиреоз Идиопатическая тромбоцитопения	Гиперкальциемия Тромбоцитопения, геморрагический диатез
Иммунная нейтропения Злокачественная меланома Миастения gravis Дистрофическая миотония Ожирение	Нейтропения плода Метастазы в плаценту Транзиторная миастения новорожденных Дистрофическая миотония новорожденных Крупный для гестационного возраста плод, гипогликемия
Преэклампсия—эклампсия (токсикоз беременности) Фенилкетонурия	Отставание внутриутробного развития, мертворождение Микроцефалия, отставание психического развития
Заболевания почек	Отставание внутриутробного развития, выкидыш
Резус-иммунизация Рахит Серповидно-клеточная анемия Системная красная волчанка	Анемия плода, водянка Гипокальциемия, рахит Отставание внутриутробного развития Врожденные блокада сердца, переходящая сыпь, анемия, лейко- и тромбоцитопения, выпот в полость перикарда

сти превышает 2000 мл (к III триместру беременности), а маловодие — состояние, при котором он составляет менее 500 мл.

Остро наступающее многоводие встречается сравнительно редко и связано с преждевременными родами (до 28-й недели беременности). Хроническое многоводие достаточно часто встречается в III триместре беременности и диагностируется лишь при патологическом течении родов или большом объеме амниотической жидкости во время родов. Ультразвуковая диагностика эффективна для выявления многоводия до родов. Оно связано с диабетом у беременной (особенно острым, а не хроническим), врожденными пороками (табл. 8-7), эритробластозом плода и многоплодной беременностью (особенно однойяйцовыми близнецами). Для этих факторов характерен высокий уровень перинатальной смертности. Анэнцефалия и гидроцефалия часто сочетаются с врожденными дефектами; более 50% детей с анэнце-

Таблица 8-7. Пороки развития плода, связанные с многоводием или маловодием

Многоводие	Маловодие
<p>Анэнцефалия (примерно в 20% случаев)                      Менинго- и энцефалоцеле                      Атрезия пищевода или двенадцатиперстной кишки                      Синдром Клиппеля—Вейля                      Расщепление губы и неба                      Ахондроплазия                      Дефекты диафрагмы                      Аномалии легких                      Множественные пороки (за исключением ЦНС)                      Трисомия по 18-й или 21-й хромосоме                      Гидроцефалия                      Необструктивный гидронефроз</p>	<p>Недоразвитие почек                      Дисплазия мочеточников                      Атрезия мочеточника                      Гипоплазия легких                      Узловатый амнион</p>

фалией рождаются в результате беременностей, осложненных многоводием. Многоводие часто сочетается с атрезией верхних отделов кишечника, в которых заглоченная амниотическая жидкость реабсорбируется в кровь. Эритробластоз плода при многоводии обычно осложняется водянкой.

Аплазия или гипоплазия почек плода бывает обусловлена маловодием, развивающимся, по-видимому, из-за нарушения процесса формирования мочи. Маловодие любой этиологии, развившееся за несколько недель до родов, может стать причиной аномального развития конечностей плода. Оно может также приводить к гипоплазии легких с развитием дыхательной недостаточности и смерти в период новорожденности.

Если принять во внимание тот факт, что чаще погибают плоды с массой тела более 2500 г и что риск наступления смерти у новорожденного наиболее высок в течение первых 24 ч, то понятно, какую важную роль играют акушерские факторы. Непропорционально малый или большой размер матки относится к факторам высокого риска. Большой для предполагаемого срока беременности размер матки свидетельствует о многоплодии, многоводии или чрезмерно большом размере плода по отношению к его гестационному возрасту. Напротив, необычно малый размер матки свидетельствует об отставании развития плода. Разрыв плодных оболочек более чем за сутки до родов увеличивает риск внутриутробной инфекции плода. Застяжные и затрудненные роды повышают риск механических повреждений плода и его гипоксии. При неосложненных родах, продолжающихся менее 24 ч, риск смерти новорожденного составляет лишь 0,3%; он повышается почти в 6 раз при родах, продолжающихся более 24 ч, и в 20 раз (до 6%) при родах, продолжающихся бо-

лее 30 ч. Стремительные роды повышают риск асфиксии новорожденного и внутричерепного кровоизлияния. Отделение плаценты в любой момент до родов и аномальное прикрепление или сдавление пуповины увеличивают возможность повреждения головного мозга из-за аноксии плода. Коричневый цвет или мутность амниотической жидкости свидетельствует об отхождении мекония при аноксии плода.

Определенная опасность существует при любом методе родоразрешения, и ее значение зависит во многом от квалификации акушера, однако некоторые методы родовспоможения связаны с повышенным риском. Естественно, что риск возникает в результате не только применения того или иного метода, но и действия причин, повлекших за собой необходимость его применения. Смерть новорожденного, обусловленная ведением родов при ягодичном предлежании плода с помощью наложения щипцов, извлечения тазового конца и поворотом плода, чаще связана с внутричерепными травмами. При нормально текущих родах (головное предлежание) и кесаревом сечении смерть чаще наступает в результате аноксии.

После кесарева сечения у новорожденных появляются факторы риска, связанные с обстоятельством, по поводу которых была проведена операция, или длительным наркозом беременной. При нормальном течении беременности и удовлетворительном состоянии плода роды с помощью операции кесарева сечения представляют большую опасность, чем через родовые пути. Вопрос о наиболее безопасном для незрелого плода ведении родов, особенно при тазовом предлежании, сложен. При этом кесарево сечение может вызвать меньший риск по сравнению с родовым стрессом и возможными гипоксическими явлениями вследствие сокращений матки во время естественных родов. В небольшом проценте случаев в течение первых 1—2 дней после кесарева сечения могут наступить слабовыраженные дыхательные нарушения. Чаще всего развивается преходящее учащение дыхания, однако может развиться и болезнь гиалиновых мембран, особенно при сахарном диабете у матери и у детей, родившихся в состоянии асфиксии.

Анестезия и аналгезия оказывают вредное воздействие как на беременную, так и на плод. Незначительная гипоксия или гипотензия беременной может привести к острой гипоксии плода и шоку. Для того чтобы облегчить течение родов и при этом избежать вредного воздействия наркоза на плод, необходимо осторожное и умелое применение во время родов лекарственных средств. Однако даже при умелом проведении анестезии часто рождаются малоактивные дети с задержкой дыхания и крика в течение 1—2 мин и снижением активности в течение нескольких часов. Однако при неосторожном использовании методов анестезии и аналгезии или при их проведении на фоне таких факторов риска, как недоношенность, аноксия или травма, последствия могут быть самыми катастрофическими.

## Список литературы

- Barden T. P.* Premature labor. — In: Behrman's Neonatal-Perinatal Medicine/Eds. A. Fanaroff, R. Martin. — St. Louis: C. V. Mosby, 1983.
- Bargs V., Benacerraf B., Trigoletto F.* Second trimester oligohydramnios. A predictor of poor fetal outcome. — *Ob. Gyn.*, 1984, 64: 608.
- Berkowitz R.* High Risk Pregnancy — 1980. — *Clin. Perinatol.* 7: Entire issue, 1980.
- Bottoms S., Rosen M., Sokol R.* The increase in the cesarean section rate. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302: 559.
- Campbell S., Kurjak A.* Comparison between urinary estrogen assay and serial ultrasonic cephalometry in assessment of fetal growth retardation. — *Brit. Med. J.*, 1972, 4: 336.
- Cyr R. M., Ushor R. H., McLean F. H.* Changing patterns of birth asphyxia and trauma over 20 years. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 148: 490.
- Duchon M., Gyves M., Merkatz I.* Diabetes in pregnancy. — In: Behrman's Neonatal-Perinatal Medicine/Eds. A. Fanaroff, R. Martin. — St. Louis: CV Mosby, 1983.
- Mann L. I., Tejani N. A., Weiss R. R.* Antenatal diagnosis and management of the small-for-gestational age fetus. — *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 129: 995.
- Niswander K., Elbourne D., Redman C.* et al. Adverse outcome of pregnancy and the quality of obstetrical care. — *Lancet*, 1984, 2: 827.
- Queenan J.* Polyhydramnios and oligohydramnios. — In: Behrman's Neonatal-Perinatal Medicine/Eds. A. Fanaroff, R. Martin. — St. Louis: C.V. Mosby, 1983.
- Zuspan F. P.* Pregnancy-induced hypertension. — In: Neonatal-Perinatal Medicine/Eds. A. Fanaroff, R. Martin. — St. Louis: C.V. Mosby, 1983.

## плод

Период фетогенеза начинается с завершением органогенеза приблизительно с 12-й недели беременности. Однако генетические факторы и факторы окружающей среды могут влиять на эмбрион и плод в любое время их развития; фетальный геном сам по себе играет роль не только в развитии плода, но и в его жизнеспособности. Генетические мутации и факторы внешней среды могут влиять на селекцию и передачу генотипа ребенку.

Состояние здоровья мужчины, например, может повлиять на подвижность сперматозоидов и их способность проникать в яйцеклетку. Состояние здоровья и режим питания женщины могут влиять на процесс овуляции, жизнеспособность яйцеклетки и зиготы и адекватное формирование участка имплантации. При изнурительных заболеваниях и недоедании снижается способность к зачатию и деторождению и нарушается периодичность менструаций. Прием женщиной лекарственных средств, подверженность действию химических веществ, инфицирование и другие неблагоприятные воздействия на яйцеклетку и зародыш могут привести к нарушению роста плода и развитию врожденных пороков. Общее состояние здоровья, питание женщины и, возможно, ее эмоциональное состояние во время беременности также сказываются на развитии плода. У матерей, страдающих от недоедания, рождаются дети с меньшей массой тела и ростом. За-

болевание беременной может привести к внутриутробной гибели плода, выкидышу или преждевременным родам.

К основным задачам медицинской охраны плода (фетальная медицина) относятся: 1) оценка роста и созревания плода; 2) оценка его здоровья или патологии; 3) изучение влияния заболеваний беременной на развитие плода; 4) изучение влияния лекарственных средств, употребляемых беременной, на развитие плода; 5) выявление дефектов и заболеваний плода и его лечение. Накопление знаний в области физиологии плода позволит наметить практическое решение проблем, связанных с адаптацией новорожденного и особенно недоношенного ребенка. В главе 2 представлены некоторые аспекты роста и развития плода.

## **РОСТ И СОЗРЕВАНИЕ ПЛОДА**

Рост плода можно оценивать методом ультразвуковой диагностики уже на 12-й неделе, но реальная необходимость в этом чаще всего возникает между 18-й и 20-й неделями. Наиболее удобен метод периодического измерения бипариетального диаметра. Полезным может оказаться соотношение бипариетального размера головы плода и окружности живота беременной. Иногда показано измерение длины (бедренной кости) и общего внутриматочного объема. Следует определять также гестационный возраст плода по дню последней менструации. Были выявлены два признака отставания внутриутробного развития: постепенное в процессе развития плода отставание роста на две стандартные единицы от среднего значения для соответствующего гестационного возраста и нормальное развитие плода с последующим резким замедлением роста на более позднем этапе (рис. 8-5).

Зрелость плода обычно оценивают с помощью определения содержания сурфактанта в амниотической жидкости. С этой же целью можно определять степень кальцификации путем ультразвуковой диагностики, индекс зрелости плаценты, появление первых слышимых сердечных тонов плода (16—18 нед) и фиксировать его первые движения (18—20 нед).

## **ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛОДА**

Патологическое состояние плода обычно связано с аномалиями частоты или ритма сердечных сокращений, ацидозом, гипоксией вследствие гипертензии у беременной или аномалиями пуповины. Причины дородовой патологии включают в себя заболевания беременной, при которых нарушается транспорт кислорода к плоду (например, анемия, врожденный порок сердца синего типа), маточно-плацентарная недостаточность (например, гипертензия, преэклампсия, отделение плаценты) или заболевание плода (например, эритробластоз, неиммунологическая водянка).

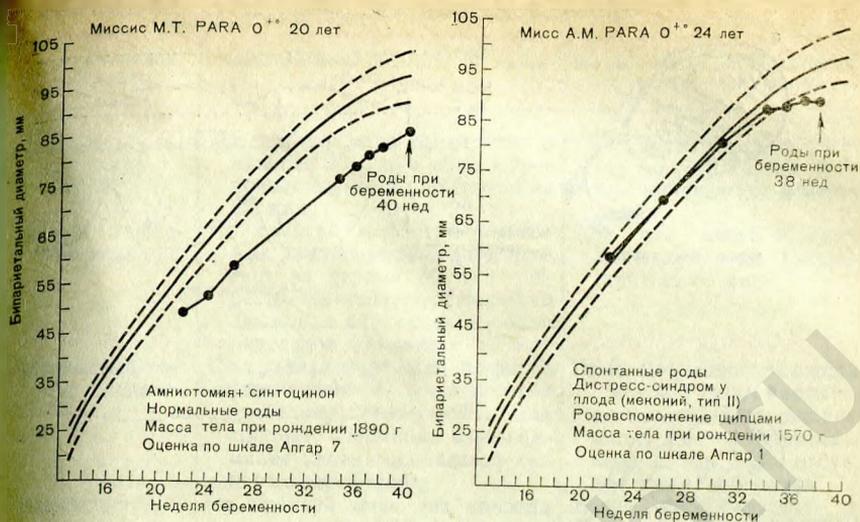


Рис. 8-5. Пример «низкопрофильного» отставания роста плода.

Течение беременности и роды были нормальными (а), ребенок закричал через 1 мин, гипогликемия не отмечалась; масса тела при рождении составляла ниже 5-го перцентиля по отношению к гестационному возрасту. При позднем отставании роста плода (б) в анамнезе беременной типичны преэклампсия, дистресс-синдром в процессе рождения ребенка, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар и гипогликемия в постнатальном периоде. Масса тела при рождении ниже 5-го перцентиля по отношению к гестационному возрасту (по: Campbell S. Clin. Obstet. Gynecol., 1974, 1:41).

Поскольку до родов невозможно непосредственно измерить у плода рН или парциальное давление, для оценки состояния плода пользуются непрямими тестами. Бесстрессовый тест позволяет фиксировать наличие и число движений плода, характер учащения сердцебиений, сопутствующих этим движениям, и изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Признаками удовлетворительного состояния плода служат его движения, ускорение сердечного ритма и вариабельность коротких промежутков между ударами. Окситоциновая проба заключается во внутриматочном введении беременной окситоцина с целью вызвать три сокращения матки в течение более 10 мин; если это приводит к трем поздним замедлениям ЧСС плода (см. далее), то считается, что состояние его под угрозой. Для оценки степени риска используют также биофизический профиль (табл. 8-8).

Патологическое состояние плода во время родов можно определить путем контроля за его ЧСС, внутриматочным давлением, а также рН крови, полученной из сосудов головы (рис. 8-6).

С целью выявления патологии сердца регистрируют сердечный ритм и проводят компьютерный анализ ЭКГ у плода. Датчики помещают на брюшную стенку беременной для

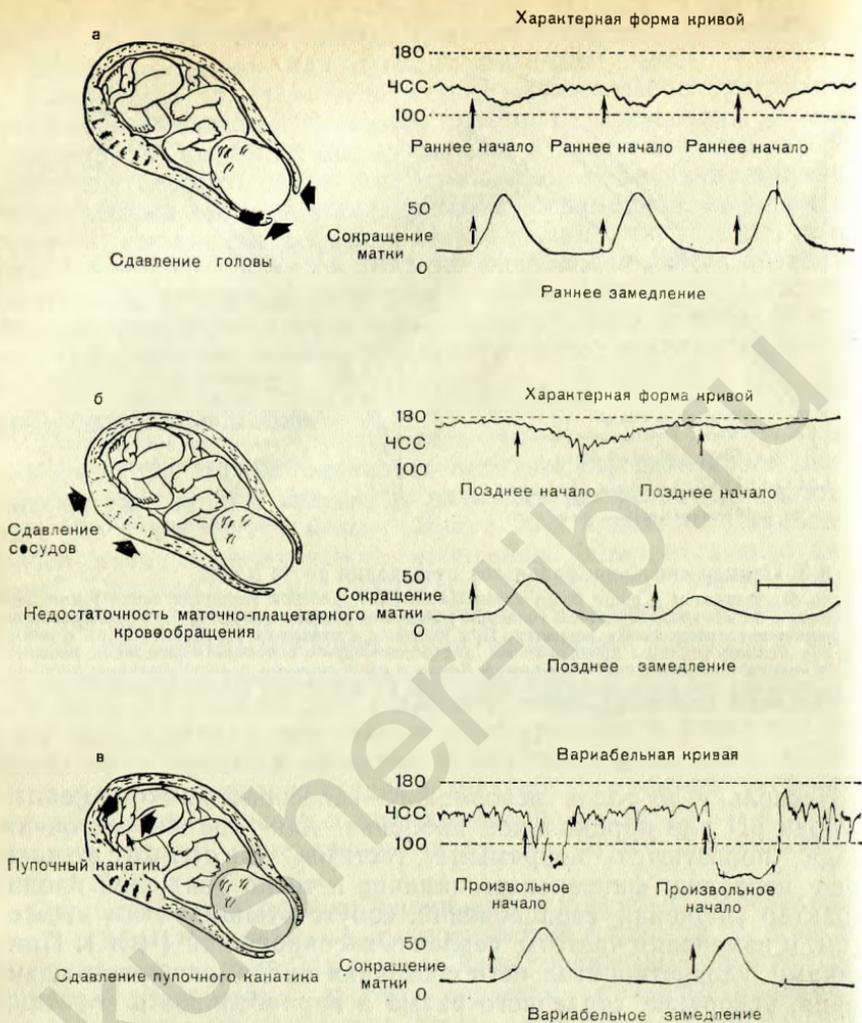


Рис. 8-6. Признаки периодических замедлений частоты сердечных сокращений (ЧСС) у плода.

а — раннее замедление, возникающее на высоте сокращений матки и обусловленное сдавлением головы плода; б — позднее замедление, обусловленное недостаточностью маточно-плацентарного кровообращения; в — переменные замедления, обусловленные сдавлением пуповины. Стрелками обозначены временные соотношения между началом ЧСС и началом сокращений [Нол Е. Н. An Atlas of Fetal Heart Rate Patterns. — New Haven, Conn. Hart Press Inc., 1968].

того, чтобы определять постоянные ультразвуковые волны, отраженные от сердца плода или от датчиков. Одновременно регистрируют сокращения матки с помощью специального катетера для измерения давления амниотической жидкости или гистерографа, помещенного на брюшной стенке беременной над маткой.

Некоторые из признаков сердечного ритма могут свидетель-

Таблица 8-8. Метод оценки биофизического профиля

Биофизический параметр	Биофизический профиль в норме (2 балла)	Неблагоприятный биофизический профиль (0 баллов)
Дыхательные движения плода	По крайней мере однократно в каждые 30 с при общей продолжительности наблюдения 30 мин	Отсутствуют или не регистрируются в период $\geq 30$ с при наблюдении в течение 30 мин
Явные движения тела	По крайней мере три отдельных движения тела (конечности) за период 30 мин (периоды активного длительного движения считаются за одно отдельное движение)	Два или менее отдельных движений тела (конечностей) за 30 мин
Мышечный тонус плода	По крайней мере одно активное разгибание с последующим сгибанием конечностей или корпуса; сжатие и разжимание кисти оценивается как нормальный тонус	Либо медленное разгибание с последующим частичным сгибанием, либо движение полностью выпрямленной конечности, либо отсутствие движений плода
Изменения ЧСС	По крайней мере два эпизода учащения $\geq 15$ в 1 мин продолжительностью не менее 15 с в связи с движениями плода за период в 30 мин	Менее двух учащений или учащение менее 15 в 1 мин за период 30 мин
Качественный объем амниотической жидкости	По крайней мере один карман размером в 1 см в двух перпендикулярных плоскостях	Либо отсутствие амниотической жидкости при погружении в тканевый карман, либо карман размером $< 1$ см в двух перпендикулярных плоскостях

Из: Manning F., Morrison I., Lange I. et al. Clin. Perinatol. 1982, 9:285.

ствовать о патологии плода. Основным называют сердечный ритм, определяемый между сокращениями матки, который в процессе внутриутробного развития постепенно замедляется со 155 ударов в 1 мин на ранних стадиях беременности до 135 ударов к моменту родов. Частота сердечных сокращений у плода к моменту родов в норме варьирует от 120 до 160 в 1 мин. Тахикардия (более 160 ударов в 1 мин) связана с ранней гипоксией плода, повышением температуры тела у беременной, гипертонией у нее, лечением бета-адреномиметиками или атропином, анемией плода и некоторыми видами аритмий у него. Последние обычно не свидетельствуют о врожденных пороках сердца, и, как правило, сердечный ритм нормализуется к моменту рождения. Брадикардия (менее 120 ударов в 1 мин) встречается при гипоксии плода, трансплацентарном введении анестетиков или бета-адреноблокаторов, а иногда блокада сердца связана с врожденным пороком сердца.

В норме основной сердечный ритм варьирует: большие (3—5 циклов в 1 мин) или короткие периоды между ударами. Эта вариабельность может уменьшаться или исчезать при гипоксии

плода или трансплацентарном введении атропина, скополамина, диазепама, дипразина, сульфата магния и большинства седативных и наркотических средств. Этому же способствуют незрелость плода и тахикардия.

Периодические учащения и замедления ЧСС плода в ответ на сокращения матки также поддаются регистрации (см. рис. 8-6). **Раннее замедление** (связанное со сдавлением головы) — это повторяющееся замедление, происходящее синхронно и пропорционально амплитуде соответствующего сокращения матки. **Вариабельное замедление** (связанное со сдавлением пупочного канатика) характеризуется вариабельной формой, началом и возвращением к основному сердечному ритму к концу сокращения матки. **Позднее замедление**, связанное с гипоксемией плода, многократно повторяется после завершения маточного сокращения пропорционально его амплитуде и продолжается во время интервала между сокращениями матки. Позднее замедление ритма обычно связано с гипотензией у беременной или повышенной сократимостью матки, но может быть реакцией на любое нарушение функции организма беременной, плаценты, пупочного канатика или функции организма плода, ограничивающей его эффективную оксигенацию. К ранним признакам патологии относятся незначительная выраженность позднего замедления ЧСС плода, отсутствие вариабельности основного сердечного ритма и его учащение.

Анализ крови, полученной из сосудов головы плода во время родов через слегка раскрытую шейку матки, помогает подтвердить патологию у плода, подозреваемую на основе нарушений сердечного ритма или присутствия мекония в амниотической жидкости. При серьезной патологии у плода правильное проведение этой процедуры дает возможность более обоснованно провести искусственное стимулирование родов и, таким образом, повысить шансы реанимационных мероприятий, уменьшить риск смерти и повысить жизнеспособность новорожденного. В других случаях, если при постоянной регистрации сердечного ритма подтверждается патология, но результаты исследования крови не указывают на риск, появляется возможность избежать необоснованного акушерского вмешательства.

У женщин, чувствующих себя удовлетворительно при проведении обезболивания, в период непосредственно перед родами обычно наступают незначительно выраженные газовый алкалоз, обусловленный гипервентиляцией, и метаболический ацидоз, обусловленный накоплением молочной кислоты к концу родов. Однако боль или стресс во время родов могут привести к значительной гипервентиляции и резкому снижению  $P_{CO_2}$  у беременной и плода, что может затушевывать ацидоз у плода. Показатели рН и  $P_{CO_2}$  в крови из сосудов головы соответствуют таковым в пуповинной крови и во многих случаях отражают картину кислотно-основного состояния. Показатель рН в норме снижается с 7,33 в начале родовой деятельности до 7,25 к началу вагиналь-

ных родов; дефицит оснований составляет 4—6 ммоль/л. Показатель буферного основания плазмы особенно полезен при оценке состояния плода, так как он связан с накоплением молочной кислоты и не подвержен столь быстрому изменению, как показатель  $P_{\text{CO}_2}$  плода, на который влияет состояние вентиляции беременной и плацентарная диффузия.

Гипоксия и недостаточность кровообращения приводят к смешанному плацентарному респираторному и метаболическому ацидозу. Эти состояния нередко можно диагностировать по рН крови, полученной из сосудов головы ребенка, дефициту оснований,  $P_{\text{CO}_2}$ . Если рН меньше 7,25, то это определенно указывает на патологию плода, а рН менее 7,20 служит показанием к раннему родоразрешению. Существует достаточно четкая связь между ацидозом и гипоксией плода, что подтверждается рождением детей с низкой оценкой по шкале Апгар.

Величина рН связана с частотой сердечного ритма. Если эти показатели ритма находятся в пределах нормы, это бесспорно свидетельствует об отсутствии умеренной или выраженной гипоксии. Напротив, рН ниже нормы часто связано с тяжелым переменным или поздним замедлением ритма, отсутствием его изменчивости или тахикардией по отношению к исходной ЧСС, связанной с этими нарушениями. В подобных случаях отмечают большой разброс показателей рН. Таким образом, контроль за сердечным ритмом и сокращениями матки следует проводить во всех случаях как скринирующий метод, а анализ кислотно-основного состояния крови плода, полученной из сосудов его головы, или беременной следует проводить для уточнения и правильной оценки различных типов нарушения ЧСС у плода.

Осложнения при получении пробы крови из сосудов головы плода и при использовании различных приборов, предназначенных для внутриутробного наблюдения за состоянием плода, встречаются относительно редко. К ним относятся кровотечение (обычно вследствие нарушений коагуляции крови), прокол родничка и абсцесс кожи головы плода с сопутствующим остеомиелитом или без него. Абсцессы могут быть вызваны золотистым стафилококком или грамотрицательными бактериями, чаще всего они бывают асептическими.

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ БЕРЕМЕННОЙ И ПЛОД**

**Инфекционные заболевания.** Практически любое инфекционное заболевание беременной с выраженными общими проявлениями может привести к выкидышу, преждевременным родам или рождению мертвого ребенка. Однако не всегда достаточно ясно, обусловлены эти последствия инфицированием плода или стрессовым состоянием беременной. Лихорадочное состояние ее при инфекционных заболеваниях коррелирует с повышенной частотой врожденных пороков развития у потомства. Определен-

ные возбудители с разной частотой вызывают инфицирование плода независимо от тяжести заболевания беременной. В большинстве случаев они приводят к гибели или тяжелым нарушениям развития плода. При инфекционных заболеваниях нередко его масса тела низкая и не соответствует гестационному возрасту. Некоторые инфекционные заболевания беременной, например краснуха, могут служить причиной врожденных пороков развития плода, если они приходится на период органогенеза. К инфекционным заболеваниям беременной, чаще всего вызывающим заболевания плода, относятся болезни Лайма (вызываемая *Borrelia burgdorferi*), Шагаса, ветряная оспа, или опоясывающий лишай, болезни, вызванные вирусами Коксаки В, цитомегаловирусом, вирусами гепатита и простого герпеса, возбудителями листериоза, малярии (выкидыш или преждевременные роды), а также эпидемического паротита (гибель плода или эндокардиальный фиброэластоз), парвовирусом, вирусами полиомиелита (выкидыш, врожденный паралич), краснухи, кори (выкидыш, незрелость плода, корь или врожденные пороки развития), оспы (оспа плода), возбудителями сифилиса, токсоплазмоза, туберкулеза (врожденный туберкулез). К ним относятся и вакцинации (коровья оспа плода), а также холерный вибрион (выкидыш, незрелость, менингит) и возбудитель западного энцефаломиелита лошадей (энцефалит).

**Неинфекционные заболевания** (см. табл. 8-6). Диабет беременной может провоцировать у плода органомегалию, гипертрофию и гиперплазию  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы и метаболические нарушения у новорожденного. Наиболее высока частота внутриутробной гибели плода после 36-й недели беременности у женщин, не находящихся под специальным наблюдением. Токсикоз беременности, хроническая гипертензия и заболевания почек обуславливают уменьшение размеров плода по отношению к гестационному возрасту, недоношенность и внутриутробную смерть. Эти явления, вероятно, связаны с недостаточностью функции плаценты. Последствием нелеченого гипо- или гипертиреоза у женщин может стать снижение способности к зачатию и тенденция к выкидышу, преждевременным родам и внутриутробной гибели плода. Иммунные болезни матери, такие как системная красная волчанка, миастения и диффузный токсический зоб, обусловленные присутствием аутоантител IgG, способных проникать через плаценту, часто служат причиной преходящих заболеваний новорожденных. Нелеченая фенилкетонурия у беременной может быть причиной выкидыша, пороков развития и заболевания головного мозга у плода.

Действие лекарственных средств на развитие плода значительно варьирует и зависит особенно от периода беременности. Прием тератогенных препаратов в период органогенеза, например, может привести к выкидышу или дефектам развития плода. Сочетание некоторых лекарственных средств вызывает синергичное тератогенное действие. В более поздние сроки, в частности в последние недели беременности или во время родов, лекарственные средства влияют в основном на функции отдельных органов или ферментных систем новорожденного и в меньшей степени воздействуют на плод (табл. 8-9, 8-10). Чувствительность к отдельным препаратам генетически детерминирована. Кроме того, эффекты препаратов могут проявляться непосредственно после рождения ребенка или в более поздние сроки, как, например, в случае развития поражений половых органов у девочек, рожденных от матерей, принимавших во время беременности диэтилстильбэстрол. По данным статистических обследований, прием лекарственных средств беременной весьма распространен: 90% беременных принимают по крайней мере одно медикаментозное средство; в среднем женщины принимают четыре разных препарата, не считая витаминов и препаратов железа; 4% беременных принимают 10 видов лекарственных средств или более.

Принимая во внимание тот факт, что наши знания о воздействии лекарственных средств на развитие плода все еще весьма не полны, назначать их в этот период следует лишь при абсолютной необходимости в этом для беременной при учете риска для плода.

#### **ВЫЯВЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПЛОДА (ДОРОДОВАЯ ДИАГНОСТИКА)**

Диагностические методы могут быть применены для выявления заболеваний плода, при необходимости прерывания беременности или его непосредственного лечения. В более широком смысле этот термин используется при определении семейного анамнеза, анамнеза предыдущих беременностей и настоящей, на основании чего могут быть диагностированы беременность высокого риска и высокий риск для новорожденного.

Амниоцентез, т. е. чрезбрюшинное извлечение амниотической жидкости у беременной с диагностическими целями, чаще всего производят для определения необходимости переливания крови плоду или срока родов при гемолитической болезни. Амниоцентез производят и по генетическим показаниям обычно между 16-й и 18-й неделями беременности.

#### **Показания к амниоцентезу**

Биохимические и цитогенетические исследования на ранних стадиях беременности  
Диагностика и прогноз гемолитической болезни у ребенка

Таблица 8-9. Лекарственные препараты, принимаемые беременными и оказывающие неблагоприятное воздействие на развитие плода

Препарат	Воздействие на плод	Клинические данные
Аккутан (изотретиноин)	Аномалии костей лицевого черепа, ушных раковин, болезни сердца	Предположительно
Адренокортикостероиды	Расщепление неба	Не выяснено
Алкоголь	Врожденные аномалии развития, отставание роста плода	Доказано
Аминоптерин	Выкидыш, пороки развития	Доказано
Амфетамины	Врожденный порок сердца, отставание роста плода	Предположительно
Азатиоприн	Выкидыш	Возможно
Бусульфан (миелосан, милеран)	Отставание роста, помутнение роговицы, расщепление неба, гипоплазия яичников, щитовидной и паращитовидной желез	Не выяснено
Кофенин	Самопроизвольный выкидыш, мертворождение или преждевременные роды	Не выяснено
Хлорохин	Глухота	Предположительно
Курение сигарет	Низкая масса тела при рождении	Возможно
Циклофосфамид (циклофосфан)	Множественные пороки развития	То же
Дикумарол	Внутриутробные кровотечения и гибель плода, гипоплазия носа	Доказано
Препараты лития	Порок сердца по синему типу	Предположительно
Меклизин (Бонин)	Врожденные пороки развития	Не выяснено
Меливакаин	Брадикардия, смерть	Доказано
6-Меркаптопурин	Выкидыш	Возможно
Метимазол (мерказолил)	Зоб	Доказано
Метилтестостерон	Вирилизация плода женского пола	То же
17 $\alpha$ -Этил-19-нортестостерон	То же	» »
Пеницилламин	Cutis laxa	Возможно
Фенитоин (дилантин)	Врожденные аномалии, отставание роста плода, опухоли	Доказано
Прогестерон	Вирилизация плода	Возможно
17 $\alpha$ -Этилтестостерон (прегнин)	» »	Доказано
Пропранолол (анаприлин)	Гипогликемия, брадикардия, угнетение дыхания	Возможно
Пропилтиоурацил	Зоб	Доказано
Хинин	Выкидыш, тромбоцитопения, глухота	Возможно
Радиоактивный йод ( <sup>131</sup> I)	Поражение щитовидной железы	Доказано
17- $\alpha$ -Этинилтестостерон (прогестерал)	Маскулинизация плода женского рода	То же
Диэтилстильбэстрол (стильбэстрол)	Аденокарцинома влагалища в подростковом возрасте	» »
Стрептомицин	Глухота	Возможно

Препарат	Воздействие на плод	Клинические данные
Тетрациклин	Отставание развития скелета Пигментация зубов, гипоплазия эмали, катаракта, пороки развития конечностей	Возможно Не выяснено
Талидомид Триметадиион (триметин) и параметадион	Фокомелия, другие пороки развития Выкидыш, множественные пороки развития, отставание умственного развития	Доказано »
Толбутамид (бутамид)	Врожденные пороки развития	Не выяснено
Вальпроат Витамин D	Расщелина позвоночника Надклапанный стеноз аорты, гиперкальциемия	Возможно Не выяснено

Диагностика многоводия и лечение беременной  
 Прямой осмотр плода или отбор проб крови  
 Внутрисосудистое переливание тромбоцитов или крови плоду  
 Изучение циркуляции амниотической жидкости  
 Определение зрелости плода  
 Стимуляция родовой деятельности  
 Инстиляция препаратов для лечения плода

Амниотическую жидкость исследуют для выявления в ней аминокислот, ферментов, гормонов и аномальных продуктов метаболизма. Клетки, находящиеся в ней, изучают на предмет выявления полового хроматина и Y-хромосом флюоресцентным методом с целью определения наследственных болезней, сцепленных с полом, таких как гемофилия и прогрессирующая мышечная дистрофия. Клеточная культура амниотической жидкости дает возможность определить хромосомные абберации путем цитогенетического анализа и выявить врожденные нарушения обмена веществ путем ферментного и ДНК-генного анализа.

Изучение амниотической жидкости может помочь выявить дефекты нервной трубки (увеличение содержания альфа-фетапротеина), аденогенитальный синдром (повышение уровня 17-кетостероидов и прегнантриола) и дисфункцию щитовидной железы. Кроме того, к непосредственному визуальному обследованию плода с помощью трансабдоминальной амниоскопии прибегают в целях диагностики его аномалий и облегчения забора проб крови при выявлении гемоглобинопатий, гемофилии и тромбоцитопении.

Наиболее надежным биохимическим показателем зрелости плода может служить концентрация креатинина и лецитина в амниотической жидкости, отражающая соответственно зрелость почек и легких. Лецитин вырабатывается в легких альвеолярными клетками II типа и поступает в амниотическую жидкость, вымываясь из дыхательных путей. До середины III триместра бере-

**Таблица 8-10. Неблагоприятное воздействие лекарственных средств, вводимых женщине до родов и во время родов на новорожденного**

Препарат	Воздействие на новорожденного
Анестетики (летучие) Адренокортикостероиды	Угнетение функции ЦНС Недостаточность функции коры надпочечников (редко)
Аммония хлорид Ацетилсалициловая кислота Бромиды Каптоприл	Ацидоз (клинически не выраженный) Кровотечение у плода, переносимость Сыпь, угнетение функции ЦНС Нестабильность сердечно-сосудистой системы
Меливакаин при каудальной анестезии (случайное попадание анестетика в голову плода)	Бради-, апноэ, брадикардия, судороги
Центральные депрессанты (наркотики, барбитураты, транквилизаторы) во время родов	Угнетение функции ЦНС
Цефалотин Производные кумарина	Положительная прямая реакция Кумбса Высокий уровень перинатальной смертности, аномалии развития
Дилантин	Геморрагический диатез (дефицит витамина К)
Гексаметония бромид Индометацин	Паралитическая кишечная непроходимость Персистирование фетального кровообращения
Внутривенное введение во время родов, например, бессолесых растворов	Нарушения водно-солевого равновесия, гипонатриемия, гипогликемия
Подида Изокусуприн	Зоб у новорожденного Илеус, гипокальциемия, гипогликемия, гипотензия
Магния сульфат	Угнетение дыхания, мекониевая пробка, гипотензия
Морфин и его производные (привыкание)	Симптомы абстиненции (отказ от сосания, рвота, диарея, беспокойство, зевота, потягивания, нарушения дыхания, цианоз, лихорадка и потливость, бледность, тремор, судороги)
Нафтален (фурадонин)	Гемолитическая анемия у новорожденных с дефицитом Г-6-ФД
Нитрофурантоин Окситоцин Фенобарбитал	То же Гипербилирубинемия Геморрагический диатез (дефицит витамина К)
Примахин	Гемолитическая анемия у новорожденных с дефицитом Г-6-ФД
Пропранолол (анаприлин) Резерпин	Гипогликемия, брадикардия, апноэ Сонливость, отек слизистой оболочки носа, нарушение терморегуляции
Сульфаниламиды (длительного действия)	Нарушения белкового связывания билирубина; ядерная желтуха при низком уровне билирубина в сыворотке
Сульфонилмочевина Тиазиды Витамин К (избыточные количества)	Рефрактерная гипогликемия Тромбоцитопения новорожденных (редко) Гипербилирубинемия

енности концентрация лецитина в амниотической жидкости примерно равна концентрации сфингомиелина. Затем концентрация сфингомиелина остается на прежнем уровне, а концентрация лецитина увеличивается. Таким образом, примерно к 35-й неделе беременности соотношение лецитин:сфингомиелин составляет приблизительно 2:1 и продолжает увеличиваться до наступления родов.

Ускоренное созревание легких может быть при преждевременном отделении плаценты, спонтанном разрыве плодных оболочек, а также при наркомании, гипертензии или заболевании сосудов почек у беременной. Отставание развития легких может быть связано с водянкой плода и диабетом беременной (без сосудистой патологии). Если соотношение лецитин:сфингомиелин составляет 2 (или более) : 1, то возможность развития болезни гиалиновых мембран значительно уменьшается. Однако при гипоксии, ацидозе или гипотермии, несмотря на такое «зрелое» соотношение лецитина и сфингомиелина, риск заболевания повышается. Тем не менее можно с уверенностью сказать, что 20—25% новорожденных, у которых это соотношение в амниотической жидкости составляет менее 2:1, не подвержены риску болезни гиалиновых мембран. В норме соотношение лецитин:сфингомиелин в крови беременной и плода составляет 1:4, поэтому присутствие крови не меняет диагностической значимости соотношения 2:1. Оно может снизиться при загрязнении амниотической жидкости меконием, при длительном ее хранении и центрифугировании. В качестве показателя «зрелого» уровня легочного сурфактанта используется также тест «встряхивания», или «стабильности пузырьков». После встряхивания амниотической жидкости с 95% этиловым спиртом пробирка по всей окружности мениска заполняется пузырьками (пена). Чем больше разведение спирта, при котором образуется полное кольцо пузырьков (1:2, 1:3, 1:4), тем меньше риск болезни гиалиновых мембран.

Более специфичным и чувствительным методом выявления предрасположенности к болезни гиалиновых мембран является определение концентрации насыщенного фосфатидилхолина (L) или фосфатидилглицерола (PG) в амниотической жидкости, особенно при осложненной беременности, например при диабете.

Несмотря на то что амниоцентез обычно не сопровождается особым дискомфортом, у беременной тем не менее, даже если ее проводит квалифицированный специалист, всегда существует небольшой риск непосредственного повреждения плода, плаценты и кровотечения в вторичным повреждением плода, а также стимуляция сокращений матки и преждевременных родов, амнионита, сенсбилизации беременной к крови плода. Наибольший риск для плода появляется в том случае, если амниоцентез производят на ранних стадиях беременности. Риск для плода значительно снижается при применении ультразвукового

В-сканирования с целью локализации плаценты. К амниоцентезу можно прибегать лишь в тех случаях, если получаемые результаты оправдывают риск.

Ультразвуковая диагностика, т. е. использование колебаний звука с частотой, превышающей верхнюю границу слышимого человеком диапазоном звуковых частот, используется для получения многократных и поддающихся точному измерению изображений плода. Двухмерный В-метод — сканирование и отражение структур на экране телевизионного дисплея — применяется для определения размеров головы плода (цефалометрия), грудной клетки и живота с целью определения его зрелости и диагностики отставания его развития или смерти. Этот метод используется также для локализации положения плаценты перед проведением амниоцентеза (чтобы можно было обойтись без последнего), точного определения предлежания плаценты или пузырного заноса, диагностики многоплодной беременности, положения плода и выявления его водянки и врожденных пороков. Импульсионный и непрерывный ультразвук низких энергетических уровней не оказывает вредного воздействия на ткани, хромосомы или плод.

Несмотря на то что более чем в 95% случаев, когда бипариетальный размер, установленный при помощи ультразвуковой установки, равен  $9\frac{1}{2}$  см или более при возрасте плода по крайней мере 37 нед, это не свидетельствует о зрелости легких. Сопоставление данных о бипариетальном размере головы плода и окружности живота беременной способствует большей вероятности определить отставание развития плода до родов. Ультразвуковая диагностика также успешно используется для выявления анэнцефалии, гидроцефалии, менингоцеле, поликистоза почек, омфалоцеле, гастросихизиса, диафрагмальной грыжи, декстрокардии, врожденных пороков сердца, водянки, непроходимости желудочно-кишечного тракта, а также крупных новообразований у плода.

Рентгенографическое исследование редко используют в качестве диагностического метода для оценки зрелости плода или выявления его заболевания. Дистальный эпифиз бедренной кости может быть определен уже к 32-й неделе гестационного возраста и почти всегда к 40-й неделе, тогда как проксимальный эпифиз большой берцовой кости выявляется к 36-й неделе и у 50—75% плодов к 40-й неделе. В срок до 36 нед значительно более точным методом является ультразвуковая диагностика, позволяющая избежать риска генетических изменений или повреждения органов рентгеновскими лучами. Рентгенография может быть показана для диагностики болезней костной ткани и дефектов кальцификации, таких как ахондроплазия, детский кортикальный гиперостоз, несовершенный остеогенез, а также мекониевого перитонита. С помощью рентгенографии выявляют также водянку плода. Жирорастворимое рентгеноконтрастное вещество вводят в амниотическую жидкость (ам-

ниография) для того, чтобы увидеть мягкие ткани плода и выявить аномалии его развития.

Концентрация эстриола в моче беременных в 100—1000 раз превышает этот показатель у небеременных в результате секреции в надпочечниках плода предшественников андрогенов (в основном дегидроэпиандростерона сульфата), их гидроксигирования в печени плода, превращения в эстриол в плаценте и его конъюгации в печени беременной. Содержание эстриола в суточной моче увеличивается в течение всего периода беременности. Наиболее высок его уровень в последние 4—8 нед. Аномально низкий уровень эстриола в моче беременной и уменьшение количества неконъюгированного эстриола в плазме связаны с гибелью плода, диабетом у беременной, гипертензией, заболеваниями почек, токсикозом, переносенностью, отставанием развития плода, анэнцефалией, недостаточностью коры надпочечников плода или медикаментозным лечением беременной кортикостероидами, ампициллином, манделамином или производными диоксиантрахинона. Дефицит сульфатазы в плаценте встречается редко и только при беременности плодом мужского пола и приводит к снижению уровня эстриола без других аномалий. Определять концентрацию эстриола следует лишь для дополнения данных бесстрессового теста и биофизического профиля.

#### **ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПЛОДА**

Успешное лечение плода все еще зависит от прогресса и точности методов диагностики и их координации и определяется пониманием процессов питания, патофизиологии, фармакологии и иммунологии, доступностью противобактериальных, в частности противовирусных, лекарственных средств и адекватных методов лечения. Прогресс в обеспечении специфического лечения плода, диагноз у которого точно установлен, до сих пор остается серьезной проблемой (табл. 8-11).

Сифилис плода практически всегда сопутствует этому заболеванию у нелеченой беременной и поддается специфическому и безопасному лечению. Частота случаев гибели и незрелости плода, обусловленных инфекциями мочевых путей беременной, может быть уменьшена при лечении беременной антибиотиками. После иммунизации эффективно снижается уровень смертности плодов и их заболеваемости краснухой.

Сенсибилизация женщин, отрицательных по резус-фактору, резус-положительными плодами значительно снизилась после профилактического введения Rh(D)-иммуноглобулина на ранних стадиях беременности и после каждого родов или аборта, что приводит к уменьшению частоты развития гемолитической болезни у их детей. Гемолитическая болезнь новорожденных легко диагностируется при анализе амниотической жидкости; в этом случае проводят искусственную стимуляцию родов иногда в со-

Таблица 8-11. Лечение плода

Патология	Лечение
Фенилкетонурия у беременной Галактоземия у плода	Ограничение поступления фенилаланина Диета, в составе которой отсутствует галактоза Биотин
Смешанный дефицит карбоксилазы Метилмалоновая ацидемия Дефекты невралной трубки Гипотиреоз Адреногенитальный синдром Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Пароксизмальная тахикардия	Витамин В <sub>12</sub> Фолат, поливитамины (?) Гормон щитовидной железы Кортикостероиды Кортикостероиды? Трансфузии тромбоцитов плоду Дигоксин, верапамил, прокаинамид (новокаинамид), хинидин, пропранолол (анприлин) Метадон Кортикостероиды
Синдром абстиненции Незрелость легких Патологическое состояние плода	Препараты, снижающие родовую деятельность, кислород, обеспечение положения беременной, способствующего избежанию сдавления маточных сосудов
Преждевременные роды	Препараты, снижающие родовую деятельность
Токсоплазмоз Сифилис Туберкулез Стрептококки группы В Диабет у беременной Эритробластоз у плода Гидроцефалия Гидронефроз Непроходимость уретры	Спирамицин Пенициллин Противотуберкулезные препараты Ампициллин Строгий контроль за уровнем инсулина Внутриматочное переливание крови Введение катетера в желудочек (?) Нефростомия Введение надлобкового катетера

вокупности с внутриматочной трансфузией резус-отрицательной эритроцитной массы с целью поддержать рост плода до достижения зрелости, достаточной для обеспечения его жизнеспособности.

Асфиксию или дистресс-синдром у плода диагностируют с умеренным успехом. Однако лечение до сих пор ограничивается оксигенацией беременной, обеспечением положения матки, способствующего избежать сдавления сосудов, оперативным ведением родов с целью предупреждения серьезных повреждений плода.

Перспективен фармакологический подход к лечению незрелого плода (например, применение стероидов для ускорения процесса созревания легких и уменьшения опасности развития болезни гиалиновых мембран у детей, родившихся преждевременно). В некоторых случаях при преждевременных родах схватки с успехом подавляются бета-симпатомиметическими токолитическими препаратами. В настоящее время превентивное ле-

чение при легко диагностируемых генетических заболеваниях у плода состоит в профилактической генетической консультации и/или проведении аборта. Иногда показаны лечение большими дозами витаминов для купирования врожденных нарушений метаболизма (например, биотинзависимые нарушения) или хирургическое вмешательство на плоде для устранения закрытой гидроцефалии или аномалий развития мочеполовой системы. Следует принимать во внимание природу генетического дефекта, его последствия для членов семьи, общества, этические нормы, медицинские показания и др.

## Список литературы

- Frantz T., Lindback T., Skjaeraasen J. et al. Phospholipids in amniotic fluid. II. Lecithin fatty acid patterns related to gestation, maternal disease and fetal outcome. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1975, 54: 33.
- Freeman R. K. The use of the oxytocin challenge test for antepartum clinical evaluation of uteroplacental respiratory function. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 121: 481.
- Fuchs F. Prevention of premature birth. — *Clin. Perinatol.*, 1980, 7: 3.
- Gabert H. A., Bryson M. J., Stenchever M. A. The effect of cesarean section on respiratory distress in the presence of a mature lecithin-aphingomyelin ratio. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 115: 366.
- Garite T., Freeman R. Antepartum stress test monitoring. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1979, 6: 295.
- Gluck L., Kuolovich M. U., Borer R. C., Jr. et al. Interpretation and significance of the lecithin-sphingomyelin ration in ambiotic fluid. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 120: 142.
- Colbus M., Harrison M., Filly R. Prenatal diagnosis and treatment of fetal hydronephrosis. — *Semin. Perinatol.*, 1983, 7: 81.
- Golbus M., Loughman W., Epstein C. et al. Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300: 157.
- Goodlin R. (ed.) Fetal monitoring. — *Semin. Perinatol.*, 1981, 5.
- Hobbins J., Mahoney M. Fetoscopy in continuing pregnancies. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129—440.
- Hobbins J., Grannum P., Berkowitz R. et al. Ultrasound in the diagnosis of congenital anomalies. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 134: 331.
- Hon E. H., Zannini D., Quilligan E. J. The neonatal value of fetal monitoring. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 122: 508.
- Johnson M., Pretorius D., Clewell W. et al. Fetal hydrocephalus: Diagnosis and management. — *Semin. Perinatol.*, 1983, 7: 83.
- Liley A. W. Liquor amnii analysis in management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1961, 82: 1359.
- Low J. A., Panchow S. R., Worthington D. et al. The incidence of fetal asphyxia in six hundred high-risk monitored pregnancies. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 121: 456.
- Manning F., Morrison I., Lange I. et al. Antepartum determination of fetal health. Composite biophysical profile scoring. — *Clin. Perinatol.*, 1982, 9: 285.
- Olson E. B., Jr., Harline J. V., Schneider J. M. et al. The use of amniotic bubble stability, L/S ration, and creatinine concentration in the assessment of fetal maturity. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 122: 755.
- Pitkin R. M. Estimation of fetal maturity. — In: Behrman's Neonatal-Perinatal Medicine/Eds. A. Fanaroff, R. Martin. — St. Louis: C. V. Mosby, 1983.
- Pleet H., Graham J., Smith D. Central nervous system and facial defects associated with maternal hyperthermia at 4—14 wk gestation. — *Pediatrics* 1981, 67: 785.

- Porreco R., Young P., Cousins L. et al.* Reproductive outcome following amniocentesis for genetic indications. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 143: 653.
- Report of the International Fetal Surgery Registry: Catheter shunts for fetal hydronephrosis and hydrocephalus.* — *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315: 366.
- Tejani N., Maran L. I., Bhakthavathsalan A. et al.* Correlation of fetal heart rate—uterine contraction patterns with fetal scalp blood pH. — *Obstet. Gynecol.*, 1975, 46: 392.
- Zuspan F., Quilligan E., Iams J. et al.* NICHD Consensus Development Task Force Report: Predictors of intrapartum fetal distress — the role of electronic fetal monitoring. — *J. Pediatr.*, 1979, 95: 1026.

## НОВОРОЖДЕННЫЙ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

Как можно более раннее выявление детей из группы высокого риска в период новорожденности способствует значительному снижению уровня их смертности и заболеваемости. Новорожденные из группы высокого риска должны находиться под постоянным наблюдением врача и наиболее опытных медицинских сестер. Тщательное наблюдение за ними обычно проводится в течение нескольких дней, но в зависимости от состояния ребенка оно может быть сокращено до нескольких часов или продлено на несколько недель. Считается целесообразным наблюдать за ним в специализированной палате. Она может быть расположена в пределах родового отделения. Этот блок должен быть соответственно оснащен и иметь штат аналогично отделению интенсивной терапии новорожденных, для того чтобы новорожденные из группы высокого риска без признаков патологии могли находиться под наблюдением без изоляции от матери.

### Новорожденные, относящиеся к группе высокого риска

1. Родившиеся в срок до 37 нед или после 42 нед беременности.
2. Масса тела при рождении менее 2500 г или более 4000 г.
3. Отклонения ожидаемого размера по отношению к гестационному возрасту (см. рис. 8-7).
4. Родившиеся после того, как предыдущая беременность у женщины закончилась смертью плода или новорожденного или рождением ребенка с серьезным заболеванием.
5. Новорожденный с тяжелой патологией (оценка по шкале Апгар 0—4 через 1 мин после рождения) или требующий проведения срочных реанимационных мероприятий в родильном зале или позднее.
6. Родившиеся от женщин с инфекционными или другими заболеваниями в период беременности (см. табл. 8-6) или после преждевременного разрыва околоплодных оболочек, от женщин, находившихся в сложных социальных ситуациях (беременность в подростковом возрасте, наркомания), не обращавшихся или поздно обратившихся за дородовой помощью, от женщин с аномальными изменениями массы тела в период беременности, после длительного периода бесплодия, после пятой беременности или более, от женщин в возрасте старше 35 лет, особенно первородящих, или принимавших препараты, перечисленные в табл. 8-9 и 8-10.
7. Родившиеся при многоплодной беременности или беременности, наступившей в срок до 6 мес после предыдущей.
8. Родившиеся после операции кесарева сечения или необычных акушерских осложнений, таких как многоводие, разрыв или предлежание плаценты, патологическое предлежание плода.

9. Новорожденные с большим пороком развития или подозрением на него.
10. С проявлениями анемии или несовместимостью групп крови.
11. Родившиеся от женщин, перенесших тяжелые эмоциональные стрессы (неукротимая рвота беременных).
12. Родившиеся от женщины, в период беременности ставшей жертвой несчастного случая, или перенесшей общий наркоз.

Осмотр плаценты, пуповины и околоплодных оболочек непосредственно после родов может оказаться полезным при выявлении новорожденных из группы высокого риска. Потеря крови плодом проявляется изменением цвета плаценты, позади плацентарной гематомой, разрывом кровеносных сосудов хориона, снабжающих доли плаценты. Отек плаценты и дефицит иммуноглобулина группы G у новорожденного могут быть связаны с синдромом фето-фетальной трансфузии, водянкой плода, врожденным нефрозом или заболеванием печени. Узловой амнион (гранулы на амнионе) и маловодие связаны с гипоплазией легких и агенезией почек, небольшие беловатые узелки на пуповине свидетельствуют о кандидозе. При хромосомных aberrациях и омфалоцеле укорочена пуповина. Хориоангиомы служат признаком незрелости, преждевременного отделения плаценты, многоводия и отставания роста плода. Окрашивание амниотической жидкости меконием свидетельствует об асфиксии и риске пневмонии, помутнение плодной поверхности плаценты — об инфицировании новорожденного. Единственная пупочная артерия у плода ассоциируется с увеличением риска врожденных аномалий.

Для большинства новорожденных из группы высокого риска, кроме упомянутых факторов, обычно характерна недоношенность, низкая масса тела по отношению к гестационному возрасту, асфиксия в перинатальном периоде или врожденные аномалии, угрожающие жизни. Собственно говоря, при любой продолжительности беременности и любой массе тела новорожденного риск смерти его тем выше, чем соответственно меньше масса тела и меньше срок беременности (см. рис. 8-7). Риск смерти в неонатальном периоде наиболее высок у детей, масса тела которых при рождении составляла менее 1000 г, а гестационный возраст менее 30 нед. Наиболее низкий уровень смертности среди новорожденных с массой тела 3000—4000 г и гестационным возрастом 38—42 нед. По мере увеличения массы тела от 500 г до 3000 г уровень неонатальной смертности снижается в логарифмической зависимости: по мере увеличения гестационного возраста на каждую неделю (с 25-й по 37-ю неделю беременности) уровень неонатальной смертности снижается примерно наполовину. Несмотря на это, почти в 40% случаев смерть в перинатальном периоде наступает после 37-й недели гестационного возраста у детей с массой тела 2500 г или более, в большинстве случаев непосредственно перед рождением. Их смерть легче предотвратить, чем смерть недоношенных детей с меньшей

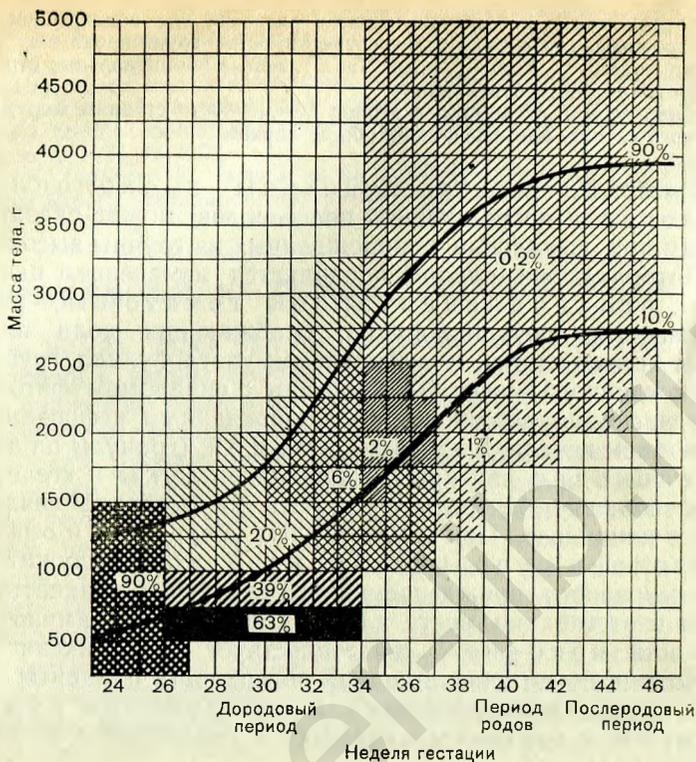


Рис. 8-7. Риск смерти новорожденных, рассчитанный на основании данных обследования 14 413 живорожденных в Колорадском Университете (1974—1980 гг.) (по: Koops B., Morgan L., Battaglia F. J. *Pediatr.*, 1982, 101:969).

массой тела. Кроме того, уровень неонатальной смертности резко повышается среди детей, родившихся с массой тела более 4000 г, гестационный возраст которых составляет 42 нед и более. Поскольку масса тела и гестационный возраст новорожденного служат существенной характеристикой степени риска наступления смерти в неонатальном периоде, диаграмма, представленная на рис. 8-7, поможет быстро идентифицировать новорожденных высокого риска. Однако приведенный на рисунке анализ основан на данных обследования только живорожденных и поэтому характеризует уровень смертности в момент рождения. В связи с тем что он наиболее высок в первые часы и дни после рождения, то прогноз становится более благоприятным по мере увеличения постнатального возраста.

#### Список литературы

Battaglia F. C., Frazier T. M., Hellegers A. E. Birth weight, gestational age and pregnancy outcome with special reference to the high birth weight, low gestational age infant. — *Pediatrics*, 1966.

- Behrman R. E., Babson G. S., Lessel R.* Fetal and neonatal mortality in white middle class infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1971, 121:486.
- Behrman R. E.* Prevention of low birth weight: A pediatric perspective. — *J. Pediatr.*, 1985, 107:842.
- Bjerkedal T., Bakkesteig L., Lehmann E. H.* Percentiles of birth weights of single live births at different gestational periods. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1973, 62:449.
- Hobel C.* Better perinatal health: U.S.A. — *Lancet*, 1980, 1:31.
- Tanner J. M., Lejarraga H., Turner G.* Within-family standards for birth weight. — *Lancet*, 1972, 2:193.
- Whitby C., DeCates C., Robertson N.* Infants weighing 1,8—2,5 kg: Should they be cared for in neonatal units or postnatal wards? — *Lancet*, 1982, 1:322.

## МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

**Частота.** Чаще всего многоплодная беременность регистрируется у представителей негроидной расы и индейцев, затем у представителей европеоидной расы (Северная Европа) и редко у представителей монголоидной популяции. Частота рождаемости близнецов составляет в Бельгии — 1 : 56, в Америке — 1 : 70 и 1 : 88 (соответственно негроидная и европеоидная популяции), в Италии — 1 : 86, Греции — 1 : 130, Японии — 1 : 150, Китае — 1 : 300. Различия по частоте встречаемости многоплодной беременности существуют только в отношении разнояйцовых близнецов. Частота рождаемости однояйцовых близнецов составляет 25—33% от всех случаев рождения близнецов независимо от расовых и этнических признаков. В США тройни рождаются приблизительно в одном случае из 86<sup>2</sup>, а четверни — в одном случае из 86<sup>3</sup> беременностей. Более многоплодные беременности регистрируются значительно реже. Частота рождения девочек увеличивается при многоплодной беременности по мере увеличения числа плодов.

**Этиология.** Рождение однояйцовых близнецов, очевидно, не зависит от влияния генетических факторов. Разнояйцовые близнецы чаще рождаются после второй беременности, у женщин немолодого возраста и в семьях, в которых уже есть разнояйцовые близнецы. Последние могут быть результатом как одновременного созревания нескольких фолликулов яичников, так и созревания фолликула, содержащего две яйцеклетки. Последний фактор может быть генетически обусловлен. При многоплодной беременности повышен уровень гонадотропина. Разнояйцовые близнецы чаще рождаются после лечения женщины от бесплодия человеческим гипофизарным гонадотропином.

Рождение соединенных (сиамские) близнецов — результат относительно позднего формирования однояйцовых близнецов, при котором в одном амнионе сосуществуют два эмбриона. В этом случае высока смертность плодов из-за нарушения кровообращения вследствие переплетения пуповин. Прогноз в случае рождения соединенных близнецов зависит от возможности разделить их хирургическим путем.

**Суперфекундация**, т. е. вторичное оплодотворение яйце-

клетки после первичного, объясняет различия в размерах и внешнем виде близнецов. Суперфетация, т. е. оплодотворение и последующее развитие яйцеклетки в период, когда один плод уже развивается в матке, также выдвигается в качестве причины различия близнецов; однако эти предположения пока не подтверждены.

**Однояйцовые и двуяйцовые близнецы.** Идентификация ди- и монозиготности (одно- и двуяйцовые) близнецов важна прежде всего потому, что изучение монозиготных близнецов помогает определить соответственно значение наследственности и окружающей среды в развитии и заболеваемости человека. Все разнополые близнецы дизиготные. У однополых близнецов определение и регистрацию моно- или дизиготности проводят непосредственно после родов по результатам тщательного осмотра плаценты или позднее путем сравнения их физического развития, типирование крови и тканей.

**Осмотр плаценты.** После определения пола близнецов и принадлежности пуповин тщательно осматривают плаценту. Если отделились две плаценты, то всегда имеется и два хориона, однако это еще не означает, что близнецы дизиготные, так как при первичном клеточном делении или в стадии морулы даже у монозиготных близнецов могут появиться два амниона, два хориона и даже две плаценты. Из монозиготных близнецов  $\frac{1}{3}$  имеют два хориона и два амниона.

Одна плацента может быть как у одно-, так и у разнояйцовых близнецов. Однако при разнояйцовых близнецах плацента разделяется на два хориона, граничащих в местах прикрепления пуповины, и два амниона. Отдельные или слившиеся плаценты с двумя хорионами могут различаться по размеру. У плода, развивающегося в меньшей плаценте, обычно нарушено развитие или уменьшен его размер. Монохорионические близнецы обычно считаются монозиготными. В большинстве случаев у них определяют два амниона и одну плаценту.

**Анастомозы сосудов плаценты.** При одном хорионе достаточно часто встречаются сосудистые анастомозы. В этом случае в плаценте системы кровообращения у плодов совмещены и иногда находятся в очень сложном соотношении. Анастомозы сосудов могут быть артериоартериальными, веновенозными или артериовенозными. Обычно они достаточно сбалансированы и не приводят к повреждению плодов. Артериоартериальные анастомозы пересекают вены плаценты, и кровь легко поступает из сосудистого русла одного плода в сосуды другого. Реже встречаются венозные анастомозы, которые можно определить по тем же признакам. Сочетание артериоартериальных и веновенозных анастомозов обычно связано с акардией плода. В редких случаях один пупочный канатик может отходить от другого по выходе из плаценты. При этом плод с вторичным пупочным канатиком обычно отличается серьезными дефектами или погибает *in utero*. В табл. 8-12 представлены чаще всего встречаю-

Таблица 8-12. Типичные патологические изменения у однояйцовых близнецов с некомпенсированными артериовенозными шунтами плаценты

Близнец	
на артериальной стороне — донор	на венозной стороне — реципиент
<p>Маловодие Незначительная недоношенность Недостаточное питание Бледность кожных покровов Анемия Гиповолемия Гипогликемия Микрокардия Размер почечных клубочков уменьшен или в пределах нормы Истончение стенок артериол</p>	<p>Многоводие Большая недоношенность Достаточное питание Гиперемия кожных покровов Полицитемия Гиперволемия Сердечная недостаточность Гипертрофия сердца Увеличение размера почечных клубочков Утолщение стенок артериол</p>

щиеся патологические изменения, связанные с серьезными некомпенсированными венозными шунтами от одного плода к другому; большое различие в размерах плодов свидетельствует о монохорионическом развитии.

**Синдром фетальной трансфузии.** Синдром заключается в том, что в артерию одного из близнецов поступает кровь, удаляемая из вены другого. У последнего появляется плетора, он увеличивается в размере, тогда как первый становится анемичным и малого размера. Многоводие при многоплодной беременности всегда приводит к синдрому фетальной трансфузии. Дородовая диагностика синдрома позволяет осуществить переливание крови близнецу-донору или кровопускание реципиенту. Внутриутробная гибель плода-донора может привести к генерализованному тромбозу мелких артериол плода-реципиента вследствие поступления крови с повышенным содержанием тромбопластина из мацерирующегося плода-донора. У оставшегося живым плода может развиваться диссеминирующая внутрисосудистая коагуляция.

Послеродовое определение зиготности близнецов. Критерии для определения монозиготности близнецов могут быть следующими: 1) близнецы одного пола; 2) одинаковая форма ушных раковин и зубов (при этом они не обязательно должны быть более сходными, чем правая и левая части одного индивида); 3) волосы одного цвета, вида и распределения; 4) глаза одного цвета и формы; 5) кожа одинакового цвета и вида (невусы могут быть различны); 6) одинаковые конфигурация, строение и размер рук и ног; 7) близкие антропометрические параметры.

Детальное определение группы крови и тканевое типирование могут служить для подтверждения монозиготности.

**Прогноз.** В большинстве случаев близнецы рождаются недоношенными, а роды проходят с более серьезными осложнениями, чем при одноплодной беременности. Несмотря на то что среди монохорионических близнецов коэффициент перинатальной смертности наиболее высок, не выявлено значительных различий в уровне неонатальной смертности среди близнецов и неблизнецов, сравнимых по массе тела при рождении. Все же, поскольку большинство близнецов проявляют признаки незрелости (отличаются недостаточной массой тела), уровень их смертности выше, чем детей, родившихся от одноплодной беременности. Перинатальная смертность среди последних в 4 раза ниже, чем среди близнецов. Однако у последних выше частота врожденных пороков развития, несовместимых с жизнью. Увеличивается также частота разрыва предлежащих сосудов пупочного канатика (*vasa previa*) и оболочечного прикрепления пуповины, при котором повышается риск кровотечений во время родов. У моноамниотических близнецов высока опасность переплетения пуповин, что может привести к асфиксии в родах. Если один из плодов мацерируется, то живой близнец обычно рождается первым. Теоретически второй по порядку рождения близнец более подвержен гипоксии из-за возможности отделения плаценты сразу после рождения первого близнеца. Кроме того, рождение второго близнеца может быть затруднено вследствие аномального предлежания плода, снижения тонуса матки или начавшегося после рождения первого близнеца закрытия маточного зева. Близнец с задержкой развития подвержен значительному риску гипогликемии. По достижении возраста 6 мес существенные различия в размерах близнецов, отмечаемые сразу после родов, обычно полностью исчезают.

**Тактика медицинского персонала.** Дородовая диагностика близнецовости позволяет подготовиться к соответствующим принятию родов и ведению новорожденных, находящихся в условиях высокого риска. Во время родов и в раннем периоде новорожденности требуется тщательное наблюдение за близнецами с целью обеспечения своевременного купирования асфиксии или коррекции синдрома фетальной трансфузии. Прямое переливание крови при анемии у близнеца-донора или обменное частичное переливание крови близнецу-реципиенту следует проводить по клиническим показаниям.

### Список литературы

- Benirschke K., Chung K. K.* Multiple pregnancy. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288: 1276, 1329.
- McCarthy B. J., Sachs B. P., Layde P. M.* et al. The epidemiology of neonatal death in twins. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 141:252.
- Rausen A. R., Seki M., Strauss L.* Twin transfusion syndrome. A review of 19 cases studied at our institution. — *J. Pediatr.*, 1973, 66:613.
- Soma H., Yoshida K., Tada M.* et al. Fetal abnormalities associated with twin placentation. — *Teratology*, 1975, 12:211.

**Терминология.** Согласно терминологии ВОЗ<sup>1</sup>, «недоношенность» означает детей, родившихся живыми в срок до 37-й недели после 1-го дня последней менструации. Термин «недоношенность» часто употребляют для обозначения незрелости. В настоящее время новорожденных с очень низкой массой тела (мее 750 г) рассматривают как незрелых. Ранее всех новорожденных с массой тела 2500 г или менее считали недоношенными, однако в настоящее время полагают, что у новорожденных с массой тела 2500 г или менее (т. е. новорожденные с малой массой тела) либо укорочен срок гестации, либо замедлены темпы внутриутробного развития (отставание внутриутробного развития), либо то и другое одновременно. Незрелость и отставание внутриутробного развития связаны с высоким риском неонатальной смертности и заболеваемости. В идеале определять значение низкой массы тела при рождении следовало бы отдельно для представителей разных с генетической точки зрения и как можно более однородных с социальной точки зрения групп населения. На рис. 8-7 представлена зависимость уровня неонатальной смертности от массы тела при рождении и гестационного возраста новорожденного.

**Частота.** В 1981 г. масса тела 6,8% живорожденных детей в США составляла 2500 г или менее, причем у представителей европеоидной расы этот процент составил 5,7, а у представителей негроидной расы — 12,5. Только у 1/3 живорожденных с низкой массой тела гестационный возраст был 37 нед или более. Большинство из них при массе тела на 10% или более ниже нормы отставали по внутриутробному развитию. Подобных новорожденных относят к группе небольших для соответствующего гестационного возраста. Если масса тела новорожденного ниже нормы на 5—7%, его относят к группе соответствующих гестационному возрасту. За исключением доношенных новорожденных с низкой массой тела, в первой группе неонатальная и постнатальная смертность в целом ниже, чем в последней группе.

**Новорожденные с очень низкой массой тела.** В эту группу входят новорожденные с массой тела 1500 г или менее. В США в 1981 г. они составляли около 1,2% по отношению ко всем родившимся.

Некоторое уменьшение числа новорожденных с низкой массой тела в течение последнего десятилетия произошло в основ-

<sup>1</sup> На Ассамблее ВОЗ в 1950 г. было принято следующее определение живорожденности: «Полное выделение или извлечение плода, который после отделения от организма матери произвел самостоятельный вдох и проявил такие признаки жизни, как сокращения сердца, пульсация пуповины, активные движения произвольных мышц, независимо от того, пересечена или не пересечена пуповина». Это определение было одобрено Американской Ассоциацией вправоохранения.

ном за счет уменьшения числа доношенных детей, родившихся с незначительно меньшей по отношению к норме массой тела (1501—2500 г). Однако дети, родившиеся с очень низкой массой тела, составляют группу, в которой каждый второй умирает в период новорожденности, причем их выживаемость прямо связана с массой тела при рождении: если она составляет 501—600 г, то выживают около 2% детей, при массе тела 1251—1500 г — 85—95% новорожденных. В настоящее время оказание перинатальной медицинской помощи и создание условий для выживаемости новорожденных с очень низкой массой тела приобрели большое значение, так как проведение этих мероприятий оказывает положительное воздействие на общую структуру смертности недоношенных детей, и на обеспечение снижения уровня смертности этих детей выделяются большие средства. Снижение их уровня смертности, возможно, не связано с тяжелой патологией. Тем не менее таких новорожденных чаще, чем более крупных детей, госпитализируют на 1-м году жизни по поводу паховых грыж, инфекций, последствий недоношенности и неправильного ухода за ними.

**Факторы, определяющие преждевременность родов и рождение детей с низкой массой тела.** Трудно разделить факторы, определяющие преждевременность родов и отставание развития плода. Существует прямая зависимость между частотой преждевременных родов и низкой массой тела новорожденного и материальным положением беременной. При тяжелом социально-экономическом положении семьи беременности часто сопутствуют недостаточность питания, анемия и разнообразные заболевания, неадекватное наблюдение за беременной, наркомания, акушерская патология, нарушения репродуктивной функции у женщины (бесплодие, аборт, случаи мертворождения, недоношенность и низкая масса тела ребенка при рождении). В этой социальной группе более часты и такие ассоциированные факторы, как внебрачная беременность, беременность у подростков, наступление беременности через короткое время после предыдущей, беременность у женщины, имеющей более четырех детей, и др. Однако данные о системных различиях скорости роста плода в зависимости от таких факторов, как рост и телосложение беременной, порядковый номер ребенка, масса тела сиблинга, социальное положение семьи, курение женщины и др., еще не являются однозначным доказательством того, что различия по массе тела новорожденных в разных группах населения в большей степени связаны с воздействием окружающей среды, нежели с генетическими факторами.

Преждевременное рождение детей, низкая масса тела которых соответствует их гестационному возрасту, объясняется такими причинами, как неспособность матки удерживать плод, вмешательство в ход развития беременности, преждевременное отделение плаценты или преждевременное стимулирование сокращений матки.

## Факторы, часто связываемые с преждевременными родами

- Со стороны беременной
  - Эритробластоз плода
  - Недостаточность шейки матки
  - Преэклампсия
  - Тяжелое заболевание беременной
  - Инфекции мочевых путей
- Со стороны плода
  - Врожденные пороки развития
  - Многоплодная беременность
- Со стороны плаценты
  - Преждевременный разрыв околоплодных оболочек
  - Амниотит
  - Предлежание плаценты
  - Многоводие
  - Преждевременное отделение плаценты
- Ятрогенные
- Невыясненные

Отставание внутриутробного развития связано с факторами, влияющими на кровоснабжение и функцию плаценты, рост и развитие плода или общее состояние здоровья и питания беременной.

### Возможные причины отставания развития плода

- Со стороны плода
  - Хромосомные аномалии (например, аутосомная трисомия)
  - Хронические инфекционные заболевания плода (например, цитомегалия, врожденная краснуха, сифилис)
  - Радиационное поражение
  - Многоплодная беременность
  - Аплазия поджелудочной железы
- Со стороны плаценты
  - Уменьшение массы и/или клеточного состава плаценты
  - Уменьшение плодной поверхности
  - Воспаление ворсин (бактериальное, вирусное, паразитарное)
  - Инфаркт
  - Опухоли (хориоангиома, пузырный занос)
  - Отделение плаценты
  - Трансфузионный синдром близнецов (парабиотический синдром)
- Со стороны организма беременной
  - Токсикоз
  - Гипертензия и/или заболевание почек
  - Гипоксемия (в условиях высокогорья, заболевания сердца и легких, сопровождаемые цианозом)
  - Нарушения питания и хронические заболевания
  - Серповидно-клеточная анемия
  - Употребление наркотиков, алкоголя, никотина (курение) и лечение антималярийными препаратами

Многие факторы тождественны таковым для недоношенных новорожденных и новорожденных с низкой массой тела и отставанием внутриутробного развития.

**Послеродовая оценка гестационного возраста.** По сравнению с недоношенными новорожденными с соответствующей гестационному возрасту массой тела новорожденные с отставанием внут-

	Оценка, баллы				
	0	1	2	3	4
Внешние признаки					
Отек	Явный отек рук и ног, ямки после надавливания на ткани в области большеберцовой кости	Нечеткий отек рук и ног и ямки от надавливания на ткани в области большеберцовой кости	Отек отсутствует		
Состояние кожи	Очень тонкая, желатиноподобная	Тонкая и гладкая	Мягкая, умеренно утолщена, сыпь или шелушение	Слегка утолщена, поверхностные трещины и шелушение особенно на руках и ногах	Утолщена, пергаментоподобная, поверхностные или глубокие трещины
				Бледная, розовый цвет сохраняется лишь в кончике ушных раковин, губ, на ладонных поверхностях и стопах	
Цвет кожи (у неплещущего ребенка)	Темно-красный	Равномерно розовая	Бледно-розовая (неоднородная окраска по всему телу)		
Непрозрачность кожи туловища	Многочисленные вены и венулы, четко определяемые визуально особенно на брюшной стенке	Видны вены и венозные ветви	Четко видны некоторые большие сосуды на брюшной стенке	На брюшной стенке неотчетливо видны некоторые большие сосуды	Сосуды не видны
Лануго (на спине)	Лануго отсутствует	В избытке длинные и толстые волосы по всей спине	Волосы истончены, особенно в нижней части спины	Небольшие количества лануго	По меньшей мере половина поверхности спины свободна от лануго
Подощенные складки	Ножные складки отсутствуют	Красноватого цвета следы на передней поверхности стопы	Четкие красноватого цвета следы более чем на 1/3 передней поверхности стопы, углубления менее чем на 1/3 ее поверхности	Углубления более чем на 1/3 передней поверхности стопы	Четкие углубления более чем на 1/3 передней поверхности стопы
Формирование сосков	Соски едва заметны, ареолы отсутствуют	Соски четко определяются, ареолы гладкие и плоские, диаметр менее 0,75 см	В области ареол точечные образования, не возвышающиеся, диаметр менее 0,75 см	Точечные возвышающиеся образования в области ареол, диаметр 0,75 см	
Размер молочных желез	Ткань молочных желез не пальпируется	Одна молочная железа или обе в диаметре менее 0,5 см	Размер молочных желез 0,5—1,0 см	Размер молочных желез 1 см	
Форма ушных раковин	Ушная раковина уплощена и бесформенна, завиток на кончике отсутствует или едва заметен	Частичное загибание конца ушной раковины	Частичное загибание верхней части ушной раковины	Четкий загиб конца всей ушной раковины	
Плотность ушных раковин	Ушная раковина мягкая на ощупь, легко сгибается и не расправляется	Ушная раковина мягкая, легко сгибается, но медленно расправляется	Образование хряща в ушной раковине, но она мягкая и расправляется	Ушная раковина твердая по краю определяется хрящ, легко расправляется	
Половые органы у мальчиков	В мошонке яичек нет	Одно яичко в мошонке расположено выше другого	По меньшей мере одно яичко опустилось в мошонку		
Половые органы у девочек при расправлении бедер	Большие половые губы заметно разделены, малые выступают	Большие половые губы почти закрывают малые	Большие половые губы полностью покрывают малые		

Рис. 8-8. Оценка внешних признаков физического развития новорожденного по Дубовитцу [Dubowitz L., Dubowitz V. Gestational age of Newborn. — Reading M. A.: Addison-Wesley Pub. Co Inc., 1977].

Рис. 8-9. Неврологическая симптоматика по Дубовитцу. Неврологические характеристики оцениваются в баллах, сумму которых прибавляют к общему числу баллов, полученному при оценке физических критериев [Dubowitz L., Dubowitz V. Gestational Age of the Newborn. — Reading, Mass.: Addison-Wesley Pub. Co Inc., 1977].

Неврологические признаки	0					
	0	1	2			
Поза						
Квадратное окно						
Тыльное сгибание стопы						
Ответная реакция руки						
Ответная реакция ноги						
Подколенный угол						
пяти к уху						
Синдром носого движения						
Отставание движения головы						
Подвешивание за живот						

риутробного развития отличаются недостаточной массой тела и непропорционально большим размером головы по отношению к размерам тела. У новорожденных той и другой группы часто отсутствует подкожный жировой слой. У многих новорожденных (например, с небактериальными инфекциями или хромосомными абберациями) значительно уменьшены масса тела и объем головного мозга, что обычно называют симметричной задержкой роста. В целом развитие нервной системы (например, скорость проводимости по нервным путям) коррелирует с гестационным возрастом плода.

При оценке гестационного возраста новорожденного могут быть полезны внешние признаки. Широко используемая система оценки гестационного возраста, разработанная Dubowitz, дает точность определения  $\pm 2$  нед (рис. 8-8, 8-9, 8-10). Если гестационный возраст новорожденного не соответствует данным осмотра беременной, дню ее последней менструации и результатам ультразвукового обследования плода, его относят к группе высокого риска.

Болезни у детей, родившихся с низкой массой тела. С незрелостью связаны тенденция к усугублению тяжести и одновременно к уменьшению четкости проявления клинических признаков большинства заболеваний в период новорожденности. К основным причинам смерти новорожденных относят болезнь гиалиновых мембран, внутрижелудочковое кровоизлияние, септицемию, асфиксию и родовую травму (главным образом черепно-мозговую). Сама по себе недоношенность не может быть причиной смерти живорожденного ребенка.

Несмотря на перекрещивание многих факторов риска, частота некоторых из них изменяется в зависимости от массы тела новорожденного, гестационного возраста и массы тела по отношению к гестационному возрасту. К наиболее опасным клиническим состояниям, связанным с недоношенностью, относятся синдром дыхательных расстройств (болезнь гиалиновых мембран, кровоизлияние в легкое, синдром аспирации, врожденная пневмония, пневмоторакс, бронхолегочная дисплазия), повторная остановка дыхания, гипогликемия, гипокальциемия, гипербилирубинемия, анемия, отеки, неврологическая симптоматика, связанная с черепно-мозговой травмой, нарушение кровообращения, гипотермия, бактериальный сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Кроме того, недоношенные новорожденные часто плохо сосут и/или у них отсутствует координация сосательных движений; в течение длительного времени их масса тела не увеличивается и развивается поздний метаболический ацидоз.

Дети с низкой массой тела по отношению к гестационному возрасту представляют собой весьма неоднородную группу, даже если исключить из нее детей с врожденными пороками развития или инфекцией. Патология у них связана скорее с гестационным возрастом, нежели с массой тела при рождении.

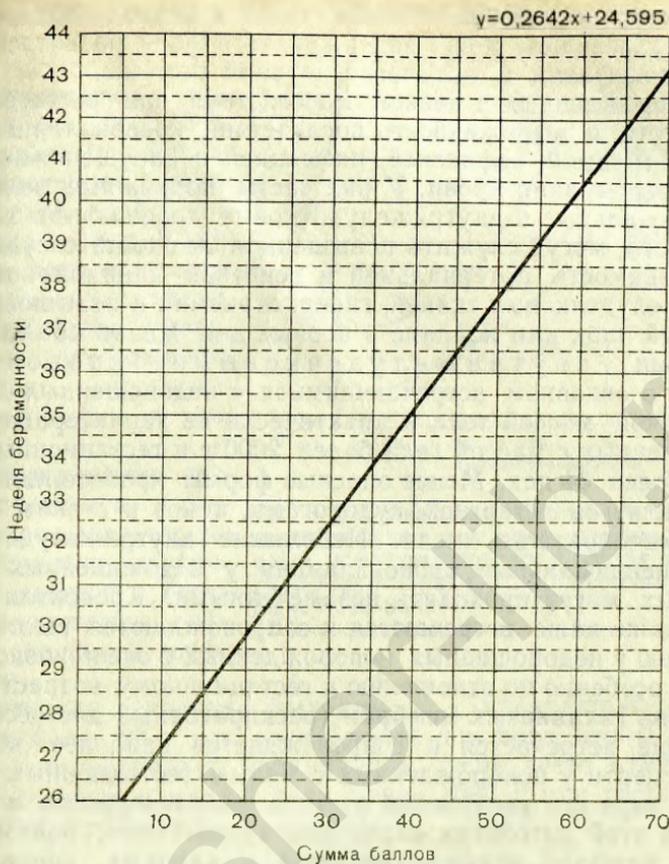


Рис. 8-10. Соотношение общей суммы баллов, полученных при оценке внешних физических и неврологических признаков и гестационного возраста новорожденного ( $\pm 2$  нед) [Dubowitz L., Dubowitz V. Gestational Age of the Newborn.— Reading Mass.: Addison-Wesley Pub. Co Inc. 1977].

Так, у недоношенных новорожденных с низкой массой тела по отношению к гестационному возрасту опасность развития болезни гиалиновых мембран меньше, чем этого можно ожидать в связи с их низкой массой тела при рождении, что объясняется, видимо, хроническим внутриутробным стрессом, ускоряющим созревание легких. У новорожденных с низкой массой тела по отношению к гестационному возрасту чаще развиваются перинатальная асфиксия, гипогликемия, гипотермия, легочные кровоизлияния, аспирация мекония, некротизирующий энтероколит, полицитемия, заболевания, связанные с врожденными аномалиями или инфекциями. Прогноз зависит от причины отставания внутриутробного развития и своевременного распознавания и коррекции этих опасных нарушений. У детей с низкой массой тела при рождении и окружностью головы менее 10-го процен-

тиля и неврологической симптоматикой в периоде новорожденности в дальнейшем могут задерживаться рост, развиваться поздняя микроцефалия и патология нервной системы.

У новорожденных с низкой массой тела при рождении высоки частота и выраженность последствий кровоизлияний, связанных с травмой, асфиксией, инфекцией и нарушениями механизмов свертывания крови. У них часты подкожные экхимозы, субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния. Причиной этого могут служить повышенная ломкость сосудов, высокая уязвимость артериальной и венозной капиллярной сети и околожелудочковых тканей, гипернатриемия и повышение АД. Внезапный шок или коллапс в первые дни жизни объясняются обширными внутрижелудочковыми кровоизлияниями, в основном встречающимися у недоношенных детей с очень низкой массой тела и практически не характерными для новорожденных с массой тела более 2000 г и гестационным возрастом более 34 нед. Менее опасные формы кровоизлияний могут проявляться летаргией, судорогами, апноэ и резким снижением гематокритного числа. Небольшие внутрижелудочковые или субэпендимальные кровоизлияния у недоношенных новорожденных могут проходить незамеченными. Кровоизлияния в легкие также чаще встречаются и сопровождаются высокой летальностью у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела, особенно по отношению к гестационному возрасту.

**Болезнь гиалиновых мембран** (респираторный дистресс-синдром) чаще встречается и сопровождается наиболее высоким риском смерти у новорожденных с малым гестационным возрастом; по мере его увеличения частота заболеваемости и смертность при этой патологии значительно снижаются. Болезнь гиалиновых мембран редко встречается у крупных доношенных новорожденных, если не считать детей, родившихся с помощью операции кесарева сечения или от беременной, больной диабетом.

**Врожденные пороки развития.** Наиболее высока частота врожденных пороков среди всех живорожденных детей у новорожденных с низкой массой тела, особенно у недоношенных и доношенных с низкой массой тела по отношению к гестационному возрасту. Врожденные пороки развития обычно связаны с внутриутробным отставанием роста, а также с тазовым предлежанием плода. Частота дефекта межжелудочковой перегородки значительно выше у новорожденных с массой тела менее 2500 г и гестационным возрастом менее 34 нед. У детей с хромосомными aberrациями (трисомия 21 и 18) и с врожденной краснухой наиболее высока частота врожденных пороков сердца и низкой массы тела по отношению к гестационному возрасту. Дети с мекониевой и кишечной непроходимостью, расщелиной передней брюшной стенки и омфалоцеле часто бывают недоношенными, особенно при многоводии в анамнезе.

**Незаращение артериального протока.** Этот порок развития

у детей с низкой массой тела при рождении описан в соответствующем разделе.

**Гипогликемия** может встречаться у 15% недоношенных и у 67% новорожденных с внутриутробной задержкой развития (рис. 8-11). Раннее вскармливание и внутривенное введение глюкозы уменьшают возможность развития гипогликемии до 5% и ниже.

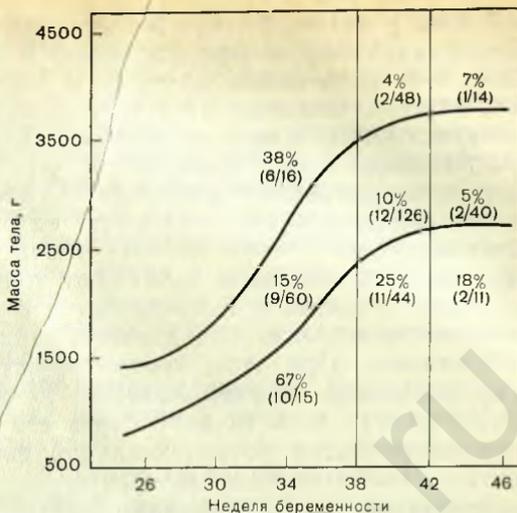


Рис. 8-11. Зависимость частоты гипогликемии от массы тела при рождении, гестационного возраста и внутриутробного развития плода [The High Risk Infant/Ed. L. O. Lubchenco. Philadelphia: W. B. Saunders, 1976].

1 — 90-й процентиль, 2 — 10-й процентиль.

**Гипергликемия** часто встречается у глубоко недоношенных детей, которым внутривенно вводили большие количества глюкозы (более 10 мг/кг в 1 мин).

**Повторная остановка дыхания**, т. е. прекращение дыхания на срок более 20 с или достаточный для того, чтобы появился цианоз или развилась брадикардия, чаще всего отмечается у новорожденных с массой тела менее 1500 г или гестационным возрастом до 32 нед.

#### Факторы, определяющие развитие апноэ

- Патология желудочно-кишечного тракта: желудочно-пищеводный рефлюкс
- Инфекции: сепсис, менингит, некротизирующий энтероколит
- Метаболические нарушения: снижение уровня глюкозы, кальция и парциального давления кислорода, повышение температуры окружающей среды и уровня аммиака, повышение или снижение уровня натрия
- Патология сосудистой системы: гипо- и гипертензия, анемия, обезвоживание организма
- Повреждение ЦНС: медикаментозное лечение, геморагии, судороги, рефлекс, сонливость, незрелость
- Легочная патология: обструкция дыхательных путей, спадение альвеол, подвижность грудной стенки, глоточный рефлекс, внутрилегочная патология
- Идиопатическое апноэ

**Некротизирующий энтероколит** часто бывает у новорожденных с низкой массой тела, чаще всего менее 1500 г, но может встречаться и у доношенных детей с нормальной массой тела при рождении.

При лечении кислородом в концентрациях, превышающих таковые в воздухе, высок риск развития **ретролентальной фиб-**

**роплазии** у недоношенных детей (ретинопатия недоношенных). Повышение напряжения кислорода в артериальной крови может обусловить спазм артерий и последующее гипоксическое повреждение незрелой сетчатки. Осматривать глазные яблоки новорожденного после оксигенации следует только после ее прекращения, перед выпиской и через 3 мес после выписки. При ретролентальной фиброплазии иногда требуется хирургическое вмешательство. Опасность ее развития и последующая частичная или полная слепота значительно снижаются в тех случаях, если кислород назначают только при абсолютных показаниях и только в количествах и в сроки, необходимые для достижения эффекта при дистресс-синдроме, апноэ, гипоксемии или цианозе. При этом контролируют напряжение кислорода в артериальной крови, которое не должно превышать 50—80 мм рт. ст., хотя точно уровень его напряжения, обуславливающий развитие ретролентальной фиброплазии, пока не известен. Наиболее важным фактором риска ретролентальной фиброплазии при оксигенации считается незрелость новорожденного, другим фактором риска — гиперкарбия. Таким образом, при оксигенотерапии необходимо учитывать тот факт, что если недостаток кислорода вызывает гипоксию головного мозга, то его избыток может вызвать развитие ретролентальной фиброплазии. Профилактическое введение витамина Е может уменьшить тяжесть заболевания у некоторых детей, однако его использование может быть связано с увеличением риска сепсиса, некротизирующего энтероколита и другими серьезными системными токсическими процессами.

**Ядерная желтуха**, связанная с гипербилирубинемией, обнаружена в 2—20 % случаев при вскрытии недоношенных детей. Причиной ее служит, по-видимому, неадекватное использование лекарственных средств, например введение роженице или новорожденному больших количеств аналогов витамина К или использование в качестве химиофилактического средства сульфизоксазола. Опасность ядерной желтухи очень высока у новорожденных с очень низкой массой тела, особенно при менингите. У этих детей риск заболевания возникает даже при концентрации билирубина около 100 мг/л.

**Незрелость** анатомического строения или физиологических и биохимических функций представляет собой признак относительной нежизнеспособности недоношенного ребенка. Она препятствует его адаптации к новым условиям внеутробной жизни: поддержанию теплового баланса, алиментарной и иммунологической функций, выведению продуктов метаболизма и токсичных веществ. Функция дыхания у незрелых новорожденных ограничена за счет гиповентиляции перфузируемых легочных альвеол и недостаточной на их поверхности активности сурфактанта, что предотвращает их спадение. Незрелость дыхательных путей и легочной ткани, а также жидкость в легких обуславливают ограничение тока в них воздуха. Способность умень-

шать потери тепла при охлаждении пропорциональна размеру поверхности тела новорожденного. Понижение уровня гликогена в миокарде и печени сопровождается снижением резистентности незрелого новорожденного к умеренно выраженной асфиксии. У незрелых новорожденных снижены почечный плазмоток, клубочковая фильтрация и функции канальцев. Сердечно-легочное кровообращение у них является переходным от кровообращения плода к кровообращению взрослого человека. Шунты через артериальный проток и овальное отверстие возникают в результате стресса, гипоксии или полицитемии и приводят к недостаточности кровообращения и кровоснабжения жизненно важных органов.

**Уход за недоношенными новорожденными.** Очищение дыхательных путей, обеспечение дыхания и уход за пуповиной сразу после рождения не отличаются от таковых у здоровых доношенных новорожденных. Особенности ухода за недоношенными новорожденными заключаются в поддержании проходимости дыхательных путей и профилактике аспирации содержимого желудка. Дополнительные мероприятия состоят из: 1 — обязательного постоянного наблюдения за детьми и содержания их в кувезе; 2 — обеспечения повышенного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе; 3 — соблюдения особенностей вскармливания. Особую важность следует придавать асептике. Необходимо учитывать, что обычные процедуры, связанные с уходом, могут вызвать гипоксию у недоношенного новорожденного. Особое внимание следует также обратить на присутствие и постоянное активное участие родителей в уходе за ребенком. Мать необходимо обучить уходу за недоношенным ребенком после выписки из родильного дома и разъяснить ей особенности его дальнейшего роста и развития. В результате длительного отдельного содержания матери и недоношенного новорожденного в неонатальном периоде могут возникнуть серьезные нарушения в процессе установления нормального контакта между ними, что впоследствии может привести к нарушению поведения и физического развития ребенка: отставанию роста, синдрому депривации, плохому отношению к ребенку и др.

**Уход.** В настоящее время кувезы обеспечивают сохранение тепла в организме новорожденного в результате создания тепловой внутренней воздушной среды и стандартной влажности. В них обеспечивается также регулируемая подача кислорода и обеззараживание воздуха при надлежащих условиях обработки. Число выживших новорожденных с низкой массой тела или больных увеличивается, если они содержатся при температуре, близкой к нейтральной. Последняя определяется как сумма температур воздуха, излучающих поверхностей, относительной влажности и движения воздуха, при которых теплопродукция (измеряемая по потреблению кислорода) минимальна и ректальная температура находится в пределах нормы. Нейтральная температура зависит от размеров и возраста новорожден-

ного; по мере увеличения размеров и возраста ребенок нуждается в более низкой температуре окружающей среды. По современным представлениям, оптимальная температура в кувезе, необходимая для обеспечения минимальных теплопотерь и минимального потребления кислорода у раздетого ребенка, должна быть такова, чтобы ректальная температура при этом составляла 36,5—37,0°C. Оптимальную температуру в кувезе поддерживают на уровне в зависимости от размеров и гестационного возраста новорожденного. В некоторых случаях само по себе содержание в кувезе недостаточно для поддержания нормального теплообмена у недоношенных новорожденных; в этом случае требуется пеленание и применение плексигласовых тепловых экранов.

Поддержание относительной влажности в пределах 40—60 % помогает установить тепловой баланс за счет уменьшения теплопотерь при сниженной температуре окружающего воздуха, предупреждения высушивания и раздражения дыхательных путей, особенно при кислородотерапии и эндо- или назотрахеальной интубации. При таком уровне влажности уменьшаются вязкость секрета, испарение жидкости через легкие.

Оксигенотерапия с целью профилактики гипоксии и недостаточности кровообращения должна проводиться с учетом риска гипероксии глаз (ретролентальная фиброплазия), а также кислородного повреждения легких. Для поддержания и стабильной концентрации вдыхаемого кислорода и контроля за ней следует по возможности вводить его через специальные шлемы (колпаки), эндотрахеальные трубки и аппарат постоянного положительного давления. Цианоз, одышка, апноэ служат клиническим показанием для использования минимальных доз кислорода, необходимых для того, чтобы купировать эти синдромы. Свести к минимуму потенциальную опасность гипо- или гипероксии можно только путем наблюдения за парциальным напряжением кислорода в артериальной крови и периодических измерений концентрации применяющегося кислорода на основании данных лабораторных анализов. Значительные ограничения возможностей и надежности клинической диагностики цианоза обуславливают ошибки, когда даже опытные клиницисты назначают слишком большие или малые дозы кислорода. Этих ошибок можно избежать только при комплексной оценке клинических и лабораторных данных. Эффективным методом контроля за концентрацией кислорода является применение электрода для чрескожного определения содержания кислорода. Содержание газов в капиллярной крови не может служить адекватным показателем концентрации кислорода в артериальной крови.

При отсутствии кувезов общие принципы поддержания теплового баланса, описанные выше, могут быть реализованы при разумном использовании лучистых источников тепла, пленок, радиаторов, грелок и контроле за температурой и влажностью

воздуха в помещении. В некоторых случаях временно используют кислород через маску или интубационную трубку.

Ребенка можно вынимать из кувеза только в том случае, если это не приводит к изменению его внутренней температуры, окраски кожных покровов и снижению двигательной активности независимо от того, сколько дней или недель после рождения ребенок находился в кувезе.

**Вскармливание.** При кормлении недоношенных детей в каждом конкретном случае применяют разные методы или совокупность методов питания с учетом индивидуальной патологии. Во время кормления важно следить за тем, чтобы ребенок не утомлялся, чтобы он не аспирировал пищу или не срыгивал. Необходимо иметь в виду, однако, что все методы вскармливания связаны с определенным риском, во избежание чего к этому необходимо привлекать квалифицированный персонал. Недоношенным детям с дыхательными нарушениями, гипоксией, недостаточностью кровообращения, повышенной секрецией, рвотой, сепсисом, угнетением функции ЦНС, незрелостью или другими признаками серьезной патологии энтеральное питание противопоказано. Им следует вводить питательные вещества, жидкости и электролиты парентерально.

Недоношенных детей с большой массой тела при рождении можно вскармливать грудью или через соску. Однако из-за неразвитости у них рефлекса сосания кормление грудью может быть затруднено, поэтому временно можно давать сцеженное женское молоко из бутылочки. При вскармливании из бутылочки для уменьшения сосательного усилия следует применять мягкие соски с большими отверстиями. Энтеральное кормление предполагает достаточную силу сосательных движений, координацию глотания, перекрытие гортани и носовых ходов при помощи надгортанника у язычка и моторику пищевода. Эта координация отсутствует у новорожденных, гестационный возраст которых составляет менее 34 нед.

Новорожденных с малой массой тела и вялых следует вскармливать через зонд: резиновый катетер с внешним диаметром № 5 French и внутренним диаметром 0,05 см с закругленным безопасным наконечником и двумя отверстиями с обеих сторон. Катетер вводят через носовой ход до тех пор, пока нижний его конец не окажется в желудке ребенка примерно на 2½ см. Свободный конец катетера погружают в воду. Появление пузырьков на поверхности воды свидетельствует о том, что катетер введен неправильно и находится в трахее. В этом случае его извлекают и вводят повторно в желудок. На свободном конце катетера имеется отверстие для ввода шприца, по которому отмеренное количество смеси медленно под действием силы тяжести подается в желудок ребенка. Постоянный зонд может находиться в желудке новорожденного в течение 3—7 дней, после чего его заменяют зондом, вводимым через другой носовой ход. У некоторых новорожденных вследствие раз-

дражения носоглотки зондом может появиться избыточное выделение слизи или рвота. В таких случаях катетер следует с осторожностью ввести через рот и удалять после окончания каждого кормления. Переход к питанию из бутылочки или грудному вскармливанию осуществляют постепенно при ориентировке на способность ребенка принимать пищу через рот.

При вскармливании новорожденных с низкой массой тела, которые не могут принимать пищу из бутылочки или через зонд вследствие нарушения сосательных движений, глотания и задержки опорожнения желудка, успешно используются постоянные назогастральные и назоеюнальные катетеры. Однако иногда при введении назоеюнальных катетеров может быть перфорирован кишечник.

Кормление через гастростому противопоказано недоношенным детям (за исключением случаев лечения при специфических заболеваниях желудочно-кишечного тракта) из-за увеличения риска смерти. Традиционное использование частичного или полного внутривенного питания в качестве замены энтерального кормления или через зонд недостаточно обосновано и используется в редких случаях, когда введение зонда или питание через рот невозможно.

**Первое кормление.** К основным принципам вскармливания недоношенных детей относятся осторожность и постепенность. Раннее начало кормления раствором глюкозы или смесями уменьшает вероятность гипогликемии, дегидратации и гипербилирубинемии, причем без дополнительного риска аспирации. Однако глюкозу используют лишь при условии, что питание через рот не противопоказано, и исключают при дыхательном дистресс-синдроме или других нарушениях, при которых показано внутривенное введение солей, жидкостей и питательных веществ.

При нормализации двигательной и сосательной активности у ребенка можно начать кормление через рот. Необходимо учитывать, однако, что новорожденные с массой тела до 1500 г и даже более крупные дети могут нуждаться в кормлении через зонд, так как они еще не способны координировать сосательные и глотательные движения. Начинать кормление новорожденных с массой тела до 1000 г следует с 1—2 мл 5% водного раствора глюкозы, с массой тела 1000—1500 г с 2—4 мл и с массой тела более 1500 г с 5—10 мл. Кормление 1 мл питательного раствора осуществляется каждый час в течение первых 8 ч, причем количество раствора увеличивается на 1 мл при каждом следующем кормлении. Затем новорожденного следует кормить через каждые 2 ч, увеличивая дозу на 2 мл при каждом кормлении, пока доза питательного раствора не достигнет 12 мл. При хорошей переносимости водного раствора глюкозы можно использовать питательные смеси через 12 ч. Выпускаемые стандартные смеси с содержанием 1,4 ккал приемлемы для большинства недоношенных детей. Количество

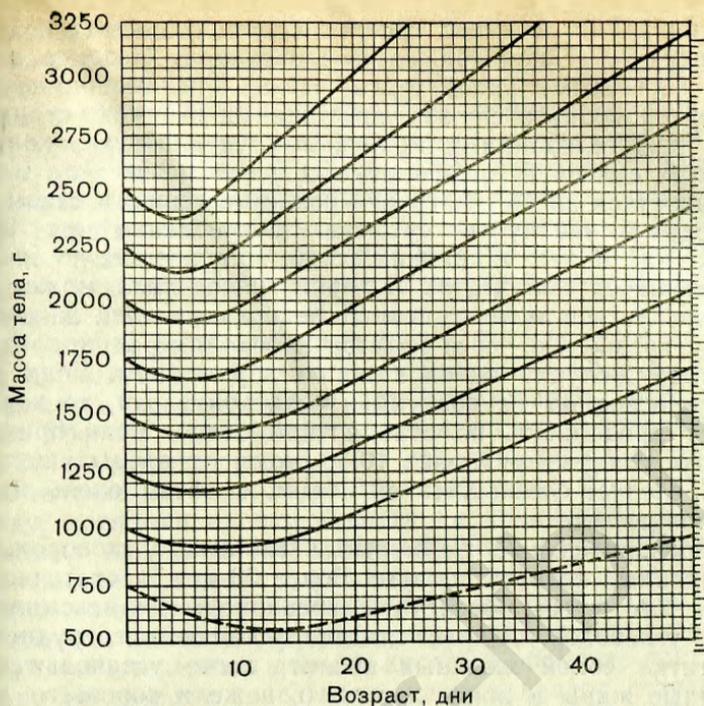


Рис. 8-12. Сетка для регистрации массы тела недоношенного ребенка. Средняя скорость увеличения массы тела зависит от таковой при рождении [Dancis J. et al. J. Pediatr., Vol. 33].

смеси следует постепенно увеличивать, пока суточное потребление не достигнет 150 мл/кг. Дозу еще увеличивают, если ребенок проявляет признаки недоедания или у него не увеличивается масса тела. Нормы ожидаемого увеличения массы тела для новорожденных представлены на рис. 8-12. У некоторых новорожденных с функциональной недостаточностью желудка масса тела не увеличивается при потреблении питательных смесей с 1,4 ккал/г. В таких случаях кормление следует осуществлять чаще для увеличения общего суточного количества потребляемых питательных веществ или довести калорийность смеси до 1,9 ккал/г. При употреблении смесей высокой калорийности следует иметь в виду опасность дегидратации.

Новорожденным с массой тела 1000—1500 г можно вводить раствор глюкозы (после первых двух—трех кормлений) с интервалом 2—3 ч с добавлением 2—4 мл смеси на каждое кормление в зависимости от реакции ребенка. Новорожденные с массой тела более 1500 г получают питание через 3—4 ч, причем на каждое кормление количество смеси увеличивают на 4—8 мл.

При срыгиваниях, рвоте, вздутии живота или отказе от

пищи на ранних стадиях вскармливания возникает подозрение на сепсис или непроходимость кишечника. Позднее эти признаки заставляют заподозрить сепсис или язвенно-некротический энтероколит и служат показаниями к отмене стандартной схемы вскармливания и медленному увеличению количества вводимых смесей. У недоношенных детей масса тела может не увеличиваться до 10—12-го дня вскармливания; в таком случае необходимо увеличить суточное потребление до 130—150 ккал/кг или более. У крепких детей, получающих по схеме увеличивающиеся количества калорий, масса тела может начать увеличиваться в течение первых нескольких дней жизни.

При кормлении через катетер необходимо аспирировать содержимое желудка перед каждым кормлением. Если оно состоит в основном из воздуха и остатков слизи, то кормление следует продолжать по стандартной схеме. Если при этом в аспирате содержится более 10 % смеси от предыдущего кормления, следует уменьшить ее объем, а затем очень медленно увеличивать его.

Пищеварительные ферментные системы у новорожденных, гестационный возраст которых более 28 нед, достаточно развиты для того, чтобы обеспечить переваривание и всасывание белков и углеводов. Жиры, однако, усваиваются труднее из-за недостатка солей желчных кислот; легче усваиваются ненасыщенные жиры и жиры женского, нежели коровьего, молока. У новорожденных с массой тела до 2000 г она достаточно увеличивается, если они получают женское или близкое к нему по составу молоко (40 % казеина и 60 % молочной сыворотки) с содержанием белка 2,25—2,75 г/(кг·сут), так как оно содержит все необходимые для недоношенного ребенка аминокислоты, в том числе тирозин, цистин и гистидин. Более крупные и быстро растущие дети могут усваивать и большие количества белков. Однако суточное потребление их более 4,5 г/кг·сут может быть опасно: несмотря на усиление линейного роста возможны получение аномальных аминокрамов плазмы, увеличение содержания азота мочевины, аммиака и натрия, метаболический ацидоз (при использовании коровьего молока) и замедление нервно-психического развития. Высококалорийные смеси, приготовленные на основе коровьего молока, содержащие большие количества белков и электролитов, могут создать большие солевые нагрузки на почки — факт, имеющий значение для поддержания водного баланса, особенно при диарее или лихорадке.

Женское молоко не всегда оптимально для новорожденных с массой тела менее 1000 г, поскольку они должны получать большее количество кальция, фосфора и белков. Наиболее всего подходит молоко матери недоношенного новорожденного. Можно также использовать специальные смеси для недоношенных.

Несмотря на то что смеси в количествах, обеспечивающих нормальный рост, содержат витамины, общее количество сме-

сей, достаточное для покрытия потребностей, достигается через несколько недель. Детям с низкой массой тела следует вводить витаминные добавки. Точно потребность в витаминах у недоношенных детей пока не установлена, поэтому следует пользоваться суточными нормами обеспечения для доношенных детей. Однако им требуются большие дозы некоторых витаминов. Промежуточный обмен фенилаланина и тирозина отчасти зависит от содержания витамина С. У недоношенных детей недостаточное усвоение и потеря жиров с фекалиями определяют снижение всасывания витамина D и других жирорастворимых витаминов, а также кальция. У новорожденных с очень низкой массой тела часто развивается рахит. Общее суточное потребление витамина D не должно превышать 1500 МЕ. Фолиевая кислота необходима для образования ДНК и новых клеток. Уровень ее в сыворотке снижается у недоношенных детей в течение первых нескольких недель жизни и остается низким в течение 2—3 мес. При этом рекомендуются витаминные добавки, хотя они не отражаются на увеличении роста новорожденных или увеличении концентрации гемоглобина. Дефицит витамина E связан с усилением гемолиза, а выраженный дефицит — с анемией у недоношенных детей. Витамин E действует как антиоксидант, предупреждающий перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот в оболочке эритроцитов; по мере увеличения в ней этих жирных кислот потребность в витамине может увеличиться. Последствия дефицита витамина K обсуждаются в соответствующем разделе.

У детей с малой массой тела часто развивается физиологическая анемия, так как постнатальное угнетение эритропоэза усугубляется малым отложением железа и большим объемом распределения циркулирующей крови, поскольку недоношенные дети растут быстрее, чем доношенные. В связи с этим у недоношенных новорожденных анемия развивается раньше и выражена в большей степени. При потере крови плодом или новорожденным анемия усугубляется. Запасы депонированного железа даже у недоношенных новорожденных с низкой массой тела оказываются достаточными для ее удвоения. Добавочное введение железа на фоне дефицита витамина E (новорожденным, гестационный возраст которых составляет менее 34 нед) может обусловить увеличение гемолиза и уменьшение абсорбции витамина. Таким образом, добавочное введение витамина E следует прекращать при удвоении массы тела новорожденного и начать добавочное введение железа [2 мг/(кг·сут)].

При правильном кормлении у недоношенных новорожденных появляется полужидкий стул от одного до шести раз в сутки; внезапное увеличение числа испражнений или водянистая консистенция кала должны вызывать большую тревогу, чем любая, обычная для ребенка, частота испражнений.

Рвота и срыгивания также служат признаком патологии. После кормления недоношенный ребенок должен быть спокой-

ным и удовлетворенным; беспокойство, обусловленное голодом, должно появляться непосредственно перед следующим кормлением.

**Потребности в жидкости.** Они различны в зависимости от гестационного возраста, условий окружающей среды и состояния здоровья. С учетом минимальных потерь жидкости с калом у детей, не получающих ее энтерально, потребность в жидкости складывается из суммы ее количества, необходимого почкам для выведения электролитов, испарений и некоторых других потерь. Объем испаряемой жидкости находится в обратной зависимости от гестационного возраста: у глубоко незрелых недоношенных детей (масса тела менее 1000 г) он составляет почти 2—3 мл/(кг·ч), что частично объясняется тонкостью кожных покровов, отсутствием подкожного слоя жировой ткани и относительно большой площадью поверхности тела. Потери жидкости увеличиваются при использовании лучистых источников тепла и светолечения, а также у лихорадящих новорожденных. Они уменьшаются при содержании новорожденных в закрытом кувезе, в пеленках, при регулировании влажности воздуха и по мере увеличения возраста ребенка. У крупных недоношенных новорожденных (масса тела 2000—2500 г), находящихся в кувезе, количество испаряемой жидкости может составлять 0,6—0,7 мл/(кг·ч).

Потребности новорожденных в жидкости также определяются необходимостью выведения солей, например мочевины, электролитов, фосфатов. Они зависят от количества потребляемой пищи и анаболической или катаболической направленности питания. Потребность в жидкости увеличивается у новорожденных, вскармливаемых смесями, содержащими электролиты в высокой концентрации, при внутривенном кормлении, катаболизме, когда увеличивается количество конечных продуктов, подлежащих выведению. Осмоляльность мочи обычно варьирует от 7,5 до 30 мОсм/л у новорожденных, особенно с очень низкой массой тела; процесс концентрирования мочи ограничен, поэтому возникает необходимость увеличить количество потребляемой жидкости для выведения электролитов.

Доношенные новорожденные потребляют жидкость в количестве 60—70 мл/кг в 1-й день жизни, 100—120 мл/кг ко 2—3-му дню. У недоношенных новорожденных с низкой массой тела потребности в жидкости в первый день жизни составляют 70—100 мл/кг, к 3—4-му дню — до 150 мл/кг. Объем потребляемой жидкости у новорожденных следует регулировать индивидуально, но в среднем он не должен превышать 150 мл/(кг·сут). Для предотвращения дегидратации необходим строгий ежедневный контроль за увеличением массы тела, объемом и концентрацией выделенной мочи, уровнем мочевины и электролитов в сыворотке. Заключение о состоянии водного равновесия у недоношенных новорожденных трудно дать только на основании клинического осмотра. Гликозурия, полиури-

ческая стадия острого некроза почечных канальцев, диарея и другие состояния, при которых увеличиваются потери жидкости, создают дополнительную нагрузку на почки, которые неспособны задерживать жидкость и электролиты, что приводит к тяжелой дегидратации организма. С другой стороны, резкое увеличение потребления жидкости приводит к отекам, застойной сердечной недостаточности и незаращению артериального протока.

**Полное парентеральное питание.** Если энтеральное питание противопоказано по каким-либо причинам в течение длительного времени, внутривенное кормление считают единственным способом обеспечить поступление в организм ребенка, родившегося с низкой массой тела, достаточного для его роста количества жидкости, калорий, электролитов и витаминов. Этот метод позволяет поддерживать жизнеспособность новорожденных с изнуряющей диареей или после удаления значительной части кишечника. Вводят питательные растворы обычно через внутренние центральные или периферические вены.

Цель парентерального питания состоит в обеспечении усвоения новорожденным достаточного количества небелковых калорий для того, чтобы белок максимально использовался организмом. В питательных растворах содержатся белковые эквиваленты (гидролизат бычьего фибрина и казеина или синтетические аминокислоты) в количестве 25 г/л и 10—250 г/л гипертонического раствора глюкозы, а также необходимые количества электролитов, микроэлементов и витаминов. Полезно также использовать кристаллическую смесь аминокислот, которая наиболее безопасна в плане развития ацидоза. Начальная суточная доза питательного раствора должна содержать 10—15 г/кг глюкозы, количество которой постепенно увеличивают до 25—30 г/кг, а затем полностью переходят на введение глюкозы, за счет которой обеспечивают поступление 100—120 ккал/(кг·сут) небелковых калорий. При введении раствора в периферическую вену концентрация глюкозы не должна превышать 125 г/л. Внутривенное введение жировых эмульсий, например интралипида (11 ккал/г), показано с целью обеспечения энергией без увеличения осмотической нагрузки, снижения за счет этого количества более концентрированного раствора глюкозы, поступающего в центральные и периферические вены, и предотвращения дефицита эссенциальных жирных кислот. Электролиты, микроэлементы и витамины добавляют в количествах, необходимых при внутривенном питании. Состав питательного раствора следует ежедневно изменять в зависимости от состояния ребенка и данных биохимических исследований. Рекомендуется вводить растворы медленно в течение продолжительного времени.

При внутривенном питании новорожденных с низкой массой тела и обеспечении поступления им более 100 ккал/кг в сутки в отсутствие серьезных хирургических вмешательств, сепсиса

или иных стрессовых для них ситуаций масса тела у них должна увеличиваться на 15 г/(кг·сут) с положительным равновесием по азоту 150—200 мг/(кг·сут). Последующее увеличение массы тела происходит в течение первых недель жизни при введении в периферические вены 2,5 г/(кг·сут) смеси аминокислот, 100 г/л глюкозы и 2—3 г/(кг·сут) интралипида.

Осложнения при внутривенном питании связаны прежде всего с самим введением катетера и нарушениями метаболизма, обусловленными вводимыми растворами. Введение питательного раствора в центральные вены чаще всего осложняется сепсисом, профилактика которого сводится к тщательному соблюдению асептики при подготовке катетера и приготовлении раствора. К наиболее распространенным возбудителям инфекции относятся золотистый и эпидермальный стафилококк и *Candida albicans*. При развитии инфекции катетер следует удалить и начать лечение антибиотиками. При внутривенном питании нередки такие осложнения, как тромбозы, экстравазальное поступление жидкости и перемещение катетера. При введении питательного раствора в периферическую вену сепсис развивается редко, чаще это связано с флебитом, мацерацией кожи и поверхностной инфекцией. Нередко нарушение метаболизма при этом проявляется гипергликемией, обусловленной высокой концентрацией глюкозы в растворе и приводящей к осмотическому диурезу, а также дегидратацией, азотемией, гипогликемией при внезапном прекращении поступления раствора, липидемией и в некоторых случаях гипоксемией вследствие внутривенного введения жиров, гипераммониемией, обусловленной высокой концентрацией аммиака в гидролизате бычьего фибрина или отсутствием аргинина в гидролизате казеина. Обменные функции печени могут изменяться. Гиперхлоремический ацидоз встречается у детей, получающих синтетические аминокислоты, если отсутствует равновесие катионных и анионных аминокислот и солей. Значительное повышение уровня аминокислот в крови — еще одно возможное осложнение. Если внутривенно не ввести жировые эмульсии, может наступить дефицит жирных кислот. Время вливания сокращается при введении раствора в периферическую вену за счет его осмоляльности, поэтому требуется увеличивать объем вводимой жидкости. Периодический контроль за биохимическими и физиологическими показателями при внутривенном питании новорожденных необходимо проводить для того, чтобы предотвратить серьезные осложнения.

**Добавочное внутривенное питание при ограниченном энтеральном кормлении.** Добавочное введение в периферические вены глюкозы, синтетических аминокислот и жировых эмульсий в разных комбинациях показано при вскармливании новорожденных с низкой массой тела в случаях, когда энтеральное кормление не может обеспечить этих потребностей. Новорожденные с массой тела менее 1500 г скорее преодолевают после-

родовое уменьшение ее, у них реже наступает остановка дыхания при добавочном внутривенном введении азота. Увеличения массы тела, роста и размера головы новорожденного в темпе, сопоставимом с внутриутробным ростом, можно достичь при внутривенном введении смеси белковых гидролизатов, глюкозы и интралипида. Несмотря на то что внутривенное питание может сопровождаться осложнениями, сочетание энтерального и парентерального кормления позволяет снизить объем пищи, поступающей при энтеральном питании, и за счет этого уменьшить опасность аспирации.

**Профилактика инфекции.** Подверженность инфекции у недоношенных детей велика. В связи с этим при вскармливании их необходимо тщательно мыть руки до локтевых сгибов как перед кормлением, так и после него, предупреждать загрязнение питательных смесей и предметов, окружающих ребенка, окружающего воздуха, ограничивать контакты с персоналом палаты новорожденных и другими новорожденными. Ни один человек с признаками инфекции не должен иметь доступа в палату новорожденных. Следует, однако, учитывать, что ограничение контактов снижает возможность общения новорожденного с членами семьи, что приводит к неблагоприятным последствиям его развития, поэтому при соблюдении достаточных мер предосторожности родителей и других членов семьи необходимо рано и регулярно приобщать их к уходу за новорожденным.

Передачу инфекции от новорожденного к новорожденному предотвратить очень трудно, так как клинические признаки инфекции у доношенных и недоношенных новорожденных появляются не сразу. Поступающий в палату новорожденного ребенок, родившийся вне данного учреждения, должен пройти карантин в течение 72 ч в специальной палате или в кузеве с индивидуальной подачей воздуха. При распространении инфекции следует принять соответствующие меры, использовать антисептики и изолировать заболевших детей.

К наиболее важным условиям правильного ухода за недоношенными новорожденными относится достаточное число квалифицированного персонала. Врач несет ответственность за обеспечение квалифицированного медицинского ухода.

**Несовершенство лекарственного метаболизма.** У новорожденных, особенно недоношенных, почечный клиренс почти всех выводимых с мочой веществ снижен. При лечении недоношенных новорожденных препаратами, выводимыми главным образом почками, следует увеличить интервал между их введениями. Уровень креатинина в сыворотке может помочь в определении необходимой дозы. Например, интервал в 12 ч достаточен для поддержания необходимого уровня пенициллина, гентамицина и канамицина. Лекарственные средства, детоксицируемые в печени, для которых требуется химическая конъюгация до выведения почками, также следует применять с осторожностью и

Таблица 8-13. Побочные реакции на препараты, назначаемые недоношенным детям

Препарат	Последствия
Сульфизоксазол	Ядерная желтуха
Хлорамфеникол (левомицетин)	Шок — «серый ребенок»
Аналоги витамина К	Желтуха
Новобиоцин	То же
Гексахлорофен	Энцефалопатия
Бензиловый алкоголь	Ацидоз, коллапс, внутрижелудочковое кровоотечение
Витамин Е внутривенно	Асцит — шок
Детергенты карболовой кислоты	Желтуха
Гидрокарбонат натрия	Внутрижелудочковое кровоизлияние
Амфотерицин	Недостаточность функции почек, анурия
Резерпин	Обструкция носовых ходов
Индометацин	Олигурия, гипонатриемия
Тетрациклин	Гипоплазия эмали
Толазолин	Гипотензия
Соли кальция	Некроз подкожного слоя
Аминогликозиды	Глухота
Гентамицин в растворимой оболочке	Резистентные бактерии
Простагландины	Судороги, диарея
Фенобарбитал	Болезненное состояние, сонливость
Морфий	Гипотензия
Диуретики	Гипохлоремия, гипокалиемия

в меньших дозах. Выбор, доза и характер лечения антибиотиками при инфекции индивидуальны и зависят от: 1 — степени опасности развития резистентных инфекций; 2 — нарушения или подавления активности бактериальной флоры кишечника, синтезирующей значительные количества важнейших витаминов (витамин К и тиамин); 3 — опасности нарушения важных обменных процессов.

Многие медикаментозные средства, признанные безопасными для взрослых по результатам изучения их токсичности, могут оказаться опасными для новорожденных, особенно недоношенных. Кислород, а также ряд средств в дозах, безвредных для доношенных детей, могут быть токсичны для недоношенных (табл. 8-13). В связи с этим при назначении любых лекарственных средств в больших дозах, не испытанных фармакологически в отношении недоношенных детей, следует тщательно взвесить степень риска, связанного с их применением, и возможную эффективность.

**Прогноз.** Выживание недоношенных новорожденных с массой тела 1501—2500 г в настоящее время составляет 95 %, однако уровень смертности новорожденных с меньшей массой тела значительно выше (см. рис. 8-7). Широкое распространение интенсивной помощи детям с очень низкой массой тела при

рождении приводит к увеличению опасного для их жизни периода, связанного с осложнениями заболеваний перинатального периода, таких как бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит и вторичная инфекция. Уровень смертности среди детей с низкой массой тела после выписки из родильного дома выше, чем доношенных новорожденных в течение первых 2 лет жизни. Поскольку значительный процент смертей обусловлен инфекцией, смертность детей хотя бы теоретически может быть предотвращена. Недоношенные дети часто плохо сосут; у них нарушено развитие, отмечается синдром депривации, наступает внезапная смерть. Во многих случаях они заброшены, у них отсутствуют нормальные отношения с матерью. Нарушения регуляции сердечно-легочной системы, вторичные по отношению к основному заболеванию перинатального периода, незрелости и неблагоприятным социальным факторам играют большую роль в увеличении их заболеваемости и смертности.

Врожденные анатомические дефекты встречаются у 3—7 % детей с низкой массой тела при рождении.

При отсутствии врожденных дефектов, поражений ЦНС, очень низкой массы тела при рождении или значительного снижения ее по отношению к гестационному возрасту (отставание внутриутробного развития) физическое развитие недоношенных детей достигает уровня доношенных в течение 2-го года жизни, а крупных недоношенных детей раньше. Новорожденные с очень низкой массой тела, при серьезных хронических заболеваниях, недостаточном питании или неправильном уходе продолжают отставать в развитии. При глубокой недоноженности и уменьшенной массе тела при рождении риск умственной отсталости и болезней ЦНС увеличивается (рис. 8-13). Малый размер головы ребенка также относится к неблагоприятным прогностическим признакам. Отсталость физического и умственного развития у новорожденного с очень низкой массой тела встречается в 10—20 % случаев, при этом на церебральный паралич приходится 3—6 %, умеренные и серьезные дефекты слуха и зрения — 1—4 %, трудности в усвоении учебного материала — 20 %. Средний общий коэффициент умственного развития у них составляет 90—97; у 76 % детей успеваемость в школе остается в пределах нормы.

Внутриутробная гипотрофия и низкая масса тела при рождении чаще встречаются у детей, родившихся от матерей, находящихся в тяжелых социально-экономических условиях. У доношенных детей с низкой массой тела при рождении по отношению к гестационному возрасту основные неврологические дефекты встречаются редко, хотя у них увеличивается частота минимальной мозговой дисфункции (повышенная двигательная активность, недостаточная концентрация внимания, трудности восприятия учебного материала), изменений на ЭЭГ и дефектов речи по сравнению с доношенными детьми, у которых масса

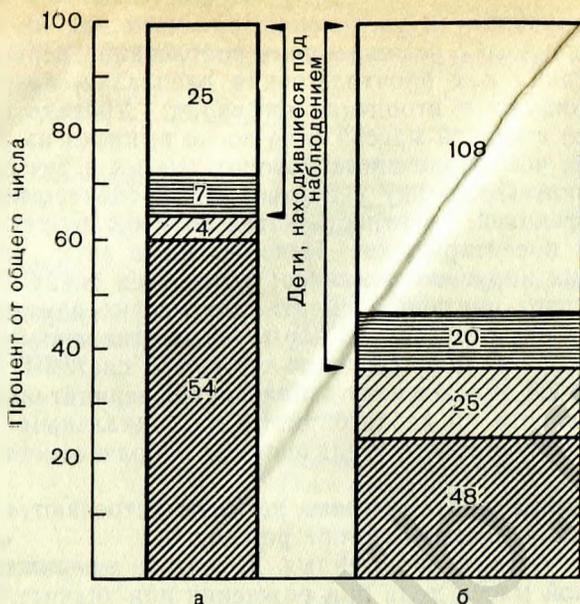


Рис. 8-13. Прогноз для детей, родившихся с очень низкой массой тела, по усредненным данным наблюдения, проводимого в течение 2 лет, включая период беременности (по данным Rainbow Babies and Children Hospital, Cleveland, Ohio. — N. Engl. J. Med., 1979, 301:1162).

а — дети с массой тела при рождении 501—1000 г (всего 90 детей), б — с массой тела 1001—1500 г (всего 201 ребенок); темное поле — умершие дети, заштрихованное наклонными линиями — выпавшие из-под дальнейшего наблюдения; заштрихованное горизонтальными линиями — дети с нарушениями развития (нервно-мышечные расстройства, снижение коэффициента умственного развития до  $< 80$ ), светлое поле — здоровые дети.

тела при рождении соответствовала гестационному возрасту.

У недоношенных детей по сравнению с доношенными выше риск психических и поведенческих отклонений. Влияние на психологическое развитие ребенка таких факторов, как изоляция, нарушенное становление контакта с родителями, нервозность и чрезмерная опека со стороны родителей, пока не изучено. Эти неблагоприятные последствия могут быть уменьшены при сокращении сроков госпитализации недоношенных детей и расширении частых визитов и участия родителей в уходе за ними.

**Выписка.** Выписываемый недоношенный ребенок должен уметь сосать, увеличение массы тела у него должно составлять 10—30 г/сут, температура тела должна быть стабильной при содержании в открытой кроватке. При выписке у новорожденного не должно быть остановок дыхания, брадикардии; оксигенотерапия и парентеральное введение лекарственных средств должно быть закончено. Новорожденных после проведенной оксигенотерапии необходимо обследовать на предмет выявления ретролентальной фиброплазии; всем новорожденным с низкой массой тела при рождении следует проверить слух, у по

лучавших питание через постоянный катетер, введенный в почечную артерию, следует измерить АД с целью определения возможной почечной гипертензии. Определение уровня гемоглобина и гематокритного числа необходимо для выявления анемии. По достижении массы тела 1900—2100 г и при отсутствии заболеваний недоношенного новорожденного выписывают из родовспомогательного учреждения при условии адекватного ухода за ним дома, возможности патронажа и доступности медицинской помощи. В некоторых случаях при отсутствии необходимых условий для ухода за новорожденными в домашних условиях недоношенных детей переводят в специализированное отделение даже при хорошем состоянии и разрешении основного заболевания.

**Уход за недоношенными новорожденными в домашних условиях.** Пока ребенок находится в родильном доме, мать следует обучить методам ухода за ним. После выписки новорожденного и мать посещают по крайней мере один раз на дому для оценки качества домашнего ухода.

### **ПЕРЕНОШЕННЫЕ НОВОРОЖДЕННЫЕ**

Переношенными считают детей, родившихся после 42 нед беременности (от дня последней менструации), независимо от массы тела при рождении. Термин «переношенный новорожденный» часто используют как синоним термина «перезрелый новорожденный» при характеристике детей, гестационный возраст которых превышает норму (280 дней) на 7 дней или более. В 25 % случаев беременность заканчивается на 287-й день, в 12 % — на 294-й и в 5 % — на 301-й день. Причины переношенности или рождения перезрелых новорожденных неизвестны. Большие размеры новорожденных в незначительной степени связаны с поздними родами, а также с большим ростом одного из родителей, большим числом предыдущих беременностей, предрасположенности к диабету или выраженном диабете у матери.

**Клинические проявления.** Переношенных новорожденных трудно отличить от доношенных по внешнему виду. Их двигательная активность и поведение при рождении иногда соответствуют таковым у ребенка в возрасте 1—3 нед. К клиническим признакам переношенности относятся отсутствие лануго, уменьшение или отсутствие Vernix caseosa, удлиненные ногти, обильный волосяной покров на голове, белого цвета пергаментная кожа, десквамация эпителия и повышенная возбудимость.

При плацентарной недостаточности амниотическая жидкость и плод загрязнены меконием, может быть изменена частота сердечных сокращений у плода и отставание его внутриутробного развития. Несмотря на то что этот синдром нередко связан с переношенностью, лишь 20% новорожденных с плацентарной недо-

статочностью относятся к переносенным. В большинстве она встречается у недоношенных и доношенных детей, особенно с низкой массой тела по отношению к гестационному возрасту и родившихся от матерей, страдающих токсикозом, или от пожилых первородящих, а также страдающих гипертензией. При этом характерно неправильное прикрепление или уменьшение размеров плаценты. Высказывается предположение, что этот синдром обусловлен ее дегенеративными изменениями, приводящими к недостаточному снабжению плода кислородом и питательными веществами.

Клинические проявления синдрома дисфункции плаценты у переносенных новорожденных могут быть разнообразны (десквамация эпителия, удлинение ногтей, обильный волосяной покров на голове, белый цвет кожи, повышенная возбудимость, складчатость кожи, особенно в области бедер и ягодиц, производящая впечатление уменьшения массы тела, меконий в амниотической жидкости, на коже, на первородной смазке, пуповине и плодной оболочке; см. рис. 8-2). Иногда эти клинические проявления могут быть у доношенных и недоношенных новорожденных.

**Прогноз.** Значительно повышается уровень смертности при задержке родов на 3 нед или более. По данным некоторых исследователей, уровень смертности среди переносенных детей примерно в 3 раза выше, чем среди детей, родившихся в срок. Среди переносенных детей он снижается по мере совершенствования акушерской техники, но повышается среди детей, родившихся от первой беременности, а также от женщин, возраст которых превышает 35 лет.

**Лечение.** Тщательное наблюдение за состоянием плода, бесстрессовый тест, оценка биофизического профиля и окситоциновая проба обычно служат основанием для выбора метода родовспоможения при переносенной беременности. Операция кесарева сечения показана пожилым первородящим, у которых переносенность составляет более 1—2 нед, особенно при признаках дистресса у плода. Лечение при аспирационной пневмонии и энцефалопатии, связанной с гипоксией, симптоматическое.

## **ДЕТИ, РОДИВШИЕСЯ С БОЛЬШОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

Уровень перинатальной и неонатальной смертности снижается по мере увеличения массы тела при рождении до 4000 г. после чего он начинает повышаться. Чрезмерно крупные дети обычно рождаются в срок, однако у недоношенных детей с массой тела при рождении, превышающей норму и соответствующей их гестационному возрасту, опасность наступления смерти выше, чем у доношенных детей с той же массой тела. У чрезмерно крупных детей независимо от гестационного возраста высока частота родовых травм, таких как повреждение шейного и плечевого сплетения, диафрагмального нерва, паралич диа-

фрагмы, перелом ключицы, кефало- и субдуральные гематомы, подкожные экхимозы в области головы и лица. Частота врожденных пороков у этих детей выше, чем у родившихся с нормальной массой тела. Отставание умственного и физического развития значительно чаще встречается у крупных доношенных и переношенных новорожденных, чем у детей с массой тела, соответствующей гестационному возрасту.

### ТРАНСПОРТИРОВКА НОВОРОЖДЕННЫХ

По мере совершенствования специализированной медицинской помощи новорожденным из группы высокого риска число транспортируемых детей в специализированные больницы из родовспомогательных учреждений, в которых они родились, значительно увеличилось. В идеале при беременности высокого риска роды должны происходить в специализированных больницах. При необходимости транспортировки новорожденного следует ознакомиться с его состоянием и оказанной ему медицинской помощью, обеспечить возможность быстрого переноса ребенка в транспортное средство и необходимые условия, чтобы не тревожить ребенка во время транспортировки. Освобождение дыхательных путей, подача кислорода, вспомогательная вентиляция легких, лечение противобактериальными средствами, утепление, введение катетеров в вену или артерию должны быть при соответствующих показаниях проведены до начала транспортировки. Перед отъездом с матерью проводят беседу; она должна удостовериться в том, что ребенок находится в спокойном состоянии. Отец может сопровождать ребенка до больницы. Медицинский персонал, осуществляющий перевозку, предупреждает персонал приемного отделения о характере заболевания новорожденного.

Транспортные средства для перевозки новорожденных должны быть оснащены соответствующими оборудованием, препаратами, растворами, кислородными подушками, катетерами, эндотрахеальными и гастральными трубками, ларингоскопами и источниками тепла. Транспортное средство должно быть достаточно освещено, иметь оснащение для наблюдения за ребенком и быть достаточно вместительным для проведения неотложных мероприятий. Высокая квалификация медицинского персонала в специализированных больницах и обеспечение своевременной и безопасной транспортировки новорожденных из группы высокого риска позволяют снизить уровень их смертности до уровня смертности нетранспортированных новорожденных.

### Список литературы

- American Academy of Pediatrics Hospital Care of Newborn Infants.* — Ed. 5. — Evanston, Ill: The Academy, 1971.
- Anderson T., Muttart C., Bieber M. et al.* A controlled trial of glucose versus glucose and amino acids in premature infants. — *J. Pediatr.*, 1979, 94: 947.

- Bell E., Warburton D., Stonestreet B.* et al. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302: 598.
- Bryan M. H., Wei P., Hamilton J. R.* et al. Supplemental intravenous alimentation in low birth weight infants. — *J. Pediatr.*, 1973, 82: 940.
- Chen J. S., Wong P. W. K.* Intestinal complications of nasojejunal feeding in low birth weight infants. — *J. Pediatr.*, 1974, 85: 109.
- Chernick V., Raber M. B.* Electrical hazards in the newborn nursery. — *J. Pediatr.*, 1970, 77: 143.
- Cross K. W., Hey E. N., Kennard D. L.* et al. Lack of temperature control in infants with abnormalities of the CNS. — *Arch. Dis. Child.*, 1971, 46: 437.
- Du J. N., Oliver T. K., Jr.* The baby in the delivery room: a suitable microenvironment. — *J.A.M.A.*, 1967, 207: 636.
- Duc G.* Assessment of hypoxia in the newborn; suggestions for a practical approach. — *Pediatrics*, 1971, 48: 469.
- Fanaroff A. A., Wald M., Gruber H. S.* et al. Insensible water loss in low birth weight infants. — *Pediatrics*, 1972, 50: 236.
- Gaudy G. M., Adamson K., Cunningham N.* et al. Thermal environment and acid base homeostasis in human infants during the first hours of life. — *J. Clin. Invest.*, 1964, 43: 751.
- Gaull G. E., Rassin D. K., Raiha N. C. R.* et al. Milk protein quantity and quality in lowbirth-weight infants. III. Effects on sulfur amino acids in plasma and urine. — *J. Pediatr.*, 1977, 90: 348.
- Gordon H. H., Levine S. J., McNamara H.* Feeding of premature infants; a comparison of human and cow's milk. — *Am. J. Child.*, 1947, 73: 442.
- Heird W. C., Anderson T. L.* Nutrition, body fluids, and acid-base homeostasis; I. Nutritional requirements of the low birth weight infant. — In: *Neonatal-Perinatal Medicine*/Ed. R. E. Behrman. — St. Louis: C. V. Mosby, 1983.
- Heird W. C., Anderson T. L., Driscoll J. M.* Nutrition, body fluids and acid-base homeostasis; II. Methods of nutrient delivery for low birth weight infants. — In: *Neonatal Perinatal Medicine*/Ed. R. E. Behrman. — St. Louis: C. V. Mosby, 1988.
- Hittner H. M., Hirsch N. J., Rudolph A. J.* Assessment of gestational age by examination of the anterior vascular capsule of the lens. — *J. Pediatr.*, 1977, 91: 455.
- Kinsey V. E., Arnold H. J., Kalina R. E.* et al. PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: A report of the cooperative study. — *Pediatrics*, 1977, 60: 655.
- Kliegman R., King K.* Intrauterine growth retardation: Determinants of aberrant fetal growth. — In: *Behrman's Neonatal Perinatal Medicine*/Ed. A. A. Fanaroff, R. J. Martin. — St. Louis: C. V. Mosby, 1983.
- Lubchenco L. O., Hausman C., Boyd E.* Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. — *Pediatrics*, 1966, 37: 403.
- Niswander K. R., Gordon M.* Collaborative Perinatal Study; The Women and Their Pregnancies. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1972.
- Oliver T. K.* Routine and special care; thermal regulation. — In: *Neonatal-Perinatal Medicine*/Ed. R. E. Behrman. — St. Louis: C. V. Mosby, 1977.
- Perlstein H., Edwards N. K., Sutherland J. M.* Apnea in premature infants and incubator air temperature changes. — *N. Engl. J. Med.*, 1970, 282: 461.
- Raiha N. C. R., Heinonen K., Rassin D.* et al. Milk protein quantity and quality in low birth weight infants. — *Pediatrics*, 1976, 57: 659.
- Roy R., Sinclair J.* Hydration of the low birth weight infant. — *Clin. Perinatol.*, 1975, 2: 393.
- Speidel B.* Adverse effects of routine procedures in preterm infants. — *Lancet*, 1978, 1: 864.
- Tiffany F. M., Dabiri C. M., Hallock N.* et al. Developmental effects of prolonged pregnancy and postmaturity syndrome. — *J. Pediatr.*, 1977, 90: 836.
- Van den Berg B. J., Yerushalmy J.* The relationship of the rate of intrauterine growth of infants of low birth weight to mortality, morbidity and congenital anomalies. — *J. Pediatr.*, 1966, 69: 531.

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Педиатр должен иметь представление о широком круге заболеваний плода, рождающегося ребенка или ребенка раннего неонатального периода, дифференцировать заболевания в зависимости от конкретного периода их развития, этиологии и локализации.

В период внутриутробного развития могут проявиться генетические мутации, хромосомные aberrации или приобретенные заболевания.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

Выявление патологии у новорожденного зависит от знания врачом и оценки ограниченного числа относительно неспецифических клинических симптомов и проявлений.

**Цианоз** обычно свидетельствует о дыхательных нарушениях, обусловленных как заболеванием легких, так и внутричерепным кровоизлиянием или гипоксией головного мозга. Если при цианозе учащено дыхание и втянута грудная клетка, это означает, что он представляет собой проявление чисто легочной патологии. Если в совокупности с цианозом отмечается нерегулярное, слабое и замедленное дыхание, то это свидетельствует о внутричерепном кровоизлиянии или гипоксии головного мозга. Цианоз, не исчезающий в течение нескольких дней, при отсутствии явных признаков затруднения дыхания свидетельствует о врожденном пороке сердца синего типа или метгемоглобинемии. Врожденный порок сердца синего типа трудно дифференцировать от цианоза, обусловленного легочной патологией в первые дни жизни. Преходящий цианоз может служить клиническим признаком гипогликемии, бактериемии, менингита, шока или фетального кровообращения. Периферический цианоз встречается часто и обычно не нуждается в специальной коррекции.

**Бледность кожных покровов**, кроме анемии или кровоизлияния, может свидетельствовать о гипоксии, гипогликемии, сепсисе, шоке или недостаточности функции надпочечников.

**Судороги** обычно указывают на повреждение ЦНС при асфиксии, травму головного мозга, внутричерепное кровоизлияние, аномалии головного мозга, субдуральную гематому, менингит, тетанию, гипогликемию и реже на дефицит пиридоксина, гипо- и гипернатриемию, врожденные нарушения метаболизма, лекарственную зависимость или семейные неонатальные судорожные припадки. Судороги могут также быть первым проявлением бактериемии и других серьезных инфекций, а также неспецифическим признаком любого серьезного заболевания, особенно сопровождаемого недостаточностью кровообращения.

Приступы, начинающиеся в родильном зале или сразу после родов, могут быть следствием случайного попадания местного анестетика, вводимого беременной и плоду. Судороги могут появиться и под действием больших доз гипотонических растворов, вводимых беременной и роженице, обуславливающих гипонатриемию и водную интоксикацию плода.

Обмороки и припадки следует отличать от синдрома возбуждения, характерного для здоровых новорожденных при диабете матери, перенесших асфиксию в родах или зависимых от лекарственных препаратов, а также при полицитемии. Синдром возбуждения, напоминающий внешне обычный тремор, легко купируется, если ребенка подержать за конечности, поскольку он связан с сенсорными раздражителями органов чувств и не сопровождается патологическими движениями глаз. Припадки же у недоношенных детей бывают недостаточно выражены клинически и сочетаются с патологическими движениями глаз и мышц лица, двигательный компонент проявляется тоническим разгибанием рук и ног, шеи и корпуса. У доношенных детей могут быть клонические или миоклонические движения, но наряду с этим возможны и менее выраженные признаки судорожной активности. Первым признаком припадков, особенно у недоношенных детей, служит апноэ.

**Заторможенность (ступор)** может быть признаком асфиксии или гипогликемии, остаточного седативного действия анальгетиков и анестетиков, введенных роженице, поражения головного мозга, тяжелой инфекции, а также практически любой серьезной патологии, в том числе врожденного нарушения обмена веществ. Заторможенность, наступающая после 2-го дня жизни, особенно характерна для инфекций.

**Синдром возбуждения** может быть проявлением заболевания органов брюшной полости, раздражения мозговых оболочек, инфекции или реакцией на любые болевые ощущения. Барабанные перепонки должны также рассматриваться в качестве возможного источника боли как у новорожденных детей, так и детей более поздних периодов жизни.

**Повышенная двигательная активность**, особенно у недоношенных детей, может свидетельствовать о гипоксии, пневмотораксе, эмфиземе, гипогликемии, гипокальциемии, повреждениях ЦНС, реакции на лекарственные препараты, тиреотоксикозе и охлаждении.

**Отказ от кормления** всегда сопутствует тяжелым заболеваниям, в частности разным инфекционным и другим патологическим состояниям.

**Лихорадочное состояние** обуславливается высокой температурой окружающей среды (в кувезе или в палате новорожденных) или чрезмерным обертыванием ребенка. Иногда у новорожденных появляется так называемая дегидратационная лихорадка. Если эти причины исключены, следует думать о том, что лихорадочное состояние вызвано тяжелыми инфекционными

заболеваниями (пневмоторакс, бактериемия, вирусемия, менингит), хотя у новорожденных температура тела при этом может не повышаться.

**Необъяснимое снижение температуры тела** сопутствует инфекции, серьезным нарушениям кровообращения в ЦНС. Внезапное автоматическое повышение температуры в кувезе для регуляции температуры тела часто связано с сепсисом.

Повторное апноэ, особенно у недоношенных детей, может быть связано с различной патологией (см. ранее). Повторная остановка дыхания более чем на 20 с в совокупности с цианозом или брадикардией служит основанием для немедленного диагностического обследования.

**Желтуха в первые 24 ч жизни** обычно объясняется гемолитической болезнью. Если при этом определяется как прямой, так и непрямой билирубин, она вызывает подозрение на септицемию (особенно у детей с низкой массой тела при рождении), цитомегалию, врожденную краснуху и токсоплазмоз.

**Желтуха после первого дня жизни** может быть физиологической, а также служит признаком септицемии или гемолитической анемии, галактоземии, гепатита, врожденной атрезии желчных протоков, синдрома сгущения желчи, характерного для гемолитической болезни, сифилиса, простого герпеса или врожденных инфекций.

**Рвота** в первый день жизни связана с непроходимостью верхних отделов пищеварительного тракта или с повышением внутричерепного давления. При подозрении на непроходимость показано рентгенологическое исследование. Рвота может быть также неспецифическим проявлением септицемии. Она обычно обусловлена перекармливанием, неправильной техникой кормления, пилоростенозом, аллергией на молоко, язвой двенадцатиперстной кишки, стрессовой язвой, недостаточностью коры надпочечников. Преходящая рвота наступает у новорожденных, содержащихся в гипсе при ортопедическом лечении. Темная кровь в рвотных массах свидетельствует о заболеваниях, угрожающих жизни, рвотные массы, окрашенные желчью, — о непроходимости кишечника ниже печеночно-поджелудочной ампулы (фатеров сосок).

**Диарея** может быть обусловлена перекармливанием, острым гастроэнтеритом, нарушением процессов всасывания в кишечнике или неспецифической инфекцией. Недостаточность кровоснабжения некоторых отделов кишечника или половых органов, например тромбоз брыжеечной артерии, некротизирующий энтероколит, ущемление грыжи, кишечная непроходимость или сдавление яичек или яичников, может также сопровождаться диареей.

**Увеличение размеров живота** обычно встречается при кишечной непроходимости или патологических массах в брюшной полости, а также при энтерите, сепсисе, нарушении дыхания или гипокалиемии.

**Неподвижность конечности** или ее части свидетельствует о переломах, вывихе или повреждении нервных стволов, а также об остеомиелите и других воспалительных процессах, вызывающих боль при движении ею.

### **ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ**

Врожденные аномалии представляют собой важнейшую причину рождения мертвого плода и смерти в неонатальном периоде, а также (еще в большей степени) физических дефектов и нарушений метаболизма. Раннее выявление детей с врожденными аномалиями способствует планированию медицинской помощи. Неотложная медицинская помощь и хирургическое вмешательство требуется при трахеоэзофагальных свищах, диафрагмальной грыже, атрезии хоан и кишечной непроходимости. Врожденные дефекты у новорожденных порождают чувство вины у родителей, которым следует в мягкой форме разъяснить причины врожденных дефектов.

### **РОДОВЫЕ ТРАВМЫ**

Под травмами понимают неизбежные и предотвратимые механические повреждения плода или его гипоксию во время родов. Они могут возникать как вследствие неправильного ведения родов, так и независимо от квалификации акушера и каких-либо неправильных действий родителей. В связи с этим для того чтобы предупредить возможные волнения и чувство вины у матери, ей следует указать на широкую трактовку понятия «родовая травма». В него не входят повреждения, полученные во время амниоцентеза, внутритробного переливания крови, взятия крови из вен головы плода или реанимационных мероприятий.

Частота родовых травм составляет 2—7 на 1000 живорожденных. Макросомия, недоношенность, несоответствие размеров родового канала и головы плода, длительные роды и тазовое предлежание плода представляют собой факторы, предрасполагающие к родовой травме. Ее частота за последние годы снизилась вследствие усовершенствования акушерской помощи, однако она все еще представляет собой серьезную проблему, так как может быть очевидной для родителей и даже преходящая и не оставляющая последствий вызывает у них тревогу и требует разъяснения и психологической поддержки. Некоторые травмы могут пройти незамеченными при родах, однако впоследствии могут вызвать серьезные заболевания или осложнения.

**Caput succedaneum** — это возникающая во время родов припухлость мягких тканей головы при головном предлежании плода. Она может быть локализована в поперечном по отношению к средней линии и линии швов положении. Припухлость исчезает в течение первых дней жизни. Подобная припухлость, изменение окраски и деформация лица типичны для лицевого предлежания плода. В этих случаях не требуется специфического лечения, но при обширных экхимозах показано светолечение для предотвращения развития гипербилирубинемии. Деформация головы и захождение теменных костей часто связано с *Caput succedaneum* и проявляется после исчезновения отека; эти явления исчезают в течение первых недель жизни. В редких случаях обширное кровоизлияние вызывает шок, при котором требуется переливание крови.

**Эритема, ссадины, экхимозы мягких тканей и некроз подкожной жировой ткани** сопровождают роды с применением щипцов. Их локализация зависит от места наложения последних. Экхимозы отмечаются также после родов с ручным отделением плода и иногда у недоношенных детей.

**Кровоизлияние под конъюнктиву и петехии** на коже в области головы и шеи достаточно часты. Они обусловлены предположительно резким повышением внутригрудного давления во время прохождения грудины через родовой канал. Необходимо объяснить родителям преходящий и неопасный характер этих травм.

**Кефалогематома** (рис. 8-14) — это поднадкостничное кровоизлияние, ограниченное поверхностью одной кости черепа. Ей не свойственно побледнение кожи, типичное для подкожного кровоизлияния, и припухлость обычно появляется только через несколько часов после родов, так как кровотечение в поднадкостничной области происходит медленно. Линейный, не вдавленный, перелом черепа иногда сопутствует кефалогематоме.



Рис. 8-14. Кефалогематома в области правой теменной кости.

Менингоцеле черепа дифференцируется от кефалогематомы по пульсации, повышению давления при крике и рентгенологически по дефекту костей. Обычно кефалогематома рассасывается по достижении возраста 2 нед — 3 мес в зависимости от размера. Она может начать кальцифицироваться с конца 2-й недели жизни. При пальпации края кефалогематомы ощущение вдавления в центре свидетельствует о закрытом переломе или дефекте костей. Некоторые костные наросты могут оставаться у ребенка в течение нескольких лет и при рентгенологическом исследовании проявляются в виде утолщения губчатой ткани костей черепа; кистообразные наросты также могут оставаться в течение нескольких месяцев или лет. Несмотря на эти остаточные явления, при кефалогематоме не требуется специального лечения, за исключением светолечения в связи с возможной гипербилирубинемией. Хирургическое вмешательство и дренаж противопоказаны из-за возможного внесения инфекции. В некоторых случаях при образовании больших гематом, связанных с большими кровопотерями, требуется переливание крови. Кефалогематоме может сопутствовать перелом костей черепа или внутричерепное кровоизлияние.

**Переломы костей черепа** могут произойти в результате сдавливания при родовспоможении щипцами или в родовых путях в области лонного сочленения, крестцового мыса или седалишных выступов. В этих случаях более характерны бессимптомные и не требующие лечения линейные переломы. Вдавленные переломы представляют собой вдавливания костей свода черепа (по типу деформации мяча для настольного тенниса) вследствие родов с помощью щипцов. Если перелому не сопутствует внутричерепное кровоизлияние, то он клинически ничем не проявляется. Для того чтобы предотвратить повреждения коры головного мозга из-за продолжительного давления, следует направлять такие переломы. Перелом затылочной кости с отделением основания и чешуйчатой части практически всегда вызывает фатальные кровоизлияния вследствие разрыва пазух, что может произойти при тазовом предлежании плода из-за чрезмерного вытяжения позвоночника, когда его голова фиксирована в полости таза роженицы.

### **Внутричерепные (внутрижелудочковые) кровоизлияния**

Внутричерепные кровоизлияния встречаются при травме или асфиксии и в редких случаях при первичной патологии системы гемостаза или врожденных аномалиях сосудистой системы. Они могут быть обусловлены и несоответствием головы плода размерам выхода из полости таза, затяжными или стремительными родами и тазовым предлежанием плода, неквалифицированным механическим вмешательствам в процесс родовой деятельности. Правильное наложение щипцов уменьшает риск внутричерепного кровоизлияния при длительных затрудненных родах. Внутриче-

репное кровоизлияние часто происходит в желудочки мозга (внутрижелудочковое кровоизлияние) при внезапных родах, протекающих без видимых травм, у недоношенных новорожденных.

У недоношенных новорожденных часты субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния. Субарахноидальные и внутримозговые кровотечения встречаются реже. Особенно подвержена кровоизлияниям у плода и недоношенного новорожденного в течение первой недели жизни область околожелудочковой субэпендимальной ткани, богатая разветвленной сосудистой сетью. Аноксия, родовая травма, нарушения кровообращения, например гиперволемия и гипертензия или шок, сопровождаются тромбозом и/или кровотечениями и внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Массивные дозы гидрокарбоната натрия и повышение  $P_{CO_2}$  также обуславливают внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных детей. Обширные субдуральные кровоизлияния обычно связаны с разрывом намета мозжечка или (реже) серпа мозга, встречаются редко и скорее у доношенных, чем у недоношенных новорожденных.

Первичные нарушения гемостаза и сосудистые деформации обычно вызывают субарахноидальные или внутримозговые кровоизлияния. Внутричерепное кровотечение может быть связано с диссеминирующей внутрисосудистой коагулопатией или идиопатической тромбоцитопенией.

**Клиника.** Внутрижелудочковые и субэпендимальные кровоизлияния могут иногда выявляться клинически при родах у недоношенных детей; клинические признаки внутричерепного кровоизлияния обычно появляются после родов, в течение первых 3 дней жизни. Чаще всего оно проявляется отсутствием или снижением рефлекса Моро, гипотонусом мышц, ступором, апноэ и сомнолентностью. У недоношенных детей при внутрижелудочковом кровоизлиянии состояние резко ухудшается на 2—3-й день жизни. Периодически наступающее апноэ, бледность кожных покровов, цианоз, неспособность к сосанию, неукротимая рвота, патологические движения глаз, беспокойство и возбуждение, пронзительный крик, мышечные подергивания, судороги, гипотонус мышц, паралич, снижение гематокритного числа или отсутствие его увеличения после переливания крови — все это служит первыми признаками внутричерепного кровоизлияния. Могут также определяться напряженность и выбухание родничков и жалоподобные движения языка, кровоизлияние в сетчатку, паралич глазных мышц, разный размер зрачков и отсутствие их реакции на свет, нистагм или гиперпирексия. Результатом обширного внутрижелудочкового кровоизлияния с поражением коры головного мозга и расширением желудочков бывает резко выраженное угнетение функции нервной системы, перерастающее в кому. В редких случаях внутричерепное кровоизлияние может протекать бессимптомно.

**Диагностика.** Внутричерепное кровоизлияние диагностируется главным образом по течению родов, динамике патологиче-

ских признаков. Поскольку неочаговая симптоматика при внутричерепном кровоизлиянии совпадает с таковой при гипоксии и отеке мозга, при проведении любой диагностической процедуры от врача требуется тщательно взвесить риск, связанный с ее осуществлением. Если в акушерском анамнезе нет указаний на кровоизлияние или гематому, то значительное уменьшение гематокритного числа свидетельствует о внутричерепном кровоизлиянии или подкапсульном кровоизлиянии в печени. Компьютерная томография мозга, а также ультразвуковое исследование относятся к наиболее точным методам диагностики внутричерепного кровоизлияния у новорожденного ребенка. Ультразвуковой метод исследования позволяет установить четыре степени кровоизлияния у новорожденного с низкой массой тела при рождении: I — кровотечение ограничено субэпендимальной оболочкой; II — связано с внутрижелудочковым кровотечением; III — предполагается внутрижелудочковое кровотечение с расширением желудочков; IV — кроме перечисленных признаков, отмечается внутримозговое кровотечение. Наиболее неблагоприятный прогноз связан с кровоизлияниями III и IV степеней, особенно на фоне коматозного состояния. Доношенным новорожденным показано компьютерное сканирование, так как при ультразвуковом исследовании может остаться невыявленным интравентрикулярное кровоизлияние. Люмбальная пункция показана при повышении внутричерепного давления или ухудшении состояния новорожденного для выявления обширных субарахноидальных кровоизлияний или при дифференциальной диагностике бактериального менингита. При этом обычно в спинномозговой жидкости определяются повышенный уровень белков и увеличение числа эритроцитов, а также достаточно часто — гипогликоррагия и незначительный лимфоцитоз. После люмбальной пункции у недоношенных детей могут развиваться апноэ, брадикардия, недостаточность кровообращения. Субдуральное кровоизлияние чаще встречается у крупных доношенных новорожденных и обычно становится хроническим; в течение 1—2 мес субдуральное кровоизлияние обычно сопровождается анемией, судорогами, пульсацией родничка. В этих случаях для спасения жизни ребенка необходима субдуральная пункция.

Поскольку небольшие количества крови в спинномозговой жидкости встречаются достаточно часто при нормальных родах и кесаревом сечении, небольшое число эритроцитов или незначительная ксантохромия субарахноидальной жидкости несомненно указывают на внутричерепное кровоизлияние. С другой стороны, субарахноидальная жидкость может быть прозрачной даже при выраженном субдуральном или внутримозговом кровоизлиянии, если нет сообщения с субарахноидальным пространством.

**Прогноз.** Обширное внутричерепное кровоизлияние может привести к внутриутробной гибели плода. В постнатальный пе-

риод наиболее высок уровень смертности вследствие угнетения ЦНС и нарушения дыхания в первую неделю жизни. Внутричерепное кровоизлияние может разрешиться бесследно. Однако у некоторых детей могут регистрироваться стойкие остаточные явления, например церебральный паралич или гидроцефалия. До разработки и начала широкого применения метода компьютерной томографии диагностика внутричерепного кровоизлияния у новорожденных при бессимптомном течении была ненадежной.

Поскольку большинство родителей знакомы с последствиями внутричерепного кровоизлияния у новорожденного, необходимо провести разъяснительную беседу о прогнозе при этой патологии. Если прогноз благоприятный, врач должен поддержать оптимистически настроенных родителей.

**Профилактика.** Профилактические меры включают в себя усовершенствование акушерских методов и техники родовспоможения. Следует предупреждать и резко выраженные колебания АД и уровня  $P_{CO_2}$ . Нужна большая осторожность при выборе доз гидрокарбоната натрия.

**Лечение.** Новорожденных с внутричерепным кровоизлиянием следует как можно меньше тревожить и обращаться с ними с большой осторожностью. Их следует помещать в кувез, в котором обеспечиваются соблюдение теплового режима, постоянный контроль за состоянием ребенка и подача кислорода при цианозе. Фенобарбитал и другие противосудорожные средства назначают в достаточных дозах для уменьшения судорог. Небольшие дозы витамина  $K_1$  и переливание свежезамороженной плазмы показаны при геморрагической болезни новорожденных. Лечение при синдроме диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии см. в соответствующем разделе. Сомнительна целесообразность периодического проведения спинномозговых пункций с целью снижения внутричерепного давления и удаления крови для предотвращения раздражения коры головного мозга и влияния на процессы резорбции в спинномозговой жидкости. Нейрохирургическое вмешательство не показано до тех пор, пока возможность развития гидроцефалии не контролируется другими методами, например повторными люмбальными пункциями.

Отек головного мозга сопровождается той же симптоматикой, что и внутричерепное кровоизлияние. Обычно он обусловлен родовой травмой и асфиксией. При отсутствии данных о течении родов диагностика отека головного мозга практически не осуществляется. Метод измерения внешнего давления переднего родничка для определения внутричерепного давления еще недостаточно разработан и распространен. Лечение включает в себя предупреждение или коррекцию гипонатриемии вследствие повышенного содержания жидкости. Показания к нему и эффект у новорожденных детей при отсасывании спинномозговой жидкости, парентеральном введении дексаметазона

(начальная доза 10 мг/м<sup>2</sup>, затем 5 мг/м<sup>2</sup> через каждые 6 ч) или внутривенном введении маннитола пока не установлены. Эти методы могут быть показаны при значительном ухудшении состояния и быстром прогрессировании неврологической симптоматики.

### **Травма позвоночника и спинного мозга**

Сильная тракция при перерастяжении позвоночника, боковом направлении тянущего усилия или продольной тракции за туловище при фиксации головы плода в полости таза, особенно в совокупности с флексией и поворотом по вертикальной оси, может во время родов вызвать переломы и расхождение позвонков. Такие травмы редко проявляются клинически. Они чаще всего происходят при затрудненном прохождении плечевого пояса, головном и тазовом предлежании плода. Травма обычно локализована в области VII шейного и I грудного позвонков. Разрыв спинного мозга при такой травме характеризуется той же неврологической симптоматикой, что при кровоизлияниях и отеке мозга, однако неврологическая симптоматика преходяща. Дистальнее места травмы развивается полный паралич произвольных движений. Однако рефлекс отдергивания замыкается на уровне спинномозговых центров дистальнее места повреждения, и его проявления могут быть ошибочно приняты за произвольные движения. При травме позвоночника сразу после родов дыхание угнетено, ребенок находится в состоянии шока, у него определяется гипотермия и в случаях серьезного поражения — резкое ухудшение состояния, заканчивающееся смертью в течение нескольких часов еще до появления неврологической симптоматики. С другой стороны, травма может сопровождаться такими симптомами (проявляющимися при рождении или в течение первой недели жизни), как неподвижность, вялость, сопутствующая травма плечевого сплетения, которые могут остаться невыявленными в течение нескольких дней. При травме позвоночника характерны запоры. Некоторые новорожденные в течение продолжительного времени могут оставаться вялыми, неподвижными, арефлективными, через несколько недель или месяцев все это сменяется ригидностью мышц рук и ног в положении сгибания, гипертонусом мышц и спазмами.

Дифференциальная диагностика проводится с врожденной амиотонией и миелодисплазией, сочетанной со *spina bifida occulta*. Лечение поддерживающее, нередко проявления травмы сохраняются в течение всей жизни. При сдавлении позвоночника вследствие перелома или вывиха прогноз зависит от времени его коррекции.



Рис. 8-15. Паралич левой руки при синдроме плечевого сплетения (асимметричный рефлекс Моро).

### Повреждение периферических нервов

**Паралич плечевого сплетения.** Повреждение плечевого сплетения может вызвать как полный паралич руки, так и паралич отдельных ее частей: плечевого, локтевого отдела или кисти. Травма плечевого сплетения наступает при боковой тракции головы и шеи плода во время выхода плечевого пояса при головном предлежании плода, а также если руки его находились над головой при тазовом предлежании и при сильной тракции за плечи.

**Паралич Эрба—Дюшенна** наступает при травме V и VI шейных позвонков. При этом у ребенка отсутствуют отведение и внешнее вращение рук, нарушается супинация предплечья, отсутствует рефлекс с двуглавой мышцы, однако сохраняется отведение предплечья. Характерны приведение и внутренняя ротация руки с пронацией предплечья. Разгибание предплечья сохраняется, но отсутствует рефлекс Моро на стороне повреждения (рис. 8-15). На внешней поверхности руки нарушается чувствительность; хватательная способность сохраняется, если нижняя часть сплетения не повреждена. Сохранение хватательных движений служит положительным прогностическим признаком. При сопутствующем повреждении диафрагмального нерва при рентгеноскопии нарушаются движения диафрагмы.

**Паралич Клюмпке** — более редкая форма паралича плечевого сплетения, при которой травма VII и VIII шейных и I грудного нерва приводит к параличу руки, птозу и миозу на стороне повреждения при сопутствующем повреждении симпатических волокон I грудного корешка.

Легкие формы паралича Клюмпке с трудом диагностируются сразу после рождения ребенка. Проводится дифференциальная диагностика с травмой головного мозга, переломом, вывихом, эпифизеоллом плечевой кости и переломом ключицы.

Прогноз зависит от того, поврежден нерв или разорван.

Если паралич обусловлен отеком или кровоизлиянием в области нервных волокон, то двигательные функции восстанавливаются в течение нескольких месяцев. Если же он обусловлен разрывом нерва, остаточные явления могут быть необратимы. Прогноз особенно неблагоприятен при повреждении дельтовидной мышцы, что сопровождается отвисанием плеча вследствие мышечной атрофии. В общем плане при параличе верхней части руки прогноз более благоприятный, чем при повреждении части руки дистальнее локтевого сустава.

Лечение состоит в частичной иммобилизации и соответствующей фиксации руки для предотвращения контрактур. При поражении верхней части руки в течение первых 2 нед должна быть отведена под углом  $90^\circ$  с внешним поворотом на уровне плеча, полной супинацией предплечья и небольшим вытяжением кисти с ориентированием ладонной поверхности к лицу. В течение первых 2 нед лечение осуществляется с помощью наложения шины или скоб. Иммобилизация должна быть непостоянной и осуществляться во время сна и между кормлениями. При параличе нижней части руки запястье фиксируют в нейтральном положении и под кисть подкладывают подушечку. При полном параличе метод лечения тот же. На 7—10-й день жизни можно начинать легкий массаж руки и лечебную гимнастику; впоследствии необходимо проводить активные и пассивные корригирующие упражнения. Если паралич сохраняется в течение 3—6 мес, то пластика нервов и перемещение места прикрепления сухожилия могут обеспечить частичное восстановление функций. Последнее желательно проводить не ранее чем в возрасте 3—4 лет, когда у ребенка мускулатура уже достаточно развита.

**Паралич диафрагмального нерва.** Подозрение на повреждение диафрагмального нерва и паралич диафрагмы появляется при развитии цианоза и нерегулярного форсированного дыхания. Обычно такая травма односторонняя и связана с параличом верхней части плечевого сплетения на той же стороне. Поскольку при этом повреждении устанавливается грудной тип дыхания, то на вдохе живот не выпячивается. Дыхательные шумы на стороне поражения ослаблены. На стороне травмы отсутствует также втяжение диафрагмы, которое можно наблюдать на другой стороне под реберным краем. Диагноз устанавливается на основании рентгеноскопии: на пораженной стороне диафрагма приподнята, и на обеих сторонах отмечаются пилообразные движения при дыхании.

Паралич диафрагмального нерва не требует специального лечения; ребенка следует уложить на сторону, на которой произошла травма, и при необходимости подавать кислород. В первые дни жизни показано парентеральное питание, впоследствии — питание с помощью катетеров и увеличивающееся по объему энтеральное питание в зависимости от состояния новорожденного. Серьезное осложнение заключается в легоч-

ной инфекции. Спонтанное выздоровление наступает обычно в течение 1—3 мес; в некоторых случаях показано ушивание диафрагмы.

**Паралич лицевого нерва.** Обычно паралич лицевого нерва обусловлен сдавливанием лица в полости матки во время схваток или при родовспоможении щипцами. В редких случаях он связан с агенезией ядра лицевого нерва, а не с акушерскими осложнениями. Периферический паралич протекает вяло. При полном повреждении нерва паралич захватывает всю половину лица, включая лобную область. При крике движение лицевых мышц происходит только на непораженной стороне, рот смещается в непораженную сторону. На стороне травмы складки на лбу отсутствуют, глаз не закрывается, отсутствует носогубная складка, угол рта опущен. При центральном параличе лоб сморщен, так как поражены только нижние  $\frac{2}{3}$  лица. Обычно при этом отмечаются другие проявления внутричерепной травмы, например паралич VI пары черепных нервов. Прогноз зависит от того, поврежден нерв вследствие сдавливания или разрыва нервных волокон. В первом случае улучшение состояния наступает в течение нескольких недель. Необходим уход за глазом на стороне повреждения. При продолжительном параличе показана нейропластика. Паралич лицевого нерва трудно отдифференцировать от менее опасного врожденного отсутствия угловой мышцы рта.

Повреждения других периферических нервов при родах встречаются редко, за исключением травм при переломах или кровоизлияниях.

## **Травма внутренних органов**

**Печень** — это единственный внутренний орган (если не считать головной мозг), который более или менее часто может повреждаться во время родов. Ее травма обычно бывает обусловлена давлением на нее во время рождения головы при тазовом предлежании плода. При этом большой размер плода, внутриутробная асфиксия, коагулопатии и гепатомегалия относятся к предрасполагающим факторам. Неправильно проводимый массаж сердца служит еще одной причиной травмы печени. Ее разрыв с образованием гематомы под капсулой в течение первых 1—3 дней не проявляется клинически. Рано появляются неспецифические признаки повреждения печени, указывающие на кровотечение (гематома), например, ребенок плохо сосет, апатичен, кожные покровы у него бледны, желтушны, определяются тахипноэ, тахикардия. В правом верхнем квадранте передней брюшной стенки прощупывается плотное образование. Гематомы большого размера могут вызвать анемию. Разрыв капсулы гематомы в брюшную полость может привести к шоку и смерти вследствие резкого снижения давления и вторичных кровотечений. Раннее выявление и своевременно про-

веденная поддерживающая терапия снижают уровень неонатальной смертности. При разрыве печени может потребоваться хирургическое вмешательство.

**Разрыв селезенки** часто сопровождается разрыв печени. Этиология, осложнения, прогноз, лечение и профилактика те же, что при травме печени.

Довольно часто, особенно при тазовом предлежании плода, происходит кровоизлияние в надпочечники, причины которого точно не установлены. Оно может быть обусловлено травмой, гипоксией, стрессом, например при инфекциях. Кальцифицированная центральная гематома надпочечника диагностируется рентгенологически или при аутопсии детей, переживших неонатальный период. Это свидетельствует о том, что кровоизлияние в надпочечники не всегда приводит к смерти новорожденного. Однако выраженное кровоизлияние диагностируется обычно при патологоанатомическом исследовании. Симптомами кровоизлияния служат глубокий шок и цианоз. При пальпации определяется образование во фланке, над которым кожа обесцвечивается. Возможно развитие желтухи. При подозрении на кровоизлияние в надпочечники показано ультразвуковое исследование и коррекция острой недостаточности надпочечников.

Повреждение грудиноключично-сосцевидной мышцы см. в разделе, посвященном кривошее.

## **Переломы**

**Перелом ключицы.** Во время родов чаще всего происходит перелом ключицы при прохождении плечевого пояса при головном предлежании и при отведении рук при тазовом предлежании плода. Основные симптомы перелома ключицы включают в себя отсутствие свободного движения руки на стороне повреждения, крепитацию и деформацию кости при пальпации и иногда депигментацию кожи. На стороне перелома отсутствует рефлекс Моро, а грудиноключично-сосцевидная мышца находится в состоянии спазма на фоне сглаживания надключичной ямки. При переломе по типу зеленой ветки двигательная активность, как и рефлекс Моро, может сохраняться. При переломе плечевой кости или параличе плечевого сплетения обычно ограничена двигательная активность и отсутствует рефлекс Моро на стороне поражения. Прогноз благоприятный. Лечение состоит в иммобилизации руки. Первым признаком перелома иногда может стать значительная костная мозоль, развивающаяся в течение первой недели жизни.

**Переломы конечностей.** При переломах длинных костей обычно отсутствуют свободное движение конечности и рефлекс Моро. Перелом может сопровождаться повреждением соответствующего нерва. При переломе плечевой кости коррекция наступает в течение 2—4 нед при иммобилизации и фиксации руки к грудной клетке, наложении треугольной шины и повязки Вельпо,

а также гипсовой повязки. При переломе (даже одностороннем) бедренной кости лечение заключается в вытяжении обеих ног: они фиксируются при помощи 8-образной повязки к балканской раме. Шинирование показано при переломах предплечий и костей ног. При срастании переломов обычно образуется обширная костная мозоль. Прогноз благоприятный. У недоношенных новорожденных переломы связаны с остеопенией.

**Вывих и отрыв эпифиза** редко обусловлены родовой травмой. Верхний эпифиз бедренной кости может быть отделен при ручном родовспоможении в случае тазового предлежания плода и акушерском повороте его. При этом конечность становится отеочной, несколько укороченной, ограничена ее двигательная активность, пассивные движения сопровождаются болью, нога ротирована на внешнюю сторону. Диагностируют повреждение с помощью рентгенологического исследования. При незначительных травмах прогноз достаточно благоприятный; при значительных смещениях образуется соха вага.

**Переломы костей носа.** К наиболее частой родовой травме носа относится отделение хрящевой части носовой перегородки от борозды сошника и колонки. Поскольку носовое дыхание у ребенка при этом затруднено, уход за ним представляет определенные трудности. При клиническом осмотре отмечают асимметрию носовых ходов и уплощение носа. Показаны немедленное обеспечение воздухоотока через рот и консультация хирурга по поводу необходимости оперативного лечения.

## **ГИПОКСИЯ — ИШЕМИЯ**

Аноксия — это термин, который используется для описания состояния, обусловленного полным отсутствием кислорода в организме по разным первичным причинам. Гипоксия представляет собой состояние, вызванное уменьшением концентрации кислорода в артериальной крови, а ишемия — состояние, при котором приток крови к органам и тканям недостаточен для поддержания их нормальных функций. Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия относится к непосредственной причине смерти в перинатальный период, а также серьезных повреждений ЦНС, что может впоследствии привести либо к смерти, либо к церебральному параличу или умственной отсталости. Профилактика и лечение при этих состояниях направлены на устранение основных причин, однако уровень смертности и инвалидизация вследствие гипоксии могут быть снижены путем симптоматического лечения кислородом при искусственной вентиляции легких и коррекции развивающегося метаболического ацидоза, обусловленного введением гидрокарбоната натрия.

**Этиология.** Гипоксия плода наступает в результате: 1 — недостаточной оксигенации крови беременной из-за гиповентиля-



регулярность сердечных сокращений. При постоянной регистрации у плода обнаруживается переменное или позднее замедление сердечного ритма (декремент II типа; см. рис. 8-6); в крови, полученной из сосудов головы плода, обычно выявляют уменьшение значения рН до 7,20. Развивается ацидоз с варьирующим и метаболическим респираторным компонентами. Эти признаки, особенно при сроках беременности, близких к норме, служат показанием для лечения беременной кислородом в высокой концентрации и немедленной стимуляции родов для уменьшения опасности гибели плода или повреждения у него ЦНС.

Клиническими признаками гипоксии в родах служат желтое окрашивание амниотической жидкости, меконий в околоплодных водах и на *verru caseosa*. При этом у новорожденного нарушена способность самостоятельного дыхания. В течение нескольких часов после родов может отмечаться мышечная гипотензия, в дальнейшем переходящая в гипертензию или нормальный тонус. Бледность кожных покровов, цианоз, апноэ, замедление сердечного ритма и гипорефлексия также относятся к признакам гипоксическо-ишемической энцефалопатии. Отек мозга может развиваться на следующие сутки и привести к глубокому угнетению функции ствола мозга. В это время могут появиться судороги, при которых показано введение противосудорожных средств. Судороги могут быть тяжелыми и рефрактерными к противосудорожной терапии. Основной причиной их служит гипоксическая и ишемическая энцефалопатия, но иногда гипокальциемия и гипогликемия, вторично развивающиеся у детей, находящихся в состоянии гипоксии.

Кроме нарушения функций ЦНС, перинатальная асфиксия может проявляться недостаточностью кровообращения и кардиогенным шоком, персистирующим фетальным кровообращением, дыхательным дистресс-синдромом, перфорацией желудочно-кишечного тракта, гематурией и острым некрозом почечных канальцев.

Постнатальная гипоксия связана с нарушениями дыхания и недостаточностью кровообращения.

Прогноз. Самый высокий уровень смертности и повреждения головного мозга при гипоксической и ишемической энцефалопатии регистрируется в позднем фетальном и постнатальном периодах. Раннее выявление признаков поражения плода при помощи постоянной регистрации сердечного ритма и периодического контроля за кислотно-основным состоянием во время родов дает основание для стимуляции досрочных родов и значительно снижает уровень смертности. Несмотря на высокую частоту гипоксии у недоношенных детей, уровень смертности при ней повышается по мере увеличения гестационного возраста новорожденного; так, например, риск гипоксии повышается в 100 раз, если гестационный возраст превышает 36 нед. Таким образом, благоприятный прогноз зависит от гестацион-

ного возраста; угнетение функции ЦНС, кома и постасфиксические судороги служат неблагоприятным прогностическим признаком.

### МЕТОДЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ В РОДИЛЬНОМ ЗАЛЕ

Установка и поддержание самостоятельного дыхания относятся к важнейшим направлениям интенсивной терапии в родильном зале. Другими синдромами, требующими проведения реанимационных мероприятий, бывают шок, выраженная анемия, плевора, судороги и угрожающие жизни врожденные пороки развития.

**Синдром нарушения дыхания и дыхательная недостаточность.** Нарушения дыхания у новорожденных подразделяются на зависящие от повреждения ЦНС, например угнетение или повреждение дыхательного центра, и периферические дыхательные расстройства, представляющие собой нарушение процесса обмена кислорода и углекислоты в альвеолах легких (табл. 8-14). Цианоз развивается в том и другом случае. К самым частым нарушениям дыхания непосредственно после родов относятся непроходимость дыхательных путей и

Таблица 8-14. Респираторный дистресс-синдром и недостаточность дыхания у новорожденных

Тип нарушения	Клинические признаки	Причина
Недостаточность функции ЦНС	Апноэ Замедленность, нерегулярность самостоятельного дыхания	Наркоз Внутриутробная или перинатальная гипоксия Внутричерепное кровоизлияние или родовая травма Аномалии ЦНС
Периферические дыхательные нарушения	Частое дыхание Увеличение частоты дыхания Задержка дыхания Втяжение межреберных промежутков и подреберий Втяжение мечевидного отростка Конвульсивные вздрагивания Хрипы на выдохе Пенистые выделения	Первичный ателектаз Болезнь гиалиновых мембран Аспирация амниотической жидкости, содержащей ферментные элементы Пневмония Диафрагмальная грыжа Легочные кисты Долевая эмфизема, пневмоторакс, аспирация пищевых масс или слизи Врожденная сердечная недостаточность

угнетение функции ЦНС, обуславливающие снижение активности дыхательных усилий.

При сохранении активности дыхательных усилий нарушения дыхания следует считать периферическими. В таких случаях по возможности показана рентгенография грудной клетки.

Подозрение на двустороннюю атрезию хоан или другие виды непроходимости верхнего сегмента дыхательных путей возникает в том случае, если у новорожденного при закрытой ротовой полости не происходит воздухообмен. В этом случае следует открыть рот новорожденного и очистить ротовую полость и глотку от выделений путем отсасывания. Необходимо подключить к дыханию ротоглоточные воздухоносные пути и выявить причину непроходимости. Если прохождение воздуха в легкие не восстанавливается после установления ротового дыхания и очистки дыхательных путей, показана ларингоскопия.

При деформации надгортанника, глотки или трахеи, вызывающей непроходимость, следует ввести эндотрахеальную трубку; в некоторых случаях требуется длительная интубация трахеи через нос или трахеостомия. При дыхательных нарушениях, обусловленных угнетением функции или повреждением ЦНС, показана постоянная искусственная вентиляция легких при помощи лицевой маски, мешка, через эндотрахеальную или назотрахеальную трубку.

При гипоплазии нижней челюсти (синдром Пьера Робена) смещением языка кзади отмечается та же симптоматика, что и при атрезии хоан; временное улучшение состояния наступает при оттягивании языка вперед. Ладьевидная форма живота указывает на диафрагмальную грыжу или эвентрацию, как и асимметрия контуров движения грудной клетки или смещение верхушечного толчка; при этих симптомах может возникнуть подозрение на напряженный пневмоторакс.

Причины периферических дыхательных расстройств см. в соответствующем разделе.

Нарушение процесса установки и поддержания самостоятельного дыхания у новорожденного обычно связано с повреждением ЦНС в результате асфиксии; незрелость не может служить причиной этих нарушений, за исключением крайне незрелых новорожденных (масса тела менее 1000 г). Внутрилегочная патология, например гипоплазия легких, связанная с синдромом Поттера, или тяжелая внутриутробная пневмония в фазе организации может привести к недостаточной вентиляции легких. В этом случае легкие у новорожденных ригидны и первые попытки дыхательных движений не обеспечивают достаточной их вентиляции.

Наркоз у новорожденных обусловлен большими дозами морфина, барбитуратов, резерпина или транквилизаторов, введенными женщине перед родами, или анестетиками, особенно дли-

тельно вводимыми во время родов. Дети в этом случае рождаются цианотичными с задержкой дыхания и крика; после установления дыхания остается чрезвычайно замедленным.

Наркоза в родах следует избегать, вместо него следует применять методы аналгезии и анестезии.

Лечение новорожденных предполагает стимуляцию дыхания и обеспечение проходимости дыхательных путей. Если самостоятельное дыхание не установилось, следует начинать искусственную вентиляцию масочным способом или с помощью мешка. Если угнетение функции ЦНС вызвано морфином или его производными, то показано внутривенное или внутримышечное введение 0,01 мг/кг налорфина (налуксон, гидрохлорид) до его введения и во время введения необходимо обеспечить адекватную вентиляцию легких. Если угнетение функции ЦНС обусловлено анестетиками и анальгетиками, то следует продолжать искусственную вентиляцию легких до тех пор, пока у ребенка не установится самостоятельное дыхание. Препараты, стимулирующие функцию ЦНС, не следует использовать, так как они неэффективны при этих состояниях и могут принести вред новорожденному.

**Тяжелая внутриутробная или перинатальная гипоксия** независимо от причины приводит к угнетению функций ствола головного мозга, вторичному апноэ, не поддающемуся сенсорной стимуляции. Смерть в результате апноэ можно предотвратить при условии, что причина гипоксии может быть устранена в ограниченные сроки с помощью искусственной вентиляции легких. Коррекция ацидоза, закрытый массаж сердца и поддержание кровообращения при необходимости дополняют искусственную вентиляцию. Гипотермия как метод временного снижения потребности в кислороде при гипоксии противопоказана.

**Внутричерепные кровоизлияния и травма** см. в соответствующих разделах. **Дефекты ЦНС** иногда могут быть причиной дыхательных нарушений.

**Реанимационные мероприятия.** Неспособность новорожденного к самостоятельной установке дыхания в течение 1 мин после рождения служит показанием к проведению реанимационных мероприятий. Восстановление функций дыхательных центров приводит к значительно более успешной, безопасной и эффективной вентиляции легких, чем любые методы искусственного дыхания.

После максимально возможного освобождения верхних и центральных дыхательных путей с помощью отсасывания скопившейся в них жидкости первое реанимационное мероприятие состоит в простой легкой физической стимуляции, например в похлопывании пальцами по подошвенной поверхности или раздражении катетером слизистой оболочки носа. Если эффект при этом отсутствует, следует повторно очистить верхние дыхательные пути и направить поток кислорода в лицо новорожденному. При оценке по шкале Апгар у новорожденного 4 балла

или менее и пульсе менее 80 в 1 мин показано искусственное дыхание.

Подача чистого кислорода под давлением 16—20 см вод. ст. в течение 1—2 с в совокупности с раздражением хеморецепторов стимулирует первый вдох у 85 % новорожденных. Если состояние ребенка по шкале Апгар оценивается в 2 балла или менее или если после применения постоянного или прерывистого потока кислорода под давлением до 25 см вод. ст. через носовую маску у ребенка кожные покровы не розовеют, мышечный тонус не нормализуется и не устанавливается самостоятельное дыхание, показаны прямая ларингоскопия и интубация трахеи с отсасыванием жидкости из нижних дыхательных путей и раздувание легких путем коротких импульсов подачи кислорода под более высоким давлением. Давление кислорода более 25 см вод. ст. связано с опасностью разрыва легкого, однако необходимость его увеличения может возникать при отсутствии у новорожденного реакции при меньшем давлении.

Поддержание кровообращения с помощью закрытого массажа сердца с частотой 100 или более надавливаний на грудную клетку в 1 мин — существенный фактор, дополняющий искусственное дыхание у новорожденных с циркуляторным коллапсом, брадикардией (<100 ударов в 1 мин), а также с отсутствием пульса или слабой пульсацией на бедренной артерии. Непрямой массаж сердца может быть синхронизирован с искусственной вентиляцией легких 100 % кислородом при ритме 30—40 вдохов в 1 мин. Ларингоскопию, интубацию и массаж сердца должен проводить квалифицированный медицинский персонал, хорошо знакомый с техникой их проведения. Такой специалист должен присутствовать в каждом родовом зале.

Искусственное дыхание способом «рот в рот» успешно применяется при реанимировании новорожденных. Однако в некоторых случаях может возникнуть опасность разрыва альвеол из-за трудности контроля за уровнем давления, а также опасность инфицирования.

После очистки дыхательных путей и установки вентиляции легких при выраженной асфиксии и ацидозе новорожденным показано медленное постепенное введение (1 мл/мин) гидрокарбоната натрия (1—2 ммоль/кг) через пупочный катетер для коррекции метаболического ацидоза (используется раствор гидрокарбоната натрия 0,5 ммоль/мл). В некоторых случаях показано введение адреналина (0,1 мл/кг раствора в концентрации 1:10 000) через эндотрахеальную трубку или внутривенно для предотвращения гипотензии, брадикардии или неадекватного сердечного выброса. Если катетер нельзя ввести в пупочную артерию, его вводят в пупочную вену, что проще при проведении реанимационных мероприятий. Внутрисердечно адреналин вводят только в случае крайней необходимости. Средства, стимулирующие дыхание, противопоказаны.

**Шок.** Недостаточность кровообращения может возникнуть

сразу после рождения в результате кровоизлияния во внутренние органы, внутриутробного кровотечения во время родовой деятельности или родов (например, трансфузионный синдром близнецов), при кровотечениях у плода в результате разрыва плаценты, обильных кровотечениях в результате повреждения или разрыва пупочного канатика или тяжелой гемолитической анемии. Клинические проявления включают в себя признаки дыхательных нарушений, цианоз, побледнение кожных покровов, вялость, пятнистость кожи, тахипноэ или брадикардию, гепатоспленомегалию и в редких случаях судороги. Отек и гепатоспленомегалия могут сопровождать также водянку плода или врожденный порок сердца, не сопровождающиеся шоком.

Поддерживающая терапия при гиповолемии включает в себя переливания реэус-отрицательной крови группы 0(1), оксигенотерапию и коррекцию ацидоза гидрокарбонатом натрия. Может потребоваться введение  $\beta$ -адреномиметиков, например дофамина или добутамина (для поддержания кровотока и АД). Диагностику и лечение при гемолитической болезни новорожденных см. в соответствующем разделе. В случае инфекции следует немедленно начать лечение соответствующими антибиотиками.

После стабилизации состояния новорожденного в результате поддерживающего лечения проводят специальную диагностику и начинают необходимое лечение.

### Список литературы

- Apgar V., James L. S. Further observations on the newborn scoring system. — Am. J. Dis. Child., 1962, 104: 419.
- Behrman R. E., James L. S., Klaus M. H. et al. Treatment of the asphyxiated newborn infant. J. Pediatr., 1969, 79: 981.
- Behrman I., Bauer R. E., Barnada H. A. et al. Intracerebral hemorrhage in the full term neonatal infant. — Pediatrics, 1985, 75: 488.
- Chevalier R. L., Campbell F., Brenbidge A. G. Prognostic factors in neonatal acute renal failure. — Pediatrics, 1984, 74: 265.
- Daniel S. S., James L. S. Abnormal renal function in the newborn infant. — J. Pediatr., 1976, 88: 856.
- Dray J. S., Kennedy C., Berendes H. et al. The Apgar score as an index of infant morbidity. A report from the collaborative study of cerebral palsy. — Dev. Med. Child. Neurol., 1966, 8: 141.
- Erlander U., Eriksson M., Letteretrom R. Severe neonatal asphyxia. — Acta Paediat. Scand., 1983, 72: 32.
- Finer N. N., Robertson C. M., Peters R. N. et al. Factors affecting outcome in hypoxic ischemic encephalopathy in term infants. — Am. J. Dis. Child., 1983, 137: 21.
- French C. E., Waldstern G. Subcapsular hemorrhage of the liver in the newborn. — Pediatrics, 1982, 69: 204.
- Gregory G. Resuscitation of the newborn. — Anesthesiology, 1975, 43: 225.
- Hayden C. K., Shattuck K. E., Richardson C. J. et al. Subependymal germinal matrix hemorrhage in full-term neonates. — Pediatrics, 1985, 75: 714.
- Holden K. R., Mellits E. D., Freeman J. M. Neonatal seizures. I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcome. — Pediatrics, 1982, 70: 165.
- Lees M. H. Cyanosis of the newborn infant. — J. Pediatr., 1970, 77: 484.
- MacDonald H., Mulligan J., Allen A. et al. Neonatal asphyxia. I. Relationship

- of obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 38 405 consecutive deliveries. — *J. Pediatr.*, 1980, 96: 898.
- Mellitus E. D., Holden K. R., Freeman J. M.* Neonatal seizures. II. A multivariate analysis of factors associated with outcome. — *Pediatrics*, 1982, 70: 177.
- Ment L. R., Scott D. T., Ehrenkranz R. A.* et al. Neonates of <1250 grams birth weight: Prospective neurodevelopment evaluation during the first year post-term. — *Pediatrics*, 1982, 70: 292.
- Mulligan J., Painter M., O'Donoghue P.* et al. Neonatal asphyxia. II. Neonatal mortality and long term sequelae. — *J. Pediatr.*, 1980, 96: 903.
- Oliver T. K., Jr., Demis J. A., Bates G. D.* Serial blood-gas tensions and acid-base balance during the first hour of life in human infants. — *Acta Pediatr.*, 1961, 50: 346.
- Papile L., Munsick-Bruno G., Schaefer A.* Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. — *J. Pediatrics*, 1983, 103: 273.
- Schrager G. O.* Elevation of depressed skull fracture with a breast pump. — *J. Pediatr.*, 1970, 77: 300.
- Silverman S. H., Liebow S. G.* Dislocation of the triangular cartilage of the nasal septum. — *J. Pediatr.*, 1975, 87: 456.
- Szymonowicz W., Yu V. Y. H.* Timing and evolution of periventricular hemorrhage in infants weighing 1250 g or less at birth. — *Arch. Dis. Child.*, 1984, 59: 1.
- Szymonowicz W., Yu V. Y. H., Wilson F. E.* Antecedents of periventricular hemorrhage in infants weighing 1250 g or less at birth. — *Arch. Dis. Child.*, 1984, 59: 13.
- Tzipora D., Skidmore M. B., Fong K. W.* et al. Incidence, severity and timing of subependymal and intraventricular hemorrhages in preterm infants born in a perinatal unit as detected by serial real time ultrasound. — *Pediatrics*, 1983, 71: 541.
- Volpe J.* Neonatal seizures. — *Clin. Perinatol.*, 1977, 4: 43.
- Volpe J., Pasternak J. F.* Parasagittal cerebral injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Clinical and neuroradiologic features. — *J. Pediatr.*, 1977, 92: 472.
- Zelson C., Lee S. J., Pearl M.* The incidence of skull fractures underlying cephalhematomas in newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1974, 85: 371.

## СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ

Нарушения дыхания в раннем постнатальном периоде могут быть обусловлены внутриутробной патологией, а также могут возникнуть во время родов или позднее. Признак или признаки дыхательных расстройств и нарушения функций дыхания могут соответствовать большому числу разнообразных патологических состояний (см. табл. 8-14); при серьезных нарушениях дыхания появляется цианоз или побледнение кожных покровов. Иногда трудно дифференцировать нарушения функции системы дыхания и сердечно-сосудистой системы на основании лишь клинических проявлений. Симптомы дыхательных нарушений у новорожденных могут быть связаны с болезнью гиалиновых мембран (идиопатический синдром дыхательных расстройств), синдромом аспирации, пневмонией, врожденным пороком сердца или врожденной сердечной недостаточностью, атрезией хоан, гипоплазией нижней челюсти со смещением языка кзади, увеличением его размеров, деформацией надгортанника, деформацией

цией или травмой гортани, кистами или новообразованиями гортани или в грудной клетке, пневмотораксом, долевой эмфиземой, агенезией или гипоплазией легкого, синдромом Вильсона—Микити, врожденной легочной лимфангиэктазией, трахеопищеводным свищом, отрывом диафрагмального нерва, диафрагмальной грыжей или эвентрацией диафрагмы, внутричерепными поражениями, нейромышечной патологией или нарушениями метаболизма. При появлении любого из признаков дыхательного дистресс-синдрома показана рентгенография грудной клетки.

### **Переход к легочному дыханию**

Установка дыхания у новорожденного зависит от его гестационного возраста и степени зрелости. Жидкость, содержащаяся в легких плода, должна быть удалена, устанавливаются функциональная остаточная емкость (ФОЕ) легких, вентиляционно-перфузионные отношения, способствующие оптимальному обмену кислорода и углекислоты между альвеолами легких и кровью.

**Первый вдох.** Периодическое сдавление грудной клетки во время родов способствует удалению жидкости из легких новорожденного. Часть остаточной жидкости способствует аэрации свободных от воздуха частей легких, так как уменьшается поверхностное натяжение и снижается давление, необходимое для открытия альвеол. Однако давление, необходимое для первого поступления воздуха, значительно выше, чем в последующем, и составляет 10—70 см водн. ст. в течение 0,5—1 с, а затем при последующих вдохах — 4 см водн. ст. у доношенных детей и взрослых. Повышенное давление необходимо для преодоления противодействия сил поверхностного натяжения (особенно в дыхательных путях малого калибра) и вязкости оставшейся в альвеолах жидкости, а также для поступления приблизительно 50 мл воздуха в легкие, 20—30 мл которого остается в них после первого выдоха и составляет ФОЕ. Большая часть жидкости из легких удаляется за счет легочного кровообращения, которое значительно интенсифицируется после рождения ребенка, так как весь сердечный выброс начинает обеспечивать перфузию легких. Остальная часть жидкости удаляется через лимфатические сосуды легких или ротоглотку. Последнее затрудняется, если роды произошли с помощью операции кесарева сечения, а также при воздействии на плод седативных препаратов, введенных беременной.

Стимулы, обуславливающие первый вдох, разнообразны, и их относительное значение еще не установлено. К ним относятся снижение  $P_{O_2}$  и pH и повышение  $P_{CO_2}$  из-за прекращения плацентарного кровообращения, перераспределение сердечного выброса после перевязки пуповины, снижение температуры тела и разнообразные тактильные стимулы.

У детей, родившихся с низкой массой тела и очень податливой грудной клеткой, установка дыхания и первый самостоятельный вдох особенно затруднены по сравнению с доношенными детьми. У недоношенных детей ФОЕ невелик, что связано с ателектазами. Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений и задержка газов в легких у таких новорожденных сохраняются в течение продолжительного времени. При этом может снизиться уровень  $P_{aO_2}$  (40—50 мм рт. ст.) или повыситься уровень  $P_{aCO_2}$ , что связано с ателектазами и внутрилегочными шунтами. У незрелых новорожденных выявляют наиболее значимые нарушения газообмена, сходные с таковыми при респираторном дистресс-синдроме.

**Характеристики дыхания у новорожденных.** Во время сна в течение первых месяцев жизни у здоровых доношенных новорожденных регулярное дыхание может прерываться короткими паузами. **Дыхание по периодическому типу**, от регулярного ритмического до перемежающегося апноэ, особенно часто встречается у недоношенных детей, у которых оно может задерживаться на 5—10 с с последующим учащением до 50—60 в 1 мин в течение 10—15 с. В редких случаях при этом спонтанно изменяются окраска кожных покровов и частота сердечных сокращений. Дыхание по периодическому типу может сохраняться у недоношенных новорожденных до достижения гестационного возраста 36 нед. Повышение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе и углекислоты, а также внешняя физическая стимуляция ведут к замене периодического типа дыхания на регулярное. Периодическое дыхание можно считать нормальным, не связанным с патологией у новорожденного.

### **Апноэ**

Дыхание по периодическому типу необходимо отличать от дыхания с продолжительными остановками, связанными с серьезной патологией. Апноэ может быть следствием обструкции дыхательных путей и/или снижения дыхательных усилий. Кратковременные остановки дыхания могут быть у здоровых доношенных детей, особенно часто в течение 1-й недели жизни и в период активного сна. Апноэ встречается также у недоношенных новорожденных без признаков патологии из-за самопроизвольного или ятрогенного сгибания шейного отдела позвоночника; у недоношенных новорожденных оно обычно определяется как остановка дыхания в течение более 10—20 с, сопровождающаяся или не сопровождающаяся брадикардией или цианозом. Периодическое дыхание может предшествовать серии приступов апноэ у одного и того же новорожденного. Продолжительная остановка дыхания почти всегда сопровождается брадикардией и/или цианозом и значительной гипоксемией с меньшей степенью задержки углекислоты. Апноэ в этих случаях обычно появляется на 2—6-й день жизни, но иногда может возникнуть

раньше или позднее. Внезапные приступы апноэ у нормально развивающегося ребенка после 2-й недели жизни служат серьезным признаком и требуют немедленного проведения обследования.

Возобновление дыхания часто достигается физической стимуляцией. В тяжелых случаях для возобновления дыхания требуется искусственная вентиляция с помощью кислородных мешка и маски. Для устранения гипоксии следует подавать кислород и освободить дыхательные пути. Апноэ у недоношенных новорожденных, не связанное этиологически с определенным заболеванием, купируют теофиллином в насыщающих дозах (5 мг/кг, затем 1—2 мг/кг через каждые 8—12 ч) внутрь или внутривенно при тщательном контроле за состоянием жизненно важных органов, клиническим состоянием ребенка, за концентрацией препарата в крови. Постоянное положительное давление (ППД) можно применять вместо теофиллина. Если причина апноэ установлена и связана с определенными заболеваниями, следует устранить обструкцию дыхательных путей, обеспечить адекватную оксигенацию и начать соответствующее лечение.

### Список литературы

- Aranda J., Turmen T.* Methylxanthines in apnea of prematurity. — *Clin. Perinatol.*, 1979, 6: 87.
- Hoppenbrouwers T., Hodgman J. E., Harper R. M. et al.* Polygraphic studies of normal infants during the first six months of life: III. Incidence of apnea and periodic breathing. — *Pediatrics*, 1977, 60: 418.
- Kattwinkel J.* Neonatal apnea: Pathogenesis and therapy. — *J. Pediatr.*, 1977, 90: 342.

### Болезнь гиалиновых мембран (идиопатический респираторный дистресс-синдром)

**Частота.** Болезнь гиалиновых мембран (БГМ) представляет собой одну из основных причин смерти детей в неонатальном периоде. Уровень смертности при этом заболевании и его последствиях составляет 50% от общей неонатальной смертности, т. е. примерно 10 000—40 000 детей умирают ежегодно.

Частоту БГМ трудно определить из-за различий в критериях диагностики. Ею страдают в основном недоношенные дети, причем частота заболеваемости обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела ребенка при рождении. Это заболевание встречается у 60% недоношенных детей, гестационный возраст которых составляет менее 28 нед, у 15—20% детей, гестационный возраст которых равен 32—36 нед, и у 5% новорожденных с гестационным возрастом более 37 нед. В редких случаях БГМ выявляется у детей, рожденных в срок. Риск заболеваемости высок у новорожденных с гестационным возрастом менее 37 нед, если мать его страдает диабетом, а также рожденных от многоплодной беременности, с помощью кесарева

сечения, после стремительных родов, при предродовом кровотечении и в асфиксии. Повышается риск заболевания новорожденного, если в семье уже есть больные дети.

**Этиология и патофизиология.** Неспособность новорожденного поддерживать функциональную остаточную емкость легких в норме и наблюдаемая у него тенденция к ателектазу в пораженных легких связаны с увеличением сил поверхностного натяжения и отсутствием сурфактанта. К основным компонентам его относятся дипальмитилфосфатидилхолин (лецитин), фосфатидиглицерол, два апопротеина и холестерин. При созревании легких в альвеолярных клетках II типа синтезируются и накапливаются фосфолипиды. Выброс этих веществ в альвеолы обуславливает уменьшение силы поверхностного натяжения и поддержание альвеолы в расправленном и стабильном состоянии, что предотвращает их спадение в конце выдоха. При незрелости легких синтез и выброс сурфактанта замедляются. Он присутствует в организме плода примерно с возраста 20 нед, но достигает поверхности легких значительно позднее. В амниотической жидкости сурфактант можно обнаружить на 28—38-й неделе. Показатели содержания сурфактанта, соответствующие зрелости легких, обычно достигаются после 35 нед гестации.

Процесс его синтеза в альвеолах в большой степени зависит от нормальных показателей рН, температуры тела и перфузии. При асфиксии, гипоксемии, ишемии легких, особенно в сочетании с гипотензией и гиповолемией, синтез сурфактанта подавляется. Тем же эффектом сопровождается охлаждение организма. Эпителиальный слой легких может быть поврежден также вследствие недостаточной очистки верхних дыхательных путей, применения кислорода в высокой концентрации и неадекватной искусственной вентиляции легких, что приводит к дальнейшему снижению синтеза сурфактанта.

Альвеолярный ателектаз, образование гиалиновых мембран и отек интерстициальной ткани обуславливают уменьшение податливости легких и необходимость в большем давлении для расправления альвеол. У недоношенных детей при опущении диафрагмы происходит втяжение податливых участков грудной клетки; внутригрудное давление становится отрицательным и ограничивает величину производимого давления: оно оказывается недостаточным для расправления альвеол, что приводит к ателектазу. Податливая грудная клетка не препятствует стремлению легких к спадению. Таким образом, к концу выдоха объем грудной клетки и легких снижается до величины остаточного объема, соответствующего состоянию ателектаза.

Недостаточный синтез и выброс сурфактанта, а также небольшой размер альвеол и податливость грудной клетки обуславливают ателектаз, увеличение частоты дыхания, снижение дыхательного объема и уменьшение растяжимости легких, увеличение дыхательного цикла и недостаточную вентиляцию альвеол. Вследствие этого развиваются гиперкапния, гипокея,



патофизиологии. Некоторым новорожденным требуется проведение реанимационных мероприятий сразу после рождения из-за перенесенной внутриутробной асфиксии и тяжелых первичных дыхательных нарушений. К характерным признакам БГМ относятся также тахипноэ, интенсивные хрипы, втяжение податливых участков грудной клетки, раздувание крыльев носа (см. табл. 8-14). Цианоз усиливается и часто не уменьшается при кислородотерапии. Шумы при дыхании могут быть в пределах нормы или ослабленными при жестком бронхиальном характере, на глубоком вдохе прослушиваются мелкопузырчатые хрипы, особенно в области оснований легких. Естественное течение БГМ сопровождается прогрессирующим нарастанием признаков кислородного голодания и одышки. При неадекватном лечении снижаются АД и температура тела, усиливаются атония, цианоз и бледность кожных покровов, параллельно уменьшаются дыхательные шумы на фоне ухудшения состояния ребенка. Нерегулярность и остановка дыхания служат признаком утомления и ухудшения состояния новорожденного и требуют принятия немедленных мер. При БГМ могут развиваться также отеки, непроходимость кишечника, олигурия. При быстром прогрессировании заболевания присоединяются признаки асфиксии, вторичной по отношению к апноэ, или частая дыхательная недостаточность. В серьезных случаях болезнь заканчивается смертью, в более легких симптомы достигают критического максимума в течение 3 дней, после чего состояние ребенка начинает постепенно улучшаться. Обычно смерть наступает в течение первых 30 дней, но иногда и позднее, если проводилась интенсивная терапия.

Значительно облегчается течение заболевания при проведении поддерживающей терапии, включающей в себя адекватную оксигенацию, обеспечение кровообращения, кислотно-основного равновесия и питания. Даже при тяжело текущем заболевании полное выздоровление может наступить через 10—14 дней. С другой стороны, неправильное лечение может усугубить течение заболевания и развитие осложнений, связанных с лечением, таких как пневмоторакс, незаращение артериального протока или бронхолегочная дисплазия.

**Диагностика.** Диагностируют БГМ на основании клинической картины, данных рентгенографического исследования грудной клетки, показателей газового и кислотно-основного состояния. На рентгенограмме отмечаются характерные, но не патномоничные, изменения в легких (тонкосетчатая структура паренхимы), на воздушной бронхограмме они особенно заметны в левой нижней доле из-за наложения сердечной тени (рис. 8-17). Иногда при проведении рентгенографического исследования на ранних стадиях заболевания типичная картина еще не видна, она развивается лишь через 6—12 ч. Изменения, определяемые на рентгенограмме, зависят от фазы вдоха или выдоха, применения кислородотерапии или постоянного положитель-

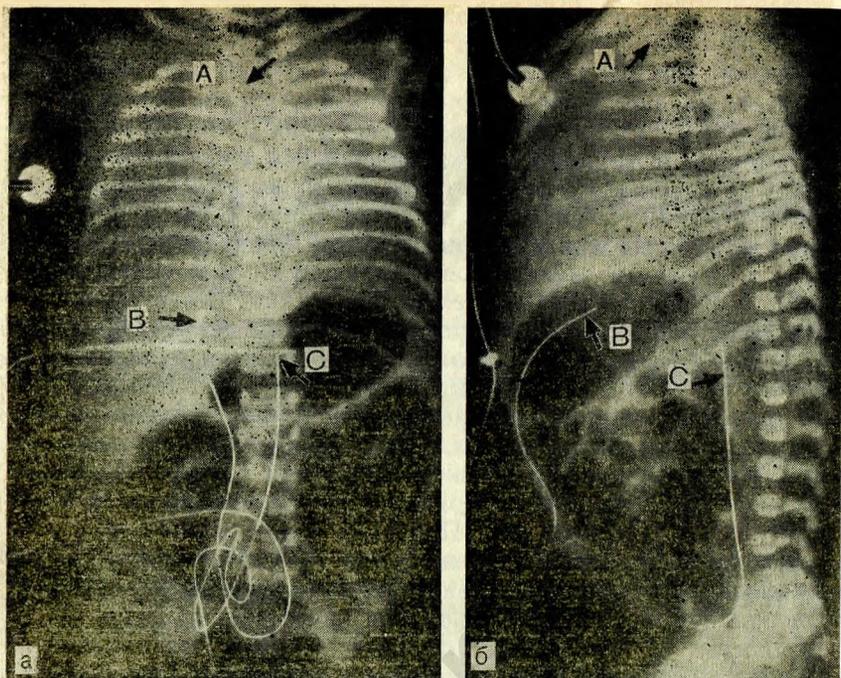


Рис. 8-17. Рентгенограмма новорожденного с болезнью гиалиновых мембран. Легкие приобрели зернистый вид, бронхи и пищевод заполнены воздухом. Рентгенография в прямой (а) и боковой (б) проекциях необходима для того, чтобы определить местонахождение артериального пупочного и венозного катетеров и необходимый уровень введения последнего. На рентгенограмме в боковой проекции четко виден катетер, введенный в пупочную вену и находящийся в системе воротной вены печени. А — эндотрахеальная трубка; В — венозный катетер в месте соединения пупочной вены, венозного протока и воротной вены; С — артериальный катетер, введенный в аорту до уровня XII грудного позвонка (с разрешения Walter E. Berdon, Babies Hospital).

ного давления, что приводит к нарушению корреляции между клиникой и рентгенологическими данными. Результаты лабораторных анализов свидетельствуют в начальной стадии о гипоксемии, которая впоследствии нарастает и к которой присоединяется гиперкапния и преходящий метаболический ацидоз.

При дифференциальной диагностике особое внимание следует обращать на сепсис, вызванный стрептококками группы В, клиника которого может быть неотличима от клиники БГМ. При врожденной пневмонии рентгенографическое исследование выявляет ту же картину, что и при БГМ; грамположительные кокки в аспирате из желудка и мазке лейкоконцентрата, а также нейтропения указывают на характер заболевания. Порок сердца с цианозом, персистирующее фетальное кровообращение, синдром аспирации и врожденные аномалии также необходимо дифференцировать от БГМ. Преходящее тахипноэ дифференцируется по характерному короткому и легкому течению.

**Профилактика БГМ** заключается в предупреждении недоношенности плода, избегании при отсутствии необходимости или несвоевременного кесарева сечения, соответствующем наблюдении за новорожденными из группы высокого риска и процессом родов, родовом выявлении и внутриутробной коррекции незрелости легких. При определении срока проведения операции кесарева сечения или стимуляции родов оценка размеров головы плода при помощи ультразвука, определение концентрации лецитина в амниотической жидкости и соотношения лецитин/сфингомиелин или оценка теста встряхивания способствуют уменьшению опасности рождения незрелого новорожденного. Контроль за состоянием плода до родов и во время них сопровождается уменьшением риска асфиксии плода, влияющей на частоту и течение БГМ.

Введение синтетических кортикостероидов беременной за 48—72 ч до родов (если у нее отсутствуют токсикоз, диабет или поражение почек) при сроке беременности менее 32 нед обуславливает значительное снижение частоты заболеваемости и уровня смертности при этой патологии. Если по уровню лецитина в амниотической жидкости диагностирована незрелость легких у плода, а роды начнутся через 48—72 ч или отсрочены на 48 ч или более, беременной показано внутримышечное введение 1—2 доз бетаметазона.

**Лечение.** К основным состояниям, при которых требуется лечение, относятся нарушение легочного обмена кислорода и углекислоты, метаболический ацидоз и недостаточность кровообращения, причем два последних признака вторичны. Тяжесть течения БГМ уменьшается при раннем начале поддерживающей терапии новорожденных с малой массой тела, в частности с целью коррекции ацидоза, гипоксии, гипотензии, гипотермии и ателектаза. Необходим периодический контроль за частотой сердечных сокращений и дыхания, показателями  $P_{O_2}$ ,  $P_{CO_2}$ , pH в артериальной крови, гидрокарбоната, электролитов, глюкозы, гематокритным числом, АД и температурой тела новорожденного. Часто необходимо введение катетера в пупочную артерию. Поскольку иногда БГМ не прогрессирует, задачами лечения являются сведение к минимуму отклонений физиологических функций и возникающих в ходе лечения ятрогенных проблем. Лечение новорожденных при БГМ правильнее проводить в специализированном отделении интенсивной терапии.

При лечении больных следует придерживаться основных принципов лечения всех новорожденных с низкой массой тела, в том числе создание покоя и условий минимального травмирования при проведении процедур. Для того чтобы избежать озноба и снизить потребление кислорода, новорожденного следует поместить в закрытый кувез и поддерживать температуру в нем на уровне 36,5—37°C. Питание осуществляется внутривенным способом. В течение первых 24 ч в периферическую вену вводят до 10% водный раствор глюкозы со скоростью 65—

65 мл/(кг·сут). Впоследствии следует добавить электролиты и постепенно увеличивать объем потребляемой жидкости до 120—150 мл/(кг·сут).

Для поддержания оксигенации тканей и органов в пределах нормы и одновременного снижения риска токсического эффекта кислорода следует подавать теплый и увлажненный кислород в концентрации, достаточной для поддержания его в артериальной крови на уровне 60—80 мм рт. ст.

Если поддерживать напряженне кислорода в артериальной крови на уровне более 50 мм рт. ст. при концентрации поступающего кислорода 70% невозможно, то следует вводить его под постоянным положительным давлением (ППД) 6—10 мм водн. ст. через носовые ходы или аппарат, обеспечивающий постоянное отрицательное давление на грудную клетку. Это обычно приводит к резкому увеличению напряжения кислорода в артериальной крови. Через 72 ч в большинстве случаев необходимое давление уже может поддерживаться самостоятельно и аппараты можно отключать. Если под действием ППД напряжение кислорода в артериальной крови не превышает 50 мм рт. ст. при 100% концентрации кислорода, следует переходить на искусственную вентиляцию легких.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) показана при тяжелой форме БГМ или осложнениях, обусловленных многократными остановками дыхания. Показаниями к ее применению считают: 1 — рН артериальной крови  $< 7,20$ ; 2 —  $P_{CO_2}$  артериальной крови  $\geq 60$  мм рт. ст.; 3 —  $P_{O_2}$  артериальной крови  $\leq 50$  мм рт. ст. при концентрации кислорода 70—100%; 4 — периодически повторяющиеся остановки дыхания.

К простейшим методам ИВЛ относится периодическое использование маски и мешка обычно в совокупности с ППД через носовые ходы в течение 5 мин через каждые 20 мин или по другой индивидуальной схеме. Применение кислорода при ППД с варьирующим объемом газа или постоянным объемом при варьирующем давлении с использованием интубационной трубки широко распространено, но создает опасность осложнений в верхних дыхательных путях, особенно при отсутствии достаточно квалифицированного персонала. Преимущество респираторов, создающих отрицательное давление, заключается в том, что из-за отсутствия маски и эндотрахеальной трубки снижается частота хронических заболеваний легких. Однако такие аппараты трудно использовать для лечения новорожденных с чрезвычайно низкой массой тела. Основным условием дальнейшего снижения уровня заболеваемости и смертности при тяжело текущей БГМ при использовании аппаратов ИВЛ, а также частоты вызываемых осложнений служит высокая квалификация и опыт медицинского персонала палаты интенсивной терапии.

Несмотря на то что результаты контрольных исследований не доказывают снижения уровня смертности при БГМ в ре-

зультате коррекции ацидоза, тяжесть заболевания уменьшается, возможно, снижается риск спазма легочных сосудов, аномалий вентиляционно-перфузионных отношений, обратного шунта через овальное отверстие или артериальный проток, гипертензии и аритмии. Риск этих осложнений увеличивается при ацидозе вследствие гипоксии.

При респираторном ацидозе необходима кратковременная или длительная ИВЛ. При выраженном респираторном ацидозе и гипоксии гиперкапния усугубляется при введении гидрокарбоната натрия. Могут возникать также внутричерепное кровоизлияние и гиповентиляция, усиливающие гиперкарбию.

**Метаболический ацидоз** при БГМ развивается вследствие перинатальной асфиксии и гипотензии и свидетельствует о необходимости проведения реанимационных мероприятий. Дозы гидрокарбоната рассчитывают следующим образом:

$$\text{HCO}_3^- \text{ (ммоль необходимое количество)} = \text{HCO}_3^- \text{ дефицит или избыток оснований (ммоль/л)} \times \text{HCO}_3^- \text{ пространство (л)}.$$

Рекомендуемые значения  $\text{HCO}_3^-$  составляют 20—60%, в большинстве случаев — 30% от массы тела. При использовании его в количестве 60% от массы тела первоначально рекомендуется ввести половину рассчитанной дозы в течение 10—15 мин в периферическую вену; при этом показатели кислотно-основного состояния контролируются через 30 мин. Можно также вводить соответствующую дозу в течение нескольких часов. На практике чаще первоначально вводят 1—2 ммоль/кг гидрокарбоната натрия. В экстренных случаях введение производят в пупочную вену. При лечении щелочами, если они попадают в подкожный слой, могут произойти некроз кожи, увеличение осмоляльности сыворотки, гипернатриемия и повреждение печени, если концентрированные растворы слишком быстро поступают в пупочную вену. Риск осложнений уменьшается за счет поддержания нормального кровообращения. Гидрокарбонат натрия в дозах более 8 ммоль/(кг·сут) вводят редко и до тех пор, пока уровень натрия в сыворотке и диурез остаются в норме. При гипернатриемии, обусловленной отеком, олигурией, сердечной недостаточностью вместо гидрокарбоната натрия предпочтительнее вводить 0,3 М трисамина со скоростью 1 мл/мин, чтобы обеспечить 1 мл/кг препарата на каждую единицу рН менее 7,4.

Контроль за давлением крови в аорте с помощью пупочного артериального катетера или методом Допплера рекомендуется проводить при шокоподобных состояниях, наступающих в первый час или позднее после преждевременных родов, асфиксии или вследствие респираторного дистресс-синдрома (см. рис. 8-3). Использование радиоконтрастных катетеров позволяет контролировать их положение (см. рис. 8-17). Наконечник пупочного артериального катетера должен находиться над бифуркацией аорты ( $L_{II}$ — $L_V$ ) или выше чревного ствола ( $T_{VI}$ —

Тх). Введение и контроль за катетером осуществляются только квалифицированным персоналом. Как только исчезает необходимость в постоянном использовании катетера, т. е. при стабилизации  $P_{aO_2}$  и  $F_{iO_2}$  менее 40%, его следует удалить.

Периодический контроль за напряжением кислорода, углекислоты и рН артериальной крови необходим, особенно при проведении ИВЛ. Кровь для анализа следует получать из почечной или лучевой артерии. Забор крови из височной артерии противопоказан из-за опасности мозговой эмболии. Показатели  $P_{O_2}$  и  $P_{CO_2}$  в капиллярной крови можно периодически контролировать с помощью чрескожных электродов. Анализ капиллярной крови мало помогает в определении  $P_{O_2}$ , но необходим при оценке  $P_{CC_2}$  и рН.

В связи с трудностями дифференцирования некоторых форм стрептококковой инфекции от БГМ и возможностью инфицирования при проведении ИВЛ и введении внутривенных катетеров иногда используют антибиотики, хотя существует риск развития резистентных штаммов микроорганизмов. Из антибиотиков наиболее распространены пенициллин, ампициллин с канамицином и гентамицин в зависимости от чувствительности микрофлоры, которая наиболее распространена в родовспомогательном учреждении.

Введение через трахею солевой суспензии искусственного сурфактанта в течение 1-го дня жизни может оказать быстрый эффект в отношении как снижения потребности во вдыхаемом кислороде, так и рентгенологических изменений. Однако для широкого применения этого метода необходимы дальнейшие исследования.

**Осложнения БГМ и интенсивной терапии при ней.** К наиболее серьезным осложнениям интубации трахеи относятся асфиксия вследствие закупорки трубки, остановка сердца во время интубации и последующее развитие подглоточного стеноза. Из других часто встречающихся осложнений можно отметить трудность введения трубки, при котором иногда появляется необходимость в трахеостомии, травматические кровотечения во время интубации, образование пролежней на слизистых оболочках вследствие давления трубки, сужение носовых ходов и повреждение окружающих тканей (их раздражение или инфекция вскруг трубки), отрыв голосовых связок, язва гортани, папилломы голосовых связок, стридор, отек гортани, постоянная охриплость голоса.

Для снижения частоты этих осложнений требуются квалифицированный уход за детьми, использование поливиниловых эндотрахеальных трубок, в состав которых не входит олово, оказывающее токсическое действие на клетки тканей, трубок самых малых размеров, способствующих меньшей выраженности местной ишемии и некроза вследствие давления. Необходимо, кроме того, избегать частых смен трубки, ее движений, слишком частых и активных отсасываний, предотвращать ин-

фекцию путем тщательной очистки и частой стерилизации. Персонал, осуществляющий введение трубки и уход за ней, должен быть опытным и квалифицированным.

Осложнения при введении катетера в пупочную артерию включают эмболию, тромбоз, спазм и перфорацию сосудов, ишемический и/или химический некроз внутренних органов, инфекцию, внезапные кровоизлияния и нарушение циркуляции крови в сосудах ног, что приводит к гангрене. При патологоморфологических исследованиях тромбозы встречаются в 1—23% случаев; при аортографии в 95% случаев наблюдаются образование сгустков на наконечнике катетера в пупочной артерии. Для установления тромбоза можно также использовать ультразвуковое исследование аорты. Риск серьезного поражения в результате введения катетера в пупочную артерию составляет 2—5%.

Транзиторная ишемия тканей ног может возникать при введении катетера в пупочную артерию из-за ее рефлекторного спазма; опасность спазма снижается при применении катетеров самых малых размеров, особенно детям с низкой массой тела. При этом осложнении катетер необходимо сразу же удалить и попытаться ввести его в другую артерию. Продолжающийся после удаления катетера спазм артерий может быть снят согреванием другой ноги. Взятие крови из лучевой артерии также может сопровождаться ее спазмом и тромбозом; лечение аналогично описанному. Периодически наступающие тяжелые спазмы или некупируемый спазм снимаются после осторожного введения в артерию голазолина (присколин) в дозе 1—2 мг в течение 5 мин. Если катетер перемещается в более мелкую артерию и закупоривает ее, может произойти местный спазм сосудов, гангрена соответствующих органов и тканей. Если через катетер не удается получить кровь, его следует немедленно удалить для предотвращения осложнений.

Обильные кровоизлияния при удалении катетера встречаются редко. Тромбозы могут возникать в артерии и в катетере, возможность их развития уменьшается при применении катетера с мягким наконечником и отверстием на его конце, смазывании катетера небольшим количеством солевого раствора, содержащего 1 ЕД/мл гепарина, или длительной инфузии раствора гепарина той же концентрации. Риск тромбообразования и возможной закупорки сосудов снижается также в том случае, если катетер быстро удаляют при появлении первых признаков тромбоза, например при уменьшении пульсового давления и исчезновении дикротической волны. Предпочтительнее пупочную артерию использовать только для взятия крови, оставляя в ней постоянно катетер, заполненный изотоническим раствором натрия хлорида. Реноваскулярная гипертензия у некоторых новорожденных может появиться через несколько дней или недель после введения катетера.

**Катетеризация пупочной вены** вызывает те же осложнения,

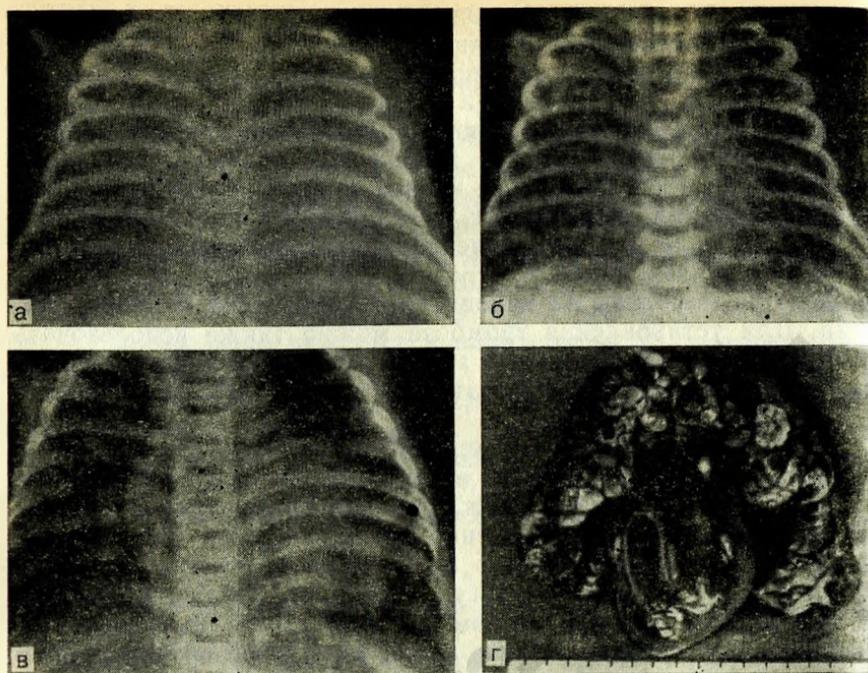


Рис. 8-18. Изменения в легких у детей с болезнью гиалиновых мембран, которых сразу после рождения лечили 80—100% кислородом под длительным положительным давлением.

а — новорожденные в возрасте 5 дней (практически полное затемнение легких); б — ребенок в возрасте 13 дней с «пузырчатыми легкими», что напоминает рентгенологическую картину при синдроме Вильсона — Микити; в — ребенок в возрасте 7 мес с линейными уплотнениями неправильной формы в легких и кардиомегалией; г — увеличенный правый желудочек сердца и неравномерно заполненное воздухом легкое, состоящее как бы из булжников, у ребенка, умершего в возрасте 11 мес (у него было выявлено и незаращение артериального протока) [Northway W. H., Jr., Rosan R. C., Porter D. Y. N. Engl. J. Med., 276, 357, 1967].

что и катетеризация пупочной артерии. Кроме того, она может сопровождаться циррозом печени вследствие тромбоза воротной вены. Другие отдаленные осложнения введения катетера в пупочную артерию или вену пока не известны. Изменения сетчатки, наблюдаемые при длительном использовании кислорода в высокой концентрации, см. в соответствующем разделе.

Кислород, особенно в условиях ППД на выдохе, может оказать токсическое воздействие на легкие, что приводит к развитию бронхолегочной дисплазии. У некоторых новорожденных, длительно находящихся под воздействием ППД кислорода в высокой концентрации, вместо обычного улучшения естественного течения заболевания на 3—4-й день на рентгенограмме появляются признаки, свидетельствующие об усугублении функции легких (рис. 8-18). Продолжающиеся нарушения дыхания сопровождаются гипоксией, гиперкапнией и дефицитом кислорода, что приводит к развитию правожелудоч-

ковой недостаточности. Рентгенографическая картина постоянно изменяется от почти полной прозрачности и интерстициальной эмфиземы до небольших кругообразных просветленных участков, перемежающихся с нерегулярными уплотнениями типа губки (см. рис. 8-18). Гистологическая картина на этой стадии заболевания (10—20 дней после начала оксигенотерапии) свидетельствует об отсутствии генерализованного образования гиалиновых мембран, о прогрессирующем слиянии части альвеол и состоянии ателектаза окружающих альвеол, интерстициальном отеке, очаговых уплотнениях базальной мембраны, обширной метаплазии и гиперплазии слизистой оболочки бронхов и бронхиол. Эта картина соответствует грубым нарушениям вентиляции легких. У большинства выживающих детей при персистировании рентгенологических признаков функции легких приближаются к норме через 6—12 мес; другие дети должны быть госпитализированы на продолжительное время с целью проведения оксигенотерапии, введения диуретиков, препаратов наперстянки, бронходилататоров и выполнения физиотерапевтических процедур; изменения со стороны легких в таких случаях сохраняются в течение всего детства. Правожелудочковая недостаточность и инфицирование служат основными причинами смерти детей. При патологоанатомическом анализе выявляют увеличение границ сердца, изменения в легких, состоящие в очаговых вздутых альвеолах с гипертрофией перибронхиальной гладкой мускулатуры приводящих бронхиол, фиброз и обширную метаплазию слизистых оболочек бронхиол, утолщение базальной мембраны и отделение капилляров от альвеолярных эпителиальных клеток.

Свободный воздух в грудной клетке относится к другим часто встречающимся осложнениям БГМ.

При БГМ иногда встречается клинически выраженный шунт через артериальный проток; незаращение протока связано с гипоксией, ацидозом, повышением легочного давления вследствие спазма сосудов, системной гипотензией и незрелостью детей, а также местным выбросом простагландинов, расширяющих проток. Клинические признаки незаращения артериального протока включают в себя: 1) персистирующие необъяснимые остановки дыхания у выздоравливающих новорожденных; 2) усиление толчка в прекардиальной области, отражение пульсации периферических сосудов и систолический или систолически-диастолический шум; 3) задержку углекислоты; 4) усиление зависимости от кислорода; 5) кардиомегалию и увеличение легочного рисунка на рентгенограмме; 6) увеличение левого предсердия на эхокардиограмме; 7) увеличение печени; в большинстве случаев поддерживающее лечение препаратами наперстянки и диуретиками оказывается эффективным. Новорожденным, у которых, несмотря на лечение, не происходит самопроизвольного закрытия артериального протока и состояние значительно ухудшается, назначают индо-

метацин (1—3 дозы по 0,2 мг/кг с интервалом 12—24 ч) в течение 48 ч, вследствие чего проток закрывается, поскольку подавляется синтез простагландинов. Показания к хирургическому вмешательству при незаращении артериального протока см. в соответствующем разделе.

Поскольку во время интенсивной терапии пробы крови берут часто и может развиваться анемия, количество взятой крови необходимо тщательно регистрировать. Переливание крови показано при потере ее в количестве более 10—15% от общего объема или при значительном снижении гематокритного числа. При кислородной зависимости у новорожденных гематокритное число следует поддерживать на уровне 40%.

**Прогноз.** Своевременное обеспечение тщательного наблюдения и медицинской помощи новорожденным из группы высокого риска способствуют значительному снижению уровня заболеваемости и смертности при БГМ и других острых заболеваниях неонатального периода. Благоприятный прогноз зависит также от опыта и уровня квалификации медицинского персонала, наличия специализированных отделений интенсивной терапии, оснащенности их аппаратурой, а также от отсутствия другой осложняющей или сопутствующей патологии, например тяжелой асфиксии плода в родах, внутричерепного кровоизлияния или неустраняемых врожденных пороков развития.

В центрах интенсивной терапии общая смертность новорожденных с низкой массой тела постоянно и неуклонно снижается. Так, например, выживают более 50% новорожденных с массой тела менее 1000 г. Уровень смертности значительно снижается в группах детей с большей массой тела; 95% новорожденных с массой тела более 2500 г выживают. Большинство новорожденных (85—90%), перенесших БГМ и леченных с помощью ИВЛ, развиваются нормально, однако прогноз наиболее благоприятен у новорожденных с массой тела более 1500 г; около 80% новорожденных с массой тела менее 1500 г переносят заболевание без неврологических или психических последствий. Долгосрочный прогноз в отношении нормализации легочных функций вполне благоприятный.

### Список литературы

- Avery M. E.* The argument for prenatal administration of dexamethasone to prevent respiratory distress syndrome. — *J. Pediatr.*, 1984, 104: 240.
- Avery M., Fletcher B., Williams R.* The Lung and its Disorders in the Newborn Infant. — Ed. 4. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1981.
- Barr P. A., Sumners J., Wirtshafter D.* et al. Percutaneous peripheral arterial cannulation in the neonate. — *Pediatrics (Suppl.)*, 1977, p. 1058.
- Behrman R. E.* The use of acid-base measurements in clinical evaluation and treatment of the sick neonate. — *J. Pediatr.*, 1969, 74: 632.
- Carlos W., Chatburn R., Martin R.* et al. Decrease in airway pressure during high frequency jet ventilation in infants with respiratory distress syndrome. — *J. Pediatr.*, 1984, 104: 101.
- Cherniak N. S.* Sleep apnea and its causes. — *J. Clin. Invest.*, 1984, 73: 1501.
- Coaters A. L., Desmond K., Willias D.* et al. Oxygen therapy and long-term pul-

- monary outcome of respiratory distress syndrome in newborns. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136: 892.
- Corbet A. J., Adams J. M., Kenny J. D.* et al. Controlled trial of bicarbonate therapy in high-risk premature newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1977, 91: 771.
- Edwards D. K., Wayne D. M., Northway W. H., Jr.* Twelve years experience with bronchopulmonary dysplasia. — *Pediatrics*, 1977, 59: 839.
- Fitzhardinge P. M., Pope J., Arstikaitis M.* et al. Mechanical ventilation of infants of less than 1500 grams birth weight: health growth, neurologic sequelae. — *J. Pediatr.*, 1976, 88: 531.
- Gerhardt T., Bancalari E.* Apnea of prematurity: 1. Lung function and regulation of breathing. — *Pediatrics*, 1984, 74: 58.
- Gerhardt T., Bancalari E.* Apnea of prematurity: 2. Respiratory reflexes. — *Pediatrics*, 1984, 74: 63.
- Gillin J. D., Parad R., Tausch W. H.* Exogenous surfactant therapy in hyaline membrane disease. — *Semin. Perinatol.*, 1984, 8: 272.
- Gluck L., Kulovich M.* Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 115: 539.
- Green T. P., Thompson T. R., Johnson D. E.* et al. Diuresis and pulmonary function in premature infants with respiratory diseases syndrome. — *J. Pediatr.*, 1983, 103: 618.
- Gregory G., Kitterman J., Phibbs R.* et al. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. — *N. Engl. J. Med.*, 1971, 284: 1333.
- Guilleminault C., Coons S.* Apnoe and bradycardia during feeding in infants weighing >2000 gm. — *J. Pediatrics*, 1984, 104: 932.
- Heldt G. P., Mellroy M. B., Hansen T. N.* et al. Exercise performance of survivors of hyaline membrane disease. — *J. Pediatrics*, 1980, 96: 995.
- Henderson-Smith D. J., Pettigrew A. G., Campbell D. J.* Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm infants. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308: 353.
- Ingram D., Pendergrass E., Bromberger P.* et al. Group B streptococcal disease. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134: 754.
- Jacob J., Edwards D., Gluck L.* Early onset sepsis and pneumonia observed as respiratory distress syndrome. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134: 766.
- Kraus A.* Assisted ventilation: A critical review. — *Clin. Perinatol.*, 1980, 7: 61.
- Merrett T. A., Farrell P. M.* Diminished pulmonary lecithin synthesis in acidosis: Experimental findings as related to the respiratory distress syndrome. — *Pediatrics*, 1976, 57: 32.
- Miller M. J., Carlo W. A., Martin K. J.* Continuous positive airway pressure selectively reduces obstructive apnea in preterm infants. — *J. Pediatrics*, 1985, 106: 91.
- Northway W. H., Rosan R. C., Porter D. B.* Pulmonary disease following respiratory therapy. — *N. Engl. J. Med.*, 1967, 276: 357.
- Robert M. F., Neff R. K., Hubbell J. P.* et al. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294: 357.
- Shelly S., Kovacevic M., Paciga J.* et al. Sequential changes of surfactant phosphatidylcholine in hyaline membrane disease of the newborn. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300: 112.
- Southhall D. P., Richards J. H., Rhoden K. J.* Prolonged apnea and cardiac arrhythmias in infants discharged from neonatal intensive care units: Failure to predict on increased risk for SIDS. — *Pediatrics*, 1982, 40: 844.
- Stahlman M.* Newborn intensive care: success or failure. — *J. Pediatrics*, 1984, 105: 162.
- Stahlman M., Hedvail G., Dolanski E.* et al. A six-year follow-up of clinical hyaline membrane disease. — *Pediatr. Clin. North. Amer.*, 1973, 20: 433.
- Stewart A. L., Reynolds E. O. R.* Improved prognosis for infants of low birth weight. — *Pediatrics*, 1974, 54: 724.
- Stocker J. T., Madewell J. E.* Persistent interstitial pulmonary emphysema: Another complication of the respiratory distress syndrome. — *Pediatrics*, 1977, 59: 847.

*Thibeault D. W., Emmanoulides G. C., Nelson R. J. et al.* Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. — *J. Pediatr.*, 1975, 86: 120.

*Thibault D., Hall I., Sheehan M. et al.* Postasphyxial lung disease in newborn infants with severe perinatal acidosis. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984, 150: 393.

### **Преходящее тахипноэ у новорожденных**

Преходящее тахипноэ, иногда называемое также **синдромом нарушения дыхания II типа**, может появиться после нормальных родов в срок, до срока или после операции кесарева сечения. Он характеризуется ранним началом, иногда с втяжениями грудной клетки или хрипами на выдохе, а иногда цианозом, купирующимся после минимальной оксигенации. Обычно выздоровление наступает через 3 дня; иногда течение заболевания замедленное и более тяжелое. В легких хрипы отсутствуют, на рентгенограмме выявляют усиление сосудистого рисунка, повышенную воздушность легких, уплощение диафрагмы и иногда плевральную жидкость. Гиперкапния, гипоксемия и ацидоз встречаются редко. В некоторых случаях трудно дифференцировать преходящее тахипноэ от БГМ. Первое отличается быстрым наступлением выздоровления и отсутствием на рентгенограмме характерного зернисто-сетчатого рисунка. Синдром обусловлен медленным рассасыванием жидкости, находящейся в легких плода. Необходимо отменить питание через рот, чтобы избежать опасности аспирации, и провести оксигенотерапию; другого лечения обычно не требуется.

### **Список литературы**

*Goodwin S. R., Graves S. A., Haberkern C. M.* см. Aspiration in intubated premature infants. — *Pediatrics*, 1985, 75: 85.

### **Аспирация инородных масс (аспирационный синдром у плода; аспирационная пневмония)**

При затрудненных продолжительных родах усиленные дыхательные движения ребенка начинаются еще в матке, так как поступление кислорода через плаценту в таких случаях часто нарушается. При этом новорожденный часто аспирирует амниотическую жидкость, в которой содержатся первородная смазка, клетки эпителия, меконий или содержимое родового канала. Это может вызвать закупорку мелких дыхательных путей, нарушение обмена кислорода и углекислоты в альвеолах. Если в составе аспирируемых масс находится бактериальная флора (что случается достаточно часто), она может вызвать развитие пневмонии. Даже при отсутствии инфекции аспирация способствует нарушению дыхания, признаки которого можно видеть на рентгенограмме (рис. 8-19).

Другие ситуации, способствующие аспирации инородных масс, включают в себя трахеопищеводный свищ, непроходимость

пищевода и двенадцатиперстной кишки, желудочно-пищеводный рефлюкс, последствия неправильной техники вскармливания, применение лекарственных средств и неправильный уход за ребенком, а также его неправильное положение в кроватке.

Содержимое желудка следует отсасывать через мягкий резиновый катетер перед любым вмешательством, требующим анестезии или беспокоящим новорожденного. Если аспирация все же произошла, то лечение состоит в общей поддерживающей терапии, контроле за дыханием и коррекции пневмонии.

### Аспирация мекония

Окрашивание амниотической жидкости меконием встречается в 5—15% случаев. Особенно часто это бывает при рождении доношенных и переношенных новорожденных. Обычно дистресс плода и гипоксия приводят к выбросу мекония в амниотическую жидкость. Синдром угнетения и загрязнение кожи меконием проявляются уже при рождении ребенка и служат показанием к немедленной реанимации. Иногда в матке, но чаще при первом вдохе, меконий аспирируется в легкие, вследствие чего наступает непроходимость мелких дыхательных путей. Это приводит к нарушению дыхания в течение первых часов жизни с тахипноэ, вздутиями грудной клетки, хрипами и цианозом при значительном объеме аспирации. Частичная непроходимость дыхательных путей может привести к пневмотораксу и/или пневмомедиастинуму. Своевременно начатое лечение способствует более позднему началу дыхательных расстройств, ограничивающихся тахипноэ (без вздутия грудной клетки). Иногда отмечается значительное вздутие грудной клетки. Улучшение состояния наступает обычно в течение 48 ч. Однако заболевание может протекать тяжело с высокой летальностью. В этих случаях следует прибегать к помощи ИВЛ. Тахипноэ может со-

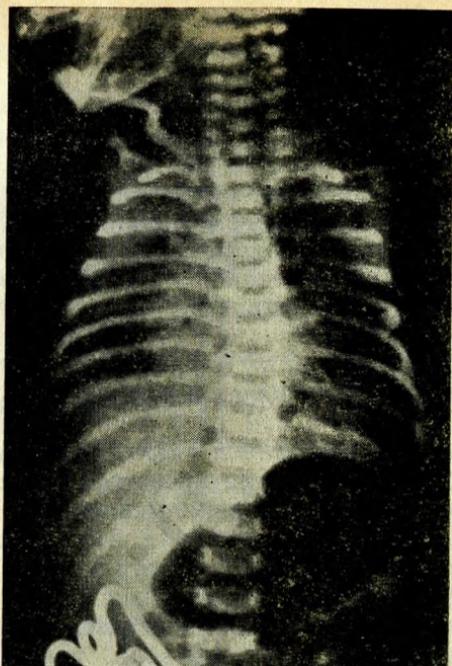


Рис. 8-19. Синдром аспирации плода (аспирационная пневмония). Видны грубые зернистые изменения и неравномерная воздушность легочной ткани, что характерно для поражения плода в результате аспирации первородной смазки, эпителиальных клеток и мекония, содержащихся в амниотической жидкости.

храняться в течение нескольких дней или даже недель. На рентгенограмме выявляют характерную картину пятноподобных инфильтратов, грубую исчерченность (тяжистость) легочных полей, увеличение переднезаднего размера легкого, уплощение диафрагмы;  $P_{O_2}$  в артериальной крови может быть низким, при гипоксии обычно наступает метаболический ацидоз. Гиперкапния и респираторный алкалоз могут появиться на поздних этапах в ходе выздоровления. Смертность у детей с кожей, окрашенной меконием, выше, чем при отсутствии этого признака; аспирация мекония составляет значительный процент в неонатальной смертности. Хотя остаточные явления в легких встречаются редко, прогноз зависит от степени поражения ЦНС, обусловленного гипоксией и такими сопутствующими осложнениями, как персистирующее фетальное кровообращение.

**Лечение** при аспирации мекония должно начинаться уже в родильном зале и заключается в нетравмирующем безопасном отсосе его из глотки и трахеи. Введение эндотрахеальной трубки для отсасывания мекония показано при признаках мекониального окрашивания. Поддерживающая терапия проводится при дыхательных расстройствах при соответствующих показаниях. Использование кислорода с ППД на выдохе может быть показано, но несет в себе опасность экстрапульмональной утечки воздуха. Интенсивная искусственная вентиляция легких с целью стимуляции обменного алкалоза может оказаться эффективней. Лечение гидрокортизоном неэффективно.

### Список литературы

- Gregory G. A., Gooding C. A., Phibbs R. H. et al. Meconium aspiration infants; a prospective study. — J. Pediatr., 1974, 85: 848.  
Marshall R., Tyrala E., McAlister W. et al. Meconium aspiration syndrome: Neonatal and follow-up study. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1978, 131: 672.  
Murphy J. D., Vauter G. F., Reid L. M. Pulmonary vascular disease in fetal meconium aspiration. — J. Pediatr., 1984, 104: 758.

### Персистирующее фетальное кровообращение (первичная легочная гипертензия)

Этот синдром встречается у доношенных или переношенных новорожденных, перенесших аспирацию мекония, асфиксию, сепсис, полицитемию, а также без всякой видимой причины. Выраженная гипоксия, сопровождающаяся праволевым анастомозом, тахипноэ и цианозом, часто свидетельствует о врожденном пороке сердца. На рентгенограмме грудной клетки можно видеть чистые легочные поля и неизмененный размер сердца. На эхокардиограмме отмечается увеличение временных интервалов сокращения правого желудочка, что связано с усилением сопротивления сосудов легких. Обратимая легочная артериальная гипертензия поддается традиционному воздействию с по-

мощью аппарата искусственного дыхания, однако для повышения  $P_{aO_2}$  может потребоваться гипервентиляция, при которой  $P_{CO_2}$  — 20 мм рт. ст. и  $pH=7,5-7,6$ . Для обеспечения адекватной вентиляции применяется павулон. Для поддержания системного артериального давления могут потребоваться сосудосуживающие средства и растворы. Внутривенное введение толазолина в дозе 1 мг/кг может способствовать расширению легочной артерии и усилению оксигенации, но может вызвать системную гипотензию. Прогноз для новорожденных, перенесших этот синдром, благоприятный.

### Список литературы

- Fox W., Duara S. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: Diagnosis and management. — J. Pediatr., 1983, 103: 505.  
Gersony W. Neonatal pulmonary hypertension: Pathophysiology, classification and etiology. — Clin. Perinatol., 1984, 11: 517.  
Levin D. L., Weinberg A. G., Perkin R. M. Pulmonary microthrombi syndrome in infants with unresponsive persistent pulmonary hypertension. — J. Pediatr., 1983, 102: 299.

### Свободный воздух в грудной полости (пневмоторакс, пневмомедиастинум и легочная интерстициальная эмфизема)

Бессимптомно протекающий, чаще односторонний пневмоторакс встречается у 1—2% всех новорожденных, значительно реже бывают пневмоторакс и пневмомедиастинум с клиническими проявлениями. Чаще пневмоторакс бывает у мальчиков и у доношенных или переносенных, нежели у недоношенных, новорожденных. При таких заболеваниях легких, как БГМ или аспирация мекония, он развивается достаточно часто. Нередко он появляется и у новорожденных, которым проводили реанимационные мероприятия или ИВЛ, особенно с применением высокого давления кислорода на вдохе или длительным повышением давления на выдохе, а также у новорожденных с дефектами мочевых путей.

**Этиология и патофизиология.** Самая распространенная причина пневмоторакса — перенаполнение легких воздухом, что приводит к разрыву альвеол. Он может быть самопроизвольным, или идиопатическим, или возникает, например, при доле-вой эмфиземе, разрыве врожденных или приобретенных (в результате пневмонии) кист, травме, клапанной закупорке бронхов и бронхиол вследствие аспирации. Воздух, высвобождающийся из разорвавшихся альвеол, устремляется в межклеточные пространства и может вызвать интерстициальную эмфизему и/или расщепление перибронхиальной или околосоудистой соединительной ткани до корня легкого. Если объем высвобожденного воздуха велик, он может проникать в оболочки сосудов и вызывать эмфизему средостения или разрыв с по-

следующим пневмомедиастинумом, пневмотораксом и подкожной эмфиземой. Иногда образуется праволевый шунт с персистирующим фетальным кровообращением через сдавленный участок легких, а повышение давления в средостении приводит к сдавлению легочных вен в области корня легкого и затрудняет венозный отток и сердечный выброс. При попадании воздуха в кровеносные сосуды кожные покровы бледнеют, воздух появляется в катетерах, введенных в сосуды, на рентгенограмме он виден в сердце. Эмболия в сосуды приводит к смерти.

**Напряженный пневмоторакс** встречается в тех случаях, когда количество накопленного в плевральной полости воздуха достаточно для того, чтобы внутриплевральное давление оказалось выше атмосферного. При этом вентиляция нарушается не только на стороне поражения из-за сдавления легкого при одностороннем напряженном пневмотораксе, но и в контрлатеральном легком за счет смещения средостения в его сторону. Сдавление полых вены и больших сосудов может нарушать венозный отток.

**Клинические признаки.** При бессимптомном течении пневмоторакса появляется гиперрезонанс и уменьшаются дыхательные шумы на стороне повреждения.

Клинически выраженный пневмоторакс характеризуется нарушением дыхания, начиная от простого учащения до тяжелого диспноэ, тахипноэ и цианоза. Первыми признаками пневмоторакса могут служить повышенная возбудимость и остановка дыхания. Пневмоторакс может начинаться внезапно или постепенно, может произойти резкое ухудшение состояния новорожденного. Асимметрия грудной клетки, увеличение ее переднезаднего диаметра и выбухание межреберных пространств на стороне повреждения, гиперрезонанс и уменьшение шумов или их отсутствие при дыхании также характерны для пневмоторакса. Сердце бывает смещено в противоположную сторону, а диафрагма смещается вниз, как и печень при правостороннем пневмотораксе. Двусторонний пневмоторакс встречается у 10% новорожденных, поэтому даже при симметричных изменениях возможность его не исключена. При напряженном пневмотораксе появляются признаки шока, а верхушка сердца смещается в здоровую сторону. При аспирации мекония альвеолы разрываются рано, тогда как при БГМ это происходит позднее, когда ребенок начинает форсировать дыхательные движения при усилении податливости легких. Разрыв может произойти также вследствие ИВЛ.

**Пневмомедиастинум** встречается у 25% новорожденных с пневмотораксом, причем в этом случае степень дыхательных нарушений также зависит от объема свободного воздуха. При значительном его объеме выбухают срединные отделы грудной клетки, набухают шейные вены, снижается АД. Два последних признака обусловлены сдавлением полых и легочных вен. Даже при невыраженности клинических признаков подкожная эмфи-

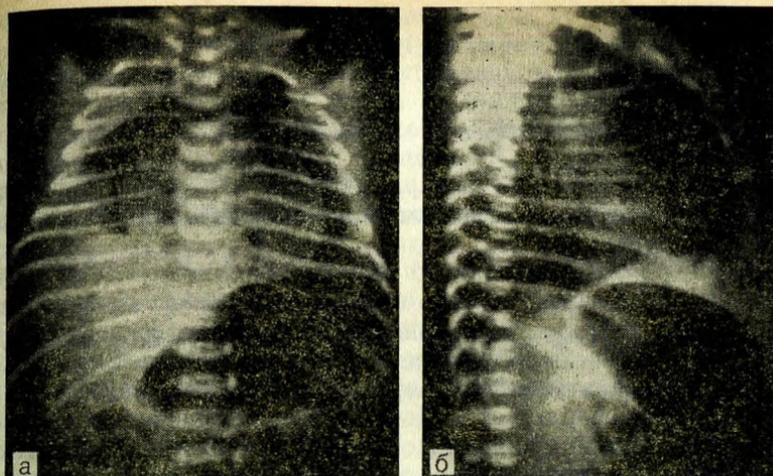


Рис. 8-20. Пневмомедиастинум у новорожденного. В прямой проекции (а) можно видеть сдавление легких, в боковой (б) — смещение грудины вперед. Оба признака обусловлены растяжением средостения скопившимся воздухом.

зема у новорожденного свидетельствует о пневмомедиастинуме.

**Интерстициальная эмфизема легких** может предшествовать развитию пневмоторакса, а также встречается изолированно, приводя к усилению нарушений дыхания вследствие снижения объема легких, гиперкапнии и гипоксии. Прогрессирующее увеличение воздушных пузырьков может обусловить кистозное расширение и угнетение дыхания и напоминать пневмоторакс. В тяжелых случаях вслед за интерстициальной эмфиземой легких развивается бронхолегочная дисплазия. Для ее предотвращения следует избегать применения высокого давления на входе и среднего давления при искусственной вентиляции. Лечение состоит в применении бронхоскопии (при слизистых пробках), избирательной интубации поврежденного бронха, оксигенации, общего контроля за функцией дыхания и высококачественной вентиляции.

**Диагностика.** При появлении признаков нарушения дыхания или синдроме повышенной возбудимости и беспокойстве, резком ухудшении состояния возникает подозрение на пневмоторакс или пневмомедиастинум. Диагноз устанавливается на основании рентгенографического исследования: граница коллабированного легкого контрастирует на фоне пневмоторакса (см. рис. 13-19), а при пневмомедиастинуме появляются очаги просветления около границ сердца и между грудной и границей сердца (рис. 8-20). Трансиллюминация грудной клетки помогает в экстренной диагностике пневмоторакса: на стороне поражения отмечается избыточное проведение света.

**Пневмоперикардиум** может быть бессимптомным. В этом

случае не требуется специального лечения. Он может проявляться внезапно наступившим шоком, сопровождающимся тахикардией, ослаблением сердечных тонов, пульса, свидетельствующего о тампонаде сердца. В таких случаях следует немедленно произвести эвакуацию свободного воздуха.

**Пневмоперитонеум** обусловлен проникновением воздуха в брюшную полость через диафрагмальные отверстия. Проводится дифференциальная диагностика с перфорацией органов брюшной полости.

**Лечение.** Если постоянного поступления воздуха не происходит, то при бессимптомном и малосимптомном пневмотораксе необходимо лишь тщательно наблюдать за состоянием новорожденного. Частое кормление небольшими порциями может предотвратить растяжение желудка и уменьшить частоту крика ребенка, что способствует дальнейшему ухудшению вентиляции легких и нарастанию пневмоторакса. При подаче 100% кислорода всасывание свободного воздуха из плевры в кровь увеличивается; напряжение азота в крови снижается и происходит его перемещение из воздуха полости в кровь. Однако при проведении оксигенации необходимо учитывать риск кислородной интоксикации. При серьезных нарушениях дыхания и кровообращения показана пункция и отсасывание воздуха. Если дыхание после пункции не восстанавливается, следует ввести трубку в легкие (если есть время) и осуществлять постоянный дренаж. Лечение при тяжелой локализованной интерстициальной эмфиземе проводится методом селективной бронхиальной интубации. Осторожное использование павуллона может снизить риск пневмоторакса у новорожденных, отторгающих аппарат искусственной вентиляции.

#### Список литературы

- Chernick V., Avery M. E.* Spontaneous alveolar rupture at birth. — *Pediatrics*, 1963, 32: 816.
- Hall R. T., Rhodes P. G.* Pneumothorax and pneumomediastinum in infants with idiopathic respiratory distress syndrome receiving CPAP. — *Pediatrics*, 1975, 55: 493.
- Prinjak R. A.* Factors associated with pulmonary air leak in premature infants receiving mechanical ventilation. — *J. Pediatr.*, 1983, 102: 764.

#### **Интерстициальная фиброзирующая пневмония [синдром Вильсона — Микити; незрелость легких; бронхолегочная дисплазия]**

Синдром повреждения легких у недоношенных новорожденных, описанный Wilson и Mikity, встречается чаще всего у детей с массой тела менее 1500 г при гестационном возрасте менее 32 нед и характеризуется внезапным началом одышки, втяжениями податливых участков грудной клетки и цианозом в течение 1-го месяца жизни. Иногда эти признаки отмечают и у

доношенных новорожденных, аспирировавших меконий или которым проводилась оксигенотерапия. Вирусная инфекция также может иметь значение.

При сходной рентгенографической картине в случаях интерстициальной фиброзирующей пневмонии клинические проявления могут быть различны. У некоторых детей уже с момента рождения наступает нарушение дыхания, напоминающее такое при БГМ и требующее применения кислорода; у них возможна бронхолегочная дисплазия. В других случаях постепенно развиваются одышка и цианоз. Иногда дыхательные расстройства появляются только через несколько недель после рождения и при отсутствии в анамнезе оксигенотерапии.

При инстерстициальной фиброзирующей пневмонии могут иметь место кашель и свистящие хрипы; температура тела повышается лишь при сопутствующей инфекции. Может также спадаться доля легкого или все легкое. К другим осложнениям относятся правожелудочковая недостаточность, остеопороз и переломы ребер. Болезнь прогрессирует в течение 2—6 нед, а зависимость от кислорода может сохраняться в течение нескольких месяцев, после чего постепенно нормализуется функция сердечной и дыхательной систем. После выздоровления новорожденные, перенесшие тяжелую форму заболевания, в течение 1-го года жизни могут часто страдать инфекцией нижних дыхательных путей. При рентгенографическом исследовании на ранних стадиях выявляют двусторонние грубые сетчатые инфильтраты и перерастяжение легких с мелкими участками эмфиземы, напоминающими поликистозные изменения. Впоследствии кисты растут и сливаются, что дает характерную картину очаговых просветлений (см. рис. 8-18). Рентгенографические изменения эволюционируют в течение нескольких месяцев или лет. При синдроме Вильсона — Микити рентгенограмма может быть аналогична таковой при бронхолегочной дисплазии.

Дифференциальную диагностику проводят с пневмонией, вызванной *Pneumocystis carinii* или *Chlamidia*, а также с кистозным фиброзом.

Хроническая легочная недостаточность у недоношенных новорожденных отличается по своему началу от бронхолегочной дисплазии. Она развивается обычно у детей с очень низкой массой тела при рождении, значительное апноэ появляется на 2—5-й день без признаков респираторного дистресс-синдрома, затем развивается ателектаз и снижается функциональный остаточный объем легких. При этих симптомах требуется лечение с помощью аппарата постоянного положительного давления или механической ИВЛ. При продолжительной ИВЛ развивается картина бронхолегочной дисплазии.

Лечение состоит в мерах поддерживающего характера: оксигенация при цианозе, бронходилататоры и диуретики при сердечной недостаточности, коррекция кислотно-основного состояния и ИВЛ по показаниям.

Профилактика витаминами Е и А не снижает степень тяжести и частоту развития бронхолегочной дисплазии. Временный положительный эффект при ней могут оказать стероиды, однако необходимо иметь в виду возможность таких серьезных побочных эффектов, как гипертензия и инфекция.

### Список литературы

- Abman S. H., Wolfe R. R., Accurso F. J. et al.* Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. — *Pediatrics*, 1985, 75: 80.
- Burr B. H., Guyer B., Todres I. D. et al.* Home care for children on respirators. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309: 1319.
- Kao L. C., Warburton D., Cheng M. H. et al.* Effect on oral diuretics on pulmonary mechanics in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia: Results of a double-blind crossover sequential trial. — *Pediatrics*, 1984, 74: 37.
- Saldanha R. L., Cepeda E. E., Poland R. L.* The effect of vitamin E prophylaxis on the incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. — *Pediatr.*, 1982, 101: 89.
- Toce S. S., Farrell P. M., Leavitt L. A. et al.* Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. — *Am. J. Dis. Child.*, 1984, 138: 581.
- Wilson M. G., Mikity V. G.* A new form of respiratory distress in premature infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1960, 99: 489.

Долевую эмфизему легких см. в соответствующей главе.

### Кисты легких

Образование кист в легких в неонатальном периоде происходит в основном вследствие разрыва альвеол, особенно при инфекции (чаще стафилококковой) или перерастяжении легких воздухом. Врожденные кисты встречаются редко; они могут быть как одиночными, так и множественными, наполненными как воздухом, так и жидкостью, и, по-видимому, обусловлены аномалией развития бронхов. Врожденные и приобретенные кисты могут быть бессимптомными или же проявляются тахипноэ, одышкой как при рождении, так и впоследствии в связи с повторной или хронической пневмонией.

Кисты, наполненные воздухом, на поверхности легкого независимо от их происхождения иногда прорываются и вызывают пневмоторакс, особенно при поликистозе.

В большинстве случаев кисты в легких, обнаруженные при рентгенографическом исследовании, исчезают спонтанно. К хирургическому удалению кист прибегают лишь в случаях тяжелых дыхательных расстройств.

### Кровоизлияния в легкие

Обширные кровоизлияния в легкие определяются на аутопсии у 15% детей, умерших в течение первых 2 нед после рождения. Частота кровоизлияний, найденных на аутопсии, состав-

ляет 1—4 на 1000 живорожденных детей, причем почти у  $\frac{3}{4}$  из них масса тела при рождении составляла менее 2500 г.

У большинства детей с легочными кровоизлияниями, подтвержденными на аутопсии, отмечались симптомы дыхательных нарушений, сходные с симптомами при БГМ. Кровоизлияния возникают сразу при рождении или в течение первых дней жизни. У  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  больных детей определяется примесь крови в отделяемом из носа, рта или в эндотрахеальной трубке при кашле или срыгивании. Рентгенографическая картина нехарактерна, она варьирует от отдельных линейных или пятнообразных инфильтратов до массивной консолидации.

Причины кровоизлияний в легкие не установлены, частота их увеличивается при острой легочной инфекции, выраженной гипоксии, БГМ, ИВЛ, врожденных пороках сердца, гемолитической и геморрагической болезнях новорожденных, ядерной желтухе, врожденных нарушениях обмена аммиака, охлаждении. На аутопсии могут быть выявлены кровоизлияния в разные органы. При жизни кровотечения происходят в основном из носа и рта. Кровотечения в других органах встречаются редко и обычно связаны с геморрагическим диатезом, например с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Кровотечения в  $\frac{2}{3}$  случаев происходят из альвеол, а в остальных случаях — из интерстиция. У некоторых новорожденных кровоизлияния в легкие служат признаком отечно-геморрагического синдрома при левожелудочковой недостаточности, обусловленной гипоксией.

Имеющиеся немногочисленные сведения свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе при кровотечениях из носа и рта. У  $\frac{2}{3}$  детей смерть наступала в течение первых 48 ч после рождения. Лечение состоит в замещении крови, применении положительного давления на окончании выдоха и адреналина в виде аэрозоля.

#### Список литературы

- Cole V. A., Norman I. C. S., Reynolds E. O. R. et al. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. — *Pediatrics*, 1973, 51: 175.
- Trompeter R., Yu V. Y. H., Aynsley-Green A. et al. Massive pulmonary haemorrhage in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 51: 123.

#### НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

**Рвота.** В первые несколько часов после рождения у ребенка может появиться рвота слизью, иногда с примесью крови, которая в некоторых случаях повторяется в течение первых нескольких кормлений. Рвота связана с раздражением слизистой оболочки желудка аспирированными во время родов массами. При продолжительной рвоте показано промывание желудка изотоническим раствором натрия хлорида.

Рвота — частое явление у новорожденных детей. В большинстве случаев это простые срыгивания вследствие перекармливания или заглатывания воздуха. Если она появляется сразу после рождения и не прекращается в течение длительного периода, следует подозревать повышение внутричерепного давления или непроходимость кишечника. При многоводной беременности возникает предположение об атрезии верхних отделов кишечника.

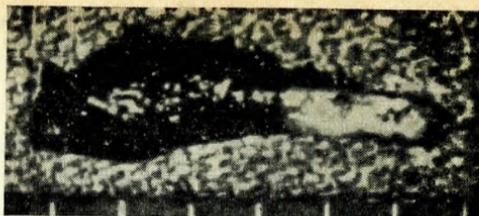
Непроходимость чаще всего локализуется в пищеводе и кишечнике. Рвота как признак непроходимости пищевода возникает уже при первом кормлении.

Атрезия пищевода диагностируется на основании необычных выделений изо рта, а при попытке введения катетера в желудок на его пути встречается препятствие. Диагноз должен быть установлен до начала кормления ребенка через рот, поскольку при этом появляется риск аспирации молока и развития пневмонии. Детская ахалазия (кардиоспазм) относится к достаточно редкой причине рвоты у новорожденных. В этом случае при рентгенологическом исследовании выявляется непроходимость в нижнем сегменте пищевода без органического стеноза. Срыгивание из-за постоянного расслабления пищеводно-желудочного сфинктера, т. е. ахалазия, также может быть причиной рвоты; это состояние можно предотвратить, придав ребенку полувертикальное положение.

Рвота вследствие непроходимости тонкого кишечника встречается часто и бывает упорной и обильной, появляется она обычно в 1-й день жизни. Если непроходимость локализована ниже желудочно-печеночной ампулы, то рвотные массы окрашены желчью и рвота сопровождается вздутием живота, усилением визуально наблюдаемых перистальтических волн, отсутствием или уменьшением частоты испражнений. Патологическая ротация и непроходимость вследствие заворота кишки являются одним из опасных состояний, которое необходимо дифференцировать. Рентгенограмма органов брюшной полости в прямой проекции свидетельствует в этом случае о распределении воздуха в кишечнике; по ней можно локализовать непроходимость. Обычно нет необходимости применять рентгеноконтрастные вещества. Воздух в тощей кишке виден в норме через 15—60 мин, в подвздошной кишке — через 2—3 ч и в толстой кишке — через 3 ч после рождения. Многократная рвота встречается при врожденной диафрагмальной грыже. При пилоростенозе рвота может начаться в любое время, но характерной становится через 2—3 нед после рождения. Она может сопутствовать разным заболеваниям, не связанные с обструкцией желудочно-кишечного тракта, например при целиакии, аллергии на молоко, гиперплазии надпочечников (сольтеряющая форма), септицемии, менингите и других инфекционных заболеваниях, а также инфекции мочевых путей.

**Стоматит кандидозный.** Кандидоз полости рта может раз-

Рис. 8-21. Аноректальная пробка, удаленная у ребенка, у которого в течение 2 дней после рождения не выделялся меконий. Светлая часть пробки прилегала к анусу [Emery J. L. Arch. Dis. Child., vol. 32].



виться у здоровых новорожденных в первые дни жизни. В более поздние периоды он встречается лишь у ослабленных детей и у детей, получавших антибиотики и иммунодепрессанты.

Основной путь распространения инфекции — влагалищный. В других случаях инфекция развивается в палате новорожденных, особенно при контакте с зараженными новорожденными, предметами ухода за ними или медицинским персоналом.

Кандидоз у здоровых новорожденных обычно исчезает спонтанно, однако желательнее провести лечение, особенно при появлении сыпи.

**Запоры.** Более чем у 90% новорожденных первая дефекация происходит чаще всего в первые 24 ч после рождения, а у остальных — в первые 36 ч. При отсутствии первичного выделения мекония возникает подозрение на непроходимость кишечника. Причинами запора могут быть также атрезия и стеноз кишечника, врожденный аганглионарный мегаколон, непроходимость, обусловленная молочным сгустком, мекониевый илеус или мекониевые пробки. Запор, появившийся в течение 1-го месяца жизни, свидетельствует о врожденном мегаколоне, кретинизме или стенозе заднего прохода. Следует помнить, что редкие испражнения не обязательно связаны с запором. При грудном вскармливании испражнения часты, а при искусственном они могут быть 1—2 раза в день или даже через день.

**Мекониевые пробки.** Пробки в прямой кишке (рис. 8-21) из обезвоженного мекония могут обусловить непроходимость кишечника. Иногда твердые мекониевые массы локализуются и в других отделах желудочно-кишечного тракта, вызывая уже во внутриутробном периоде непроходимость кишечника и мекониевый перитонит, не связанные с кистозным фиброзом. Пробки могут быть причиной изъязвления и перфорации кишечника. Их удаляют орошениями изотоническим раствором хлорида натрия. Клизмы с йодированным контрастным веществом (гастрографин) также эффективны при удалении пробок, так как высокая осмоляльность раствора (1900 мОсм/л) способствует быстрому перераспределению жидкости в просвет кишечника и разжижению сгущенного мекония. Поскольку значительные потери жидкости через кишечник могут вызвать резкую дегидратацию и шок, контрастное вещество следует разводить равным количеством воды для коррекции дегидратации и обеспечить внутривенное поступление жидкости во время процедуры и в течение

нескольких часов после нее. После удаления пробки следует осмотреть ребенка с целью выявления врожденного мегаколона.

### Мекониевый илеус при кистофиброзе

У новорожденных скопление мекония достаточно редко вызывает непроходимость кишечника. Обычно это ассоциируется с кистофиброзом. Отсутствие или снижение уровня ферментов поджелудочной железы подавляет нормальные процессы пищеварения в кишечнике и формирует меконий в виде клейкой вязкой массы, с трудом продвигающейся при перистальтике. Обезвоженные твердые массы мекония скапливаются в кишечном канале и особенно в каудальном отделе подвздошной кишки. Клиническая картина соответствует врожденной непроходимости кишечника как с перфорацией, так и без нее. Живот вздут и вскоре открывается неукротимая рвота. Сразу после рождения однократно или многократно может выделиться обезвоженный меконий.

Дифференциальная диагностика проводится с кишечной непроходимостью другого генеза; точный диагноз ставится при лапаротомии. Предварительный диагноз устанавливается на основании данных о кистофиброзе у детей, родившихся от предыдущих беременностей, пальпации тестообразных масс или шнуровидных уплотнений по ходу кишечника и на основании данных рентгенографии. На рентгенограмме в отличие от одинаково растянутых петель выше атрезии петли кишечника различаются по ширине и неравномерно наполнены газами. В местах наибольшей концентрации мекония инфльтрирующие газы создают картину гранул (рис. 8-22 и 8-23). Отрицательная потовая проба у новорожденных не исключает фиброза кистозного происхождения.

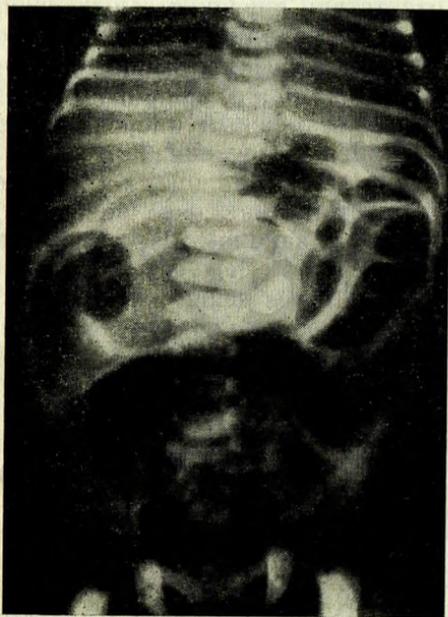


Рис. 8-22. Мекониевая непроходимость кишечника. В кишечных петлях правой половины брюшной полости видны скопления уплотненных масс мекония с небольшими воздушными прослойками; кишечные петли выше скоплений значительно растянуты.

Уровень смертности при мекониевом илеусе высок. У переживших неонаталь-

ный период детей прогноз зависит от течения основного заболевания — кистозного фиброза.

Лечение проводят высокими клизмами с гастрографинном как при мекониевых пробках. При отсутствии эффекта и подозрении на перфорацию кишечной стенки производят лапаротомию и подвздошную кишку разрезают в месте наибольшего диаметра, где скопились массы сгущенного мекония. Последний удаляют с помощью постепенного и осторожного орошения теплым изотоническим раствором хлорида натрия через тонкий катетер, вводимый между скоплениями мекония и кишечной стенкой.

**Мекониевый перитонит.** Перфорация кишечника может произойти как во внутриутробном периоде, так и непосредственно после родов. Прорыв стенки кишечника у новорожденных может ликвидироваться спонтанно в течение короткого времени, и лишь небольшая часть мекония проникает обычно в брюшную полость. Мекониевый перитонит чаще всего сопровождается мекониевым илеусом с кистозным фиброзом, но иногда и прорыв мекониевых пробок или непроходимость кишечника другого генеза.

При самопроизвольном закрытии перфорации в брюшную полость проникает лишь небольшое количество мекония, что может остаться незамеченным. Иногда частицы мекония кальцифицируются и становятся видны при рентгенологическом исследовании органов брюшной полости. В более тяжелых случаях в клинической картине могут доминировать симптомы непроходимости или перитонита: вздутие живота, рвота, отсутствие испражнений. Лечение заключается в устранении непроходимости и дренаже брюшной полости.

### **Некротизирующий энтероколит новорожденных**

Это тяжелое заболевание новорожденных неизвестной этиологии характеризуется некрозом слизистых оболочек и стенок кишечника. Им страдают дети любой расовой принадлежности. Частота его составляет 1—5% от всех новорожденных, поступающих в палаты интенсивной терапии. Поскольку чаще всего заболевают новорожденные с очень низкой массой тела из груп-

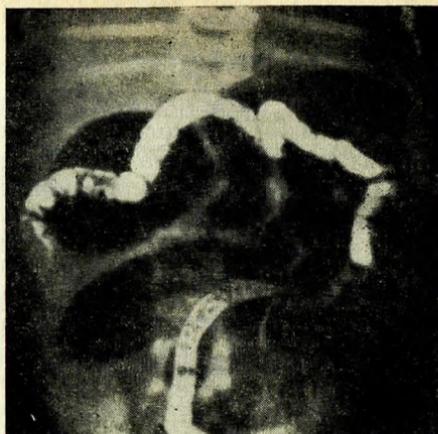


Рис. 8-23. Мекониевая непроходимость кишечника. Диаметр толстой кишки, заполненной контрастной массой, уменьшен вследствие отсутствия в ней мекония.

пы высокого риска, можно предположить, что повышение уровня заболеваемости в последние годы связано с возросшей частотой выживания новорожденных этой группы. Это заболевание практически не встречается у доношенных новорожденных.

**Патология и патогенез.** Многие факторы могут способствовать развитию некроза участка кишечника, накоплению газов в подслизистой основе кишечной стенки и дальнейшему прогрессированию некроза, приводящему к перфорации, сепсису и смерти. Чаще всего патология локализуется в дистальном участке подвздошной и проксимальном участке прямой кишки. Полагают, что некоторые состояния стресса для новорожденного, такие как асфиксия или гипотермия, могут оказаться предрасполагающими факторами для развития ишемии кишечника. Повреждению слизистой оболочки с последующим инфицированием и некрозом кишечника могут способствовать и другие факторы, такие как полицитемия, гипергтоническое действие лекарственных средств или молока, а также слишком небольшие интервалы между кормлениями. Некротизирующий энтероколит может также возникать и при отсутствии факторов стресса, особенно в период эпидемии. Некоторая статистическая группировка возбудителей, из которых чаще всего высевают *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Escherichia coli*.

**Клиническая картина.** Начало клинических проявлений приходится обычно на первые две недели жизни, но иногда и на возраст 2 мес. Прохождение мекония не затруднено, и первыми клиническими признаками служат вздутие живота и застой содержимого в желудке. В 25% случаев в испражнениях видна кровь. Клиническая картина часто неопределенна, и сепсис может развиваться, когда еще нет свидетельств о повреждении кишечника. Заболевание может проявляться как в легкой форме (скрытая кровь в кале), так и в очень тяжелой с перитонитом, перфорацией кишечника, что приводит к шоку и смерти. Заболевание развивается обычно стремительно, однако после первых 72 ч легкая форма редко переходит в тяжелую.

**Диагноз.** Следует иметь в виду высокую вероятность заболевания некротизирующим энтероколитом у новорожденных группы высокого риска. Диагностическим признаком служит кистозный пневматоз кишечника на рентгенограмме органов брюшной полости у 50—75% детей при начале лечения. Газ в воротной вене — признак серьезной патологии; пневмоперитонеум свидетельствует о перфорации.

Дифференциальная диагностика некротизирующего энтероколита новорожденных проводится со специфическими инфекциями (системные и кишечные), кишечной непроходимостью и заворотом кишок на основании посева культур и рентгенографического обследования. Клизмы с барием в этих случаях противопоказаны из-за риска перфорации кишечника.

**Лечение.** Как при подозрении, так и при выявлении заболе-

вания показана интенсивная терапия. Следует прекратить кормление через рот, провести декомпрессию полости носа и желудка и обеспечить внутривенное поступление жидкостей при тщательном контроле за кислотно-основным и электролитным состоянием. После анализа крови, кала и спинномозговой жидкости и выявления культур микроорганизмов следует назначить соответствующие антибиотики. Введенные в пупочную вену катетеры следует удалить. Если вздутие живота приводит к гипоксии и гиперкапнии, необходимо применить ИВЛ. При развитии гипотензии переливают кровь, плазму или кристаллоиды.

Для контроля за состоянием больного в целях выявления перфорации следует часто проводить рентгенографию органов брюшной полости в боковой проекции, а также анализ гематокритного числа, подсчитывать число тромбоцитов, определять электролитное и кислотно-основное состояние. Для предотвращения развития эпидемии необходимо изолировать заболевших детей и детей из группы высокого риска заболевания от остальных новорожденных и принять меры для предотвращения распространения инфекции через одежду обслуживающего персонала.

В начале лечения необходима консультация хирурга. Перфорация служит показанием для резекции некротизированного участка кишечника. При очень тяжелом состоянии новорожденного и невозможности произвести операцию при перитоните показан дренаж брюшной полости.

**Прогноз.** В 20% случаев, когда диагностически установлен кишечный пневматоз кишечника, лечение неэффективно, 25% детей умирают. У 10% больных на месте некротического поражения появляются стриктуры. Непроходимость кишечника не относится к долгосрочным последствиям некротизирующего энтероколита, если не считать случаев обширной резекции кишечника.

### Список литературы

- Kliegman R., Fanaroff A. Necrotizing enterocolitis. — N. Engl. J. Med., 1984, 310: 1093.  
Kosloske A. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis: A hypothesis based on personal observation and a review of literature. — Pediatrics, 1984, 74: 1086.

### Желтуха и гипербилирубинемия у новорожденных

У 60% доношенных и 80% недоношенных новорожденных желтуха появляется в течение 1-й недели жизни при обычных условиях их содержания. Желтое окрашивание кожи обусловлено скоплением неконъюгированного, неполяризуемого, жирорастворимого (непрямой) билирубина, образующегося из гемоглобина под действием гемоксигеназы, биливердинредуктазы, а также неферментных восстанавливающих веществ в ретикуло-

эндотелиальных клетках. Желтая окраска обусловлена отчасти и накоплением пигмента, конъюгированного в поляризующийся водорастворимый билирубин-β-глобулин (прямой билирубин), в клетках печени под воздействием ферментных систем уридиндифосфоглюконовой кислоты (УДФГ) глюкоронилтрансферазы. Неконъюгированный билирубин в определенных концентрациях и условиях проявляет нейротоксичность,

Желтуха новорожденных — это признак риска, а величина риска зависит от механизмов, ответственных за синтез, обмен, выделение и распределение билирубина после рождения.

**Этиология.** Метаболизм билирубина у новорожденных — механизм, переходный от внутриутробного, когда выделение жирорастворимого билирубина осуществляется в основном плацентарным путем, к механизму обмена по взрослому типу, когда водорастворимый конъюгированный билирубин выделяется клетками печени в желчные пути, а затем в желудочно-кишечный тракт. Тяжелые формы желтухи могут быть вызваны разными факторами: 1) увеличение поступления билирубина для метаболизма в печень (гемолитическая анемия, разрушение эритроцитов из-за их незрелости или вследствие гемотрансфузии, повышенная интенсивность кровообращения в системе воротной вены, инфекция); 2) блокирование или снижение активности ферментов (гипоксия, инфекция, гипотермия и гипотиреоз); 3) блокирование ферментов или замещение действия (лекарственные и другие средства, требующие связывания с глюкороновой кислотой до выведения); 4) отсутствие или снижение абсорбции билирубина клетками печени (генетические дефекты, недоношенность). Токсичность билирубина вследствие повышения его уровня в плазме усиливается под воздействием факторов, способствующих выведению его из крови (гипопротеинемия, нарушение связывания билирубина с альбумином плазмы вследствие конкурирующего связывания альбумина с такими препаратами, как сульфизоксазол, ацидоз, гиперосмоляльность, повышенное содержание свободных жирных кислот вследствие гипогликемии, голодания или гипотермии), а также факторов, увеличивающих проницаемость для билирубина гепатоэнцефалического барьера или мембран нервных клеток, или их чувствительность к токсическому действию билирубина (недоношенность, асфиксия и инфекция). При раннем начале кормления уровень билирубина в плазме снижается, а при дегидратации повышается. В меконии содержится 10 мг/л билирубина, что может способствовать развитию желтухи при его попадании в печень. Такие препараты, как окситоцин или фенольные детергенты, используемые в родильных домах, также могут способствовать развитию гипербилирубинемии.

**Клинические признаки.** В зависимости от обусловивших причин гипербилирубинемия может появиться как сразу при рождении, так и в течение всего неонатального периода. Интенсивность окраски кожи клинически не связана

с выраженностью гипербилирубинемии, особенно при светолечении. Определение концентрации билирубина следует проводить у всех новорожденных с признаками желтухи. Если желтуха развивается вследствие скопления непрямого билирубина, то окрашивание кожи чаще всего бывает ярко-желтым или оранжевым, а вследствие увеличения содержания прямого билирубина кожа приобретает зеленоватый или грязно-желтый цвет. Эти отличия могут выявляться только при выраженной желтухе. При этом отмечают признаки летаргии и плохое сосание. Проявления ядерной желтухи редко регистрируются в 1-й день появления желтушности кожи.

**Дифференциальная диагностика.** Желтуха, появившаяся при рождении или в течение первых 24 ч жизни, может быть проявлением гемолитической болезни новорожденных, сепсиса, цитомегалии с включениями, краснухи или врожденного токсоплазмоза. Желтуха, развившаяся у детей после внутриутробных трансфузий, характеризуется необычно высоким уровнем прямого билирубина. Желтуха, появляющаяся на 2—3-й день жизни, обычно бывает физиологической, но может быть и проявлением более серьезной формы, называемой гипербилирубинемией новорожденных. Семейная негемолитическая гипербилирубинемия (синдром Криглера—Найяра) обычно проявляется также на 2—3-й день жизни. Возможной причиной желтухи, развившейся после 3-го дня и в течение 1-й недели жизни, может быть сепсис, а также другие инфекционные заболевания, такие как сифилис, токсоплазмоз и цитомегалия. Желтуха вследствие обширных экхимозов или гематом появляется в 1-й день жизни и позднее, особенно у недоношенных детей. Полицитемия также характеризуется ранним развитием желтухи.

Причиной желтухи, развившейся через 1 нед после рождения, могут быть сепсис, врожденная атрезия желчных путей, сывороточный гепатит, краснуха, герпетический гепатит, идиопатическое растяжение общего желчного протока, галактоземия, врожденная гемолитическая болезнь (сфероцитоз) или другие гемолитические заболевания (дефицит пируваткиназы и другие виды дефицита ферментных систем гликолиза, талассемия, серповидно-клеточная анемия, наследственная железodefицитная гемолитическая анемия), а также лекарственная гемолитическая анемия (врожденный дефицит ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионсинтетазы, редуктазы, пероксидазы).

Желтуха, сохраняющаяся в течение 1-го месяца жизни, свидетельствует о так называемом синдроме сгущения желчи (который может возникать при гемолитической болезни новорожденных), гепатите, цитомегалии, сифилисе, токсоплазмозе, семейной негемолитической желтухе, врожденной атрезии желчных путей, идиопатическом растяжении общего желчного протока, галактоземии, а также может быть связана с полным парентеральным питанием. В редких случаях физиологическая

желтуха может протекать в течение нескольких месяцев, например при гипотиреозе или пилоростенозе.

Независимо от гестационного возраста или времени появления желтухи при значительной гипербилирубинемии необходимо определить уровень прямого и непрямого билирубина, гемоглобина, число ретикулоцитов, группу крови, провести пробу Кумбса и изучить мазок периферической крови (табл. 8-15). Непрямой билирубин, ретикулоцитоз и разрушение эритроцитов свидетельствуют о гемоллизе; при отсутствии несовместимости групп крови возникает подозрение на неиммунный гемолиз. Прямой билирубин может свидетельствовать о гепатите, врожденных нарушениях метаболизма, кистозной фиброзе и сепсисе. Если число ретикулоцитов, уровень прямого билирубина и проба Кумбса в норме, это может свидетельствовать о физиологической или патологической непрямой гипербилирубинемии.

**Физиологическая желтуха (желтуха новорожденных).** В норме уровень непрямого билирубина в пуповинной крови составляет 10—30 мг/л и может повышаться со скоростью до 50 мг/(л·сут). Желтуха проявляется на 2—3-й день, а уровень билирубина достигает максимальных значений на 2—4-й день и составляет 50—60 мг/л, а затем снижается до 20 мг/л на 5—7-й день жизни. В этих случаях желтуху называют физиологической; она обусловлена разрушением эритроцитов плода и преходящим снижением способности билирубина к связыванию и выведению из печени.

У недоношенных детей повышение уровня билирубина происходит обычно теми же темпами или медленнее по сравнению с таковыми у доношенных новорожденных, а желтуха сохраняется в течение более длительного времени. В связи с этим у недоношенных новорожденных возможны более высокие уровни билирубина, достигающие максимального значения на 4—7-й день (рис. 8-24). Изменения уровня билирубина зависят от времени, в течение которого у недоношенного ребенка процессы его обмена и выведения достигают уровня зрелого организма. Обычно максимальный уровень билирубина достигается не ранее 5—7-го дня и составляет 80—120 мг/л, а желтуха нередко сохраняется после 10-го дня жизни.

Диагноз физиологической желтухи у доношенных и недоношенных новорожденных устанавливают путем исключения других возможных ее причин, на основании данных анамнеза и лабораторных исследований (см. табл. 8-15). Диагностические исследования необходимо проводить, если: 1) желтуха появилась в первые 24 ч жизни; 2) уровень билирубина в сыворотке выше 50 мг/(л·сут); 3) уровень билирубина превышает 120 мг/л у доношенных и 140 мг/л у недоношенных новорожденных; 4) желтуха сохраняется после 1-й недели жизни; 5) уровень прямого билирубина превышает 10 мг/л независимо от времени.

На тяжесть течения физиологической желтухи, сопровожда-

Таблица 8-15. Диагностические признаки различных типов желтухи у новорожденных

Диагноз	Уровень билирубина по Ван-де-Бергу	Желтуха		Максимальная концентрация билирубина	Скорость на-опления билирубина (мг/л·сут)	Примечания
		появляется, день	исчезает, день			
Физиологическая желтуха						
Доношенные новорожденные	Непрямой	2—3	4—5	100—120	<50	Гипербилирубинемия связана обычно со степенью зрелости новорожденного
Недоношенные новорожденные	То же	3—4	7—9	150	<50	Нарушения метаболизма (гипоксия, дыхательные расстройства, дефицит углеводов)
Гипербилирубинемия, связанная с нарушениями обмена и др.						
Доношенные новорожденные	» »	2—3	В разное время	>120	<50	Гормональные нарушения (кретинизм, гормоны)
Недоношенные новорожденные	» »	3—4	То же	>150	<50	Генетические факторы (синдром Криглера—Найара, транзиторная семейная гипербилирубинемия)
						Лекарственные средства (витамины К, новобиоцин)

Диагноз	Уровень билирубина по Ван-де-Бергу	Желтуха		Максимальная транзитария билирубина	Скорость наклонения Br. (Mg./m.cust.)	Примечания
		появляется, день	исчезает, день			
Гемолитические состояния и гематома	Непрямой	Может появляться в первые 24 ч жизни	В разное время	Нет ограничений	> 50	Эритробластоз (Rh, ABO) Врожденные гемолитические состояния (сфероцитоз и др.) Детский пикноцитоз Лекарственные средства (витамин К) Инкапсулированные кровозливания (гематома)
Смешанные гемолитические и гепатотоксические состояния	Непрямой и прямой	Может возникнуть в первые 24 ч жизни	То же	Не ограничена	Обычно > 50	Инфекция (бактериальный сепсис, пневмония, гепатит, токсоплазмоз, цитомегалия, краснуха) Лекарственные средства (витамин К)
Изменения гепатотитов	То же	Обычно 2—3 дня	» »	Не ограничена	Различна или 50	Атрезия желчных протоков, галактоземия, гепатит и инфекция (см. в предыдущем пункте)

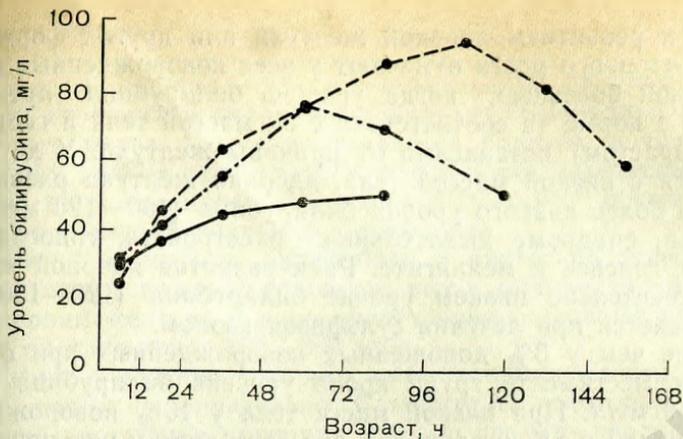


Рис. 8-24. Уровень билирубина в сыворотке в зависимости от гестационного возраста в трех группах детей: 1 — недоношенные с массой тела при рождении менее 2500 г (соответствует гестационному возрасту); 2 — доношенный новорожденный с массой тела менее 2500 г (малая масса тела по отношению к гестационному возрасту); 3 — доношенный новорожденный с массой тела 2500 г и более (соответствует гестационному возрасту) [Behrman R. E. Neonatology.— St. Louis: C. V. Mosby, 1973].

ющейся патологической билирубинемией, могут влиять генетические и этнические факторы. Так, у жителей Китая, Кореи, Японии и у американских индейцев максимальный уровень билирубина (неконъюгированного) в среднем почти в 2 раза превышает его уровень у представителей других этнических групп. Частота ядерной желтухи у лиц монголоидной расы и жителей островов Лесбос и Родес (Греция) высока независимо от гемолитического действия вследствие дефицита у них глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

**Патологическая гипербилирубинемия.** Желтуху и вызывающую ее гипербилирубинемия считают патологическими, если по времени развития, продолжительности и изменению показателей билирубина она значительно отличается от соответствующих показателей при физиологической желтухе. Кроме того, патологической ее считают даже в том случае, если при сходном с физиологической желтухой течении выявляются факторы риска нейротоксичности неконъюгированного билирубина. Причину повышенного содержания неконъюгированного билирубина не всегда можно определить достоверно, особенно у недоношенных новорожденных. В связи с этим термин «**гипербилирубинемия новорожденных**» употребляется для определения такого типа заболевания, при котором первичен возможный дефицит активности билирубинглюкоронилтрансферазы, а не увеличение поступления билирубина в печень для его выведения.

Значение гипербилирубинемии определяется высокой частотой ядерной желтухи, развивающейся при достижении уровня билирубина в сыворотке более 180—200 мг/л у доношенных новорожденных. Зависимость между повышением уровня били-

рубина и развитием ядерной желтухи или других форм поражения головного мозга отмечают у всех новорожденных с гемолитической болезнью, когда уровень билирубина превышает таковой в норме (в соответствии с их массой тела и гестационным возрастом) независимо от причины желтухи. У детей, родившихся с низкой массой тела, ядерная желтуха развивается на фоне более низкого уровня билирубина (100—120 мг/л) при асфиксии, синдроме дыхательных расстройств, гипогликемии, ацидозе, сепсисе и менингите. Риск развития ядерной желтухи при относительно низком уровне билирубина (120—150 мг/л) увеличивается при лечении сульфизоксазолом.

Менее чем у 3% доношенных новорожденных при отсутствии несовместимости групп крови уровень билирубина превышает 150 мг/л. При низкой массе тела у 16% новорожденных европеоидной и 8% негроидной рас (особенно у недоношенных) отмечаются те же показатели билирубина. Повышенный уровень неконъюгированного билирубина может быть связан с применением витамина К<sub>3</sub> и новобицина, трисомией 21, полицитемией и диабетом беременной.

**Желтуха у детей, находящихся на грудном вскармливании.** Приблизительно у одного доношенного новорожденного из 200, вскармливаемых женским молоком, выявляют значительное повышение уровня билирубина на 4—7-й день жизни, достигающего максимального значения (100—270 мг/л) в течение 3-й недели жизни. Если ребенок продолжает оставаться на грудном вскармливании, гипербилирубинемия постепенно уменьшается, хотя иногда может сохраняться в течение 3—10 нед. При отнятии от груди на 2—4 дня уровень билирубина резко снижается и достигает нормы в течение нескольких дней. В последнем случае грудное вскармливание можно возобновить через 2—4 дня без риска повышения уровня билирубина до предшествовавших значений. При этом другие симптомы и ядерная желтуха обычно не появляются. В женском молоке иногда содержатся 5 β-прегнан-3 α 20 β-диол и нестерифицированные жирные кислоты с длинной цепью, конкурентно подавляющие конъюгационную активность глюкоронилтрансферазы. Иногда в нем содержится и липаза, вызывающая желтуху. Эти случаи следует рассматривать отдельно от часто приводимых, когда недостаточно доказано повышение уровня неконъюгированного билирубина в 1-ю неделю жизни у ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

**Преходящая семейная гипербилирубинемия новорожденных.** Резкое повышение уровня неконъюгированного билирубина, обуславливающее ядерную желтуху, иногда отмечается в первые 2 дня жизни в результате подавления активности глюкоронилтрансферазы присутствующим в крови матери и ребенка фактором.

**Гепатит новорожденных, врожденную атрезию желчных путей и синдром сгущения желчи см. в соответствующих главах.**

Ядерная желтуха — это неврологический синдром, обусловленный скоплением неконъюгированного билирубина в клетках головного мозга. При гемолитической болезни, а также, вероятно, при любом виде гипербилирубинемии независимо от этиологии риск возникновения ядерной желтухи зависит прежде всего от уровня билирубина в сыворотке.

Уровень непрямого билирубина в крови, на фоне которого развивается поражение головного мозга, индивидуален, но обычно ядерная желтуха у доношенных новорожденных появляется, когда он превышает 180—200 мг/л.

Время, в течение которого повреждаются клетки головного мозга, также не определено. Существуют некоторые данные о том, что нарушение моторики в более поздние периоды детства связано с содержанием билирубина у ребенка в период новорожденности (более 150 мг/л). Риск развития ядерной желтухи связан со степенью незрелости новорожденных. Факторы, способствующие проникновению билирубина в клетки головного мозга, представлены в соответствующем разделе. Ядерная желтуха у недоношенных, встречающаяся иногда на фоне уровня билирубина в сыворотке менее 80—120 мг/л, связана с кумулятивным действием нескольких факторов.

**Клинические признаки.** Симптоматика и признаки ядерной желтухи обычно появляются на 2—5-й день жизни у доношенных новорожденных и на 7-й день у недоношенных, однако они могут появляться в течение всего неонатального периода, а иногда и в дошкольном возрасте. Первые признаки могут быть сглажены и напоминать сепсис, асфиксию, гипогликемию, внутричерепное кровоизлияние и другие острые заболевания у новорожденных. К обычным первичным проявлениям ядерной желтухи относятся летаргия, плохое сосание и исчезновение рефлекса Моро. Впоследствии состояние ребенка ухудшается, снижаются сухожильные рефлексы, начинаются дыхательные расстройства. Затем могут появиться опистотонус с выбуханием родничка, судорожные подергивания лицевых мышц и конечностей, а также высокий пронзительный крик. При быстром прогрессировании характерны судороги и спазмы, внутренняя ротация рук и сжатые в кулак пальцы. На этой стадии иногда появляется ригидность мышц. При таком течении заболевания смертность высока. У перенесших заболевание новорожденных остаются серьезные последствия, но иногда состояние временно улучшается и в течение 2—3 мес сохраняются лишь незначительные его проявления. Затем в течение 1-го года жизни опистотонус, ригидность мышц, некоординированные движения и судороги могут возобновляться. На 2-м году жизни опистотонус и судороги становятся менее выраженными, а некоординированные произвольные движения, ригидность мышц и иногда

гипотензия постепенно усиливаются. К 3-му году жизни обычно полностью выражена типичная неврологическая симптоматика: двусторонний хореоатетоз, произвольные мышечные сокращения, экстрапирамидная симптоматика, судороги, умственная отсталость, расстройства артикуляции, потеря слуха, косоглазие, нарушение движений глазного яблока. Пирамидные знаки, гипотензия и атаксия встречаются у небольшого числа новорожденных. При легком течении заболевания отмечаются лишь незначительно выраженные некоординированные мышечные движения, частичная глухота и минимально выраженная дисфункция головного мозга по отдельности или в комбинации. Эти нарушения могут быть мало заметны до тех пор, пока ребенок не начнет учиться в школе.

**Патологическая анатомия.** Поверхность головного мозга бледно-желтого цвета. На срезе субталамическое ядро, таламус, бледный шар, скорлупа чечевицеобразного ядра, гиппокамп и прилежащие участки обонятельного мозга, полосатые тела, нижняя часть ската червя мозжечка, его ядер и ядра черепных нервов окрашены в желтый цвет в результате присутствия в них неконъюгированного билирубина. Непигментированные участки также могут быть поражены. На поздних стадиях разрушаются нейроны, отмечается реактивный глиоз и атрофируются нервные волокна. Структура пораженных участков зависит от окислительных ферментных систем различных областей головного мозга и имеет частичное сходство с таковой при его гипоксии. Это подтверждает гипотезу о том, что билирубин препятствует потреблению кислорода тканями мозга, возможно, из-за повреждения клеточных мембран. Предшествующая гипоксия способствует увеличению чувствительности клеток к билирину. Следует различать выраженное окрашивание билирубином без гипербилирубинемии и специфические микроскопические изменения при ядерной желтухе.

**Частота встречаемости и прогноз.** При использовании морфологических критериев показано, что у  $\frac{1}{3}$  новорожденных с нелеченой гемолитической болезнью, у которых уровень билирубина превышает 200 мг/л, развивается ядерная желтуха. При аутопсии у недоношенных новорожденных с гипербилирубинемией частота ее составляет 2—16% и связана с соответствующими факторами. Достоверных оценок частоты не существует, так как диапазон клинических признаков очень велик. При выраженной неврологической симптоматике прогноз неблагоприятный, смертность составляет 75%; у 80% выживших новорожденных сохраняется двусторонний приобретенный атетоз и гиперкинезы. К частым осложнениям относятся отставание умственного развития, глухота и спастическая квадриплегия. У всех детей, в анамнезе которых есть указания на гипербилирубинемии, необходимо проверять слух.

**Лечение при гипербилирубинемии.** Независимо от происхождения задача лечения состоит в предотвращении повышения

Таблица 8-16. Максимальный уровень общего билирубина в сыворотке, мг/л<sup>1</sup>

Группы детей (масса тела при рождении <sup>2</sup> , г)	Осложнения	
	отсутствуют	Осложнения <sup>3</sup>
Менее 1250	13	10
1250—1499	15	13
1500—1999	17	15
2000—2499	18	17
2500 и более	20	18

<sup>1</sup> Уровень прямого билирубина не выделяется, если не превышает 50% от общего его количества; приведенные данные характерны для детей первых 28 дней жизни.

<sup>2</sup> В настоящей графе можно привести группы детей с указанием гестационного возраста, если по отношению к нему их масса тела меньше нормы.

<sup>3</sup> Осложнения включают в себя перинатальную асфиксию и ацидоз, постнатальную гипоксию и ацидоз, значительно выраженную и продолжительную гипотермию, гипоальбуминемию, менингит и другие серьезные инфекции, гемолиз, гипогликемию и признаки депрессии и угнетения функции ЦНС.

По: Cartner L. M. — In: Neonatal—Perinatal Medicine/Ed. R. E. Behrman. — St. Louis: C. V. Mosby, 1977.

уровня непрямого билирубина в крови до того значения, при котором повреждаются нервные клетки.

Обменное переливание крови и/или светолечение показаны с целью поддержания максимальной концентрации билирубина на уровне ниже приведенного в табл. 8-16. При этом следует учитывать как риск поражения ЦНС, так и индивидуальный риск, связанный с лечением. Показания к светолечению дискуссионны. Поскольку при нем эффект наступает через 12—24 ч, то его следует начинать при меньшем уровне билирубина, чем указано в табл. 8-16. Если причина желтухи определена, то следует начать специфическое лечение, например антибиотиками при септицемии. Проводится коррекция патофизиологических проявлений, увеличивающих риск неврологических изменений, например ацидоза.

**Замещающие гемотрансфузии.** Для поддержания уровня билирубина в сыворотке менее 200 мг/л у доношенных детей широко используют замещающие гемотрансфузии (см. обменное переливание крови). Факторы, определяемые конкретными условиями, могут изменить показания к ним. Появление клинических признаков ядерной желтухи служит показанием к гемотрансфузии при любом уровне билирубина. У здоровых доношенных новорожденных патологические признаки заболевания отсутствуют даже в том случае, если уровень билирубина в сыворотке у них несколько превышает 200 мг/л; у недоношенных ослабленных детей ядерная желтуха развивается при более низких его уровнях. Если уровень билирубина достигает критического для каждого конкретного случая, то замещающие гемотрансфузии обязательны для детей 1—2-го дня жизни, когда можно ожидать дальнейшего повышения уровня били-

рубина; напротив, на 4-й день для доношенных новорожденных и на 7-й день для недоношенных они уже менее обязательны, так как в это время ожидается значительное естественное снижение уровня билирубина вследствие активизации механизмов конъюгации.

**Светолечение.** Клинически выраженная желтуха и гипербилирубинемия уменьшаются при лечении светом высокой интенсивности в видимой части спектра. Билирубин максимально поглощает свет голубой части спектра (420—470 нм). Аккумулирующийся в коже билирубин поглощает световую энергию. При этом токсичный непрямой билирубин путем фотизомеризации превращается в неконъюгированные изомеры, выводимые с желчью (4Z1SF-билирубин) и мочой (лумирубин). Кроме того, путем аутосенситизации при участии атомарного кислорода он вовлекается в реакции окисления с образованием продуктов распада, выводимых печенью и почками без конъюгации.

При использовании флуоресцентных методов уменьшается необходимость обменного переливания крови новорожденным с низкой массой тела, не страдающим гемолитической болезнью, а также повторного переливания ее новорожденным, страдающим ею. Однако при показаниях к обменному переливанию не следует замснять его светолечением. Оно показано только в том случае, если установлена патологическая гипербилирубинемия. При этом следует проводить сопутствующую коррекцию основной причины желтухи. Эффективность светолечения различна и зависит от степени и скорости гемолиза и зачастую от непредсказуемого уровня активности глюкокорилтрансферазы.

В норме у новорожденных, получавших светолечение в течение 1—3 дней, максимальный уровень билирубина примерно в 2 раза меньше, чем при некорректируемой гипербилирубинемии. У недоношенных новорожденных при отсутствии значительного гемолиза эритроцитов уровень билирубина снижается на 10—30 мг/л через 6—12 ч после процедуры, а максимальный уровень может быть снижен на 30—60 мг/л. Терапевтический эффект зависит от интенсивности светового потока в видимой части спектра, расстояния до источника света, площади поверхности кожи, а также от скорости метаболизма и выведения билирубина. До сих пор нет данных о том, насколько светолечение способствует предупреждению ядерной желтухи или более легких форм поражения головного мозга, связанного с токсическим действием билирубина. Используемые в настоящее время установки для светолечения различаются как по длине излучаемых волн, так и по интенсивности излучения, поэтому точную дозу можно определить только на поверхности кожи. Эффективность светолечения у темнокожих детей не ниже, чем у представителей европеоидной расы.

Светолечение проводится длительно. При этом ребенка часто переворачивают в кроватке, чем достигается максимальная степень облучения поверхности тела. Светолечение отменяют

сразу же, как только уровень непрямого билирубина снижается до безопасного по отношению к возрасту и состоянию новорожденного. Следует контролировать уровень билирубина и гематокритное число через каждые 4—8 ч у новорожденных с гемолитической болезнью или у детей, у которых уровень билирубина граничит с опасным. Во всех других случаях контроль за этими показателями можно проводить через 12—24 ч. Его следует продолжать в течение по крайней мере 24 ч после прекращения светолечения, так как иногда вновь неожиданно повышается уровень билирубина, что требует продолжения лечения. Цвет кожи не служит надежным показателем эффективности светолечения; иногда она остается практически не окрашенной даже при значительной гипербилирубинемии. При проведении процедуры необходимо следить за тем, чтобы глаза новорожденного были закрыты. (Однако при сильном давлении на глаза повязка может вызвать повреждение роговицы.) Следует контролировать температуру тела новорожденного и техническую безопасность процедуры. При значительных дозах следует измерять уровень облучения и записывать тип ламп, продолжительность процедуры, расстояние от источника света до поверхности кожи и др. При гемолитической болезни необходимо следить за состоянием крови и, если разовьется анемия, следует своевременно осуществить гемотрансфузию.

Осложнения при светолечении включают в себя кожные высыпания, жидкие испражнения, перегревание и обезвоживание организма ребенка, простудные заболевания (вследствие обнажения ребенка) и синдром бронзового ребенка. Светолечение противопоказано при порфирии. Повреждение глаз вследствие давления повязки встречается нечасто.

Термин «**синдром бронзового ребенка**» используют, когда говорят о темной, серовато-коричневой пигментации кожи, иногда появляющейся во время светолечения. Почти у всех детей с этим синдромом отмечали смешанный тип гипербилирубинемии со значительным повышением уровня прямого билирубина и часто с другими признаками обструктивного поражения печени. Пигментация может сохраняться в течение многих месяцев.

Обширный клинический опыт с длительным наблюдением за детьми свидетельствует о том, что светолечение либо не сопровождается отрицательным побочным действием, либо последнее минимально и нераспознаваемо. Однако, учитывая тот факт, что в опытах *in vitro* были обнаружены нежелательные эффекты на ДНК, следует избегать необоснованного его назначения.

**Фенобарбитал** стимулирует связывание и выведение билирубина. При введении его роженицам в дозе 90 мг/сут или новорожденным в дозе 10 мг/(кг·сут) уменьшается выраженность физиологической желтухи новорожденного. Однако лечение им не рекомендуется, поскольку его эффект на билирубиновый обмен обычно проявляется только через несколько дней после

введения. Он менее эффективен по сравнению со светолечением в отношении снижения уровня билирубина в сыворотке и может оказывать нежелательное седативное действие.

### Список литературы

- Andres J. M., Mathis R. K., Walker W. A.* Liver disease in infants; Part I: Developmental hepatology and mechanisms of liver dysfunction. — *J. Pediatr.*, 1977, 90: 686.
- Broderson R.* Bilirubin transport in the newborn infant, reviewed with relationship to kernicterus. — *J. Pediatr.*, 1980, 96: 349.
- Cashore W., Stern L.* The management of hyperbilirubinemia. — *Clin. Perinatol.*, 1984, 11: 339.
- Drew J. H., Kitchen W. H.* The effect of maternally administered drugs on bilirubin concentration in the newborn infant. — *J. Pediatr.*, 1976, 89: 657.
- Ennever J. F., Knox I., Denne S. C.* et al. Phototherapy for neonatal jaundice: In vitro clearance of bilirubin photoproducts. — *Pediatr. Res.*, 1985, 19: 205.
- Gartner L., Lee K.* In: Unconjugated hyperbilirubinemia. — In: *Behrman's Neonatal-Perinatal Medicine/Eds. A Fanaroff, R. Martin.* — St. Louis: C. V. Mosby, 1983.
- Gollan J. L., Knapp A. B.* Bilirubin metabolism and congenital jaundice. — *Hosp. Prac.*, 1985, 20: 83.
- Kivlahan C., James E. J. P.* The natural history of neonatal jaundice. — *Pediatrics*, 1984, 74: 364.
- Mathis R. K., Andres J. M., Walker W. A.* Liver disease in infants; Part II: Hepatic disease states. — *J. Pediatr.*, 1977, 90: 864.
- National Institute of Child Health and Human Development:* Randomized, controlled trial of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. — *Pediatrics* (Suppl.), 1985, 75: 385.
- Nilsen S. T., Finne P. H., Bergsjo P.* et al. Males with neonatal hyperbilirubinemia examined at 18 years of age. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1984, 73: 176.
- Nwaesci C. G., Aerde J. V., Boyden M.* et al. Changes in auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic infants before and after exchange transfusion. — *Pediatrics*, 1984, 74: 800.
- Ritter D. A., Kenny J. D., Norton H. J.* et al. A prospective study of free bilirubin and other risk factors in the development of kernicterus in premature infants. — *Pediatrics*, 1982, 69—260.
- Scheidt P. C., Mellito E. D., Hardy J. B.* et al. Toxicity to bilirubin in neonates: Infant development during the first year in relation to maximum neonatal serum bilirubin concentration. — *J. Pediatr.*, 1977, 92: 292.
- Turkel S., Guttenberg M., Moynes D.* et al. Lack of identifiable risk factors kernicterus. — *Pediatrics*, 1980, 66: 502.
- Turkel S., Miller C. A., Guttenberg M.* et al. A clinical pathologic reappraisal of kernicterus. — *Pediatrics*, 1982, 69: 267.

## КРОВЬ

### Анемия новорожденных

В норме уровень гемоглобина в пуповинной крови составляет 14—20 г/л (НСТ 43—63%) для доношенных новорожденных и на 10—20 г/л меньше у детей, родившихся на 28—30-й неделе гестации. Если содержание гемоглобина в крови меньше по сравнению с нормальными величинами для соответствующих массы тела при рождении и возрасте ребенка, то такое состояние определяется как анемия.

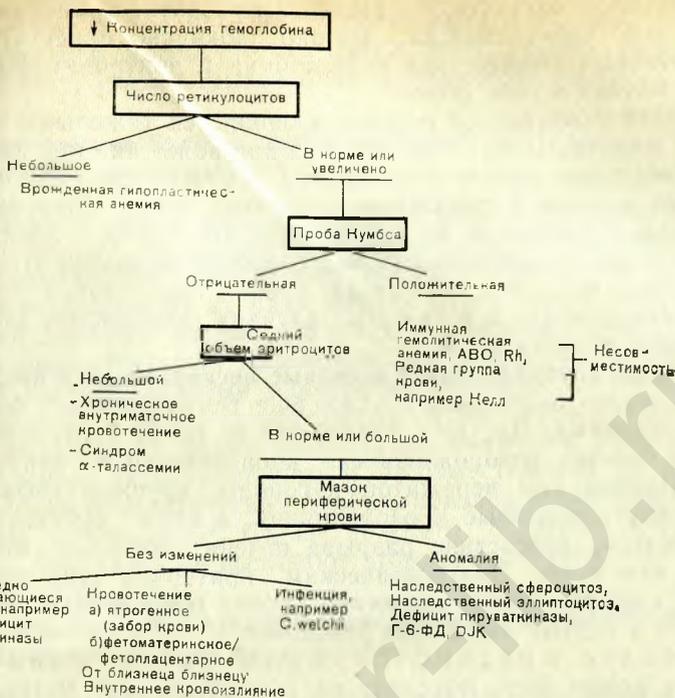


Рис. 8-25. Диагностика анемии у новорожденного (по: Blanchette V., Zipursky A. Clin. Perinatol., 1984, 11:489).

**Анемия новорожденных** проявляется бледностью кожи, врожденной сердечной недостаточностью или признаками шока (рис. 8-25). В большинстве случаев причиной ее служит гемолитическая болезнь новорожденных, но она может быть также следствием разрыва или рассечения пуповины во время родов, аномального ее прикрепления, патологических сообщений сосудов плаценты, предлежания или преждевременной отслойки плаценты, кровотечения из ее плодной части. В последнем случае причиной может быть случайное рассечение плаценты во время операции кесарева сечения или так называемое трансплацентарное кровотечение. Анемия при рождении может определяться и у одного из двух близнецов с общим плацентарным кровообращением в случае, когда кровь поступает от одного близнеца к другому. Иногда причина анемии состоит в многократных заборах проб крови из тканей головы плода с целью диагностики его заболеваний.

**Трансплацентарное кровотечение** при оттоке крови плода в кровеносное русло матери, по-видимому, встречается чаще, чем выявляется, и в некоторых случаях может быть значительным. Однако при этом, как правило, клинические признаки анемии

при рождении отсутствуют. Механизм развития трансплацентарного кровотечения неясен, но оно доказано присутствием в значительных количествах гемоглобина и эритроцитов плода в крови матери в день родов.

Острая кровопотеря обычно проявляется тяжелыми нарушениями жизненных функций ребенка при рождении при изначально нормальном уровне гемоглобина и отсутствии гепатоспленомегалии и раннем появлении признаков шока. Напротив, хроническая кровопотеря во внутриутробном периоде проявляется выраженной бледностью кожных покровов, меньшим угнетением жизненных функций, снижением уровня гемоглобина с признаками микроцитоза и в тяжелых случаях симптомами застойной сердечной недостаточности.

**Анемия, развивающаяся в первые несколько дней после рождения,** также чаще всего обусловлена гемолитической болезнью новорожденных. Другими причинами ее могут быть геморрагическая болезнь новорожденных, кровотечения из неправильно перевязанной или пережатой пуповины, крупные кефалогематомы, внутрочерепные кровоизлияния, а также субкапсулярное кровотечение вследствие разрыва печени, селезенки, надпочечников или почек. Диагностическим критерием этих состояний может служить резкое снижение уровня гемоглобина или гематокрита в первые дни после рождения.

В более поздние периоды новорожденности анемия может быть обусловлена гемолитической болезнью новорожденных как на фоне обменных переливаний крови и светолечения, так и при отсутствии лечения. Анемия может развиться после введения больших доз витамина К (в форме синканвита) недоношенным новорожденным. При этом в эритроцитах образуются включения (тельца Гейнца). В течение 1-го месяца жизни иногда проявляется врожденная гемолитическая анемия (сфероцитоз). Упоминалось о появлении в период новорожденности первых признаков наследственной несфероцитарной гемолитической анемии вследствие дефицита таких ферментов, как глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и пируваткиназа. Редкой причиной анемии новорожденных служит кровотечение из гемангиом верхней части желудочно-кишечного тракта или язв, вызванных присутствием аберрантных участков слизистой оболочки желудка в меккелевом дивертикуле. Многократный забор проб крови при необходимости постоянного контроля за составом газов крови и биохимическими показателями также может сопровождаться развитием анемии.

Дальнейшее физиологическое уменьшение количества гемоглобина происходит у доношенных новорожденных на 8—12-й неделе жизни (уровень гемоглобина 110 г/л), а у недоношенных на 8-й неделе жизни (уровень гемоглобина 70—100 г/л). Лечение в любом случае при значительно выраженной анемии (менее 80 г/л гемоглобина), наблюдающейся с момента рождения или появившейся вскоре после него, включает в себя не только

устранение ее причины, но и переливание небольших количеств эритроцитной массы (10—15 мл/кг; доза 2 мл/кг способствует повышению уровня гемоглобина приблизительно на 10 г/л).

### **Гемолитическая болезнь новорожденных, (эритробластоз плода)**

Гемолитическая болезнь новорожденных обусловлена переходом из организма матери через плацентарный барьер антител, направленных против эритроцитов ребенка, что приводит к более интенсивному их разрушению. Эта болезнь остается важнейшей причиной анемии и желтухи у новорожденных, несмотря на профилактическую изоиммунизацию матери резус-антигенами. В настоящее время идентифицировано более 60 антигенов эритроцитов, способных обусловить образование антител. Однако в выраженной форме заболевание вызывают главным образом антиген D резус-группы и несовместимость по факторам АВ0. Реже гемолитическая болезнь обязана антигенам С, Е или другим, например  $C^w$ ,  $C^x$ ,  $D^u$ , К (Kell), М, Duffi, S, Kidd. Антитела Anti-Lewis не вызывают этого заболевания.

### **Гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная несовместимостью по резус-фактору**

Антигенные детерминанты резус-фактора наследуются от обоих родителей в виде единичного гена или группы сцепленных генов, определяющих резус-тип и обуславливающих продукцию некоторых групповых факторов (С, с, D, d, Е, е). Каждый фактор в адекватных условиях может вызывать образование специфических антител, причем в 90% случаев это обусловлено фактором D, в других случаях — факторами С или Е.

**Патогенез.** Изоиммунная гемолитическая болезнь, обусловленная несовместимостью по антигену D, встречается у представителей европеоидной популяции в 3 раза чаще, чем негроидной. При ошибочном переливании резус-положительной крови резус-отрицательной женщине или поступлении в организм беременной, а также при самопроизвольном или искусственном выкидыше и во время родов небольших количеств (обычно более 1 мл) резус-положительной крови плода, в котором содержится антиген D резус-положительной крови отца, в организме резус-отрицательной женщины могут образовываться антитела против антигена D. При такой сенсibilизации уже значительно меньшие дозы антигена могут вызывать повышение титра антител. Вначале повышается уровень антител в 19 S гамма-глобулиновой фракции, затем их максимум перемещается на фракцию 7 S (IgG). Антитела последнего типа легко проникают через плаценту, агглютинируя эритроциты плода, что вызывает появление признаков гемолиза.

Гемолитическая болезнь редко встречается у новорожденных

от первой беременности. Это объясняется тем, что проникновение резус-положительной крови плода в организм матери происходит незадолго до родов, а оставшийся короткий период внутриутробного развития слишком мал для образования антител и перехода их в организм плода.

Риск сенсибилизации снижается за счет того, что 55% резус-положительных отцов гетерозиготны (D/d) и могут иметь резус-отрицательное потомство за счет того, что только в 50% случаев при беременности происходит трансфузия от плода к матери, а также за счет уменьшения вероятности резус-конфликта при небольшом числе детей в семье. Кроме того, способность резус-отрицательных женщин продуцировать антитела может быть различна. Иногда при значительном антигенном воздействии образуются небольшие количества антител. Таким образом, риск изосенсибилизации резус-отрицательных женщин не высок, антитела к антигену D обнаружены менее чем в 10% случаев даже после 5-й беременности и более; менее чем в 5% случаев развивается гемолитическая болезнь новорожденных.

Если беременная и плод несовместимы по группам А или В, организм матери до известной степени защищен от изосенсибилизации за счет быстрого удаления резус-положительных клеток плода из ее кровеносного русла вследствие воздействия анти-А- или анти-В-антител, представляющих собой IgM-глобулины и не проникающих через плаценту. При свершившейся сенсибилизации гемолитическая болезнь весьма вероятна. В некоторых семьях отмечена тенденция к утяжелению течения болезни у детей от последующих беременностей. В таких случаях необходима профилактика сенсибилизации. Меры профилактики включают в себя введение женщине непосредственно после рождения каждого резус-положительного ребенка анти-D-гамма-глобулина (см. ниже).

**Клинические проявления.** Гемолитическая болезнь обладает широким спектром клинических проявлений, что зависит от индивидуальной иммунной реактивности. Степень тяжести заболевания варьирует от незначительного гемолиза, выявляемого лишь по данным лабораторных исследований (15% случаев), до тяжелой анемии с компенсаторной гиперплазией кроветворной ткани, вызывающей значительное увеличение печени и селезенки. При истощении компенсаторных возможностей кроветворной системы появляются клинические признаки анемии в виде бледности покровов, признаков сердечной недостаточности (гепатоспленомегалия, дыхательные расстройства), массивной анасарки и коллапса. Это состояние, обозначаемое как **водянка плода**, часто приводит к гибели последнего или новорожденного. Следует иметь в виду, что водянка плода может быть и другого происхождения (табл. 8-17). Нарушение установки самостоятельного дыхания вследствие отека легких приводит к асфиксии в родах; тяжелые нарушения дыхания могут сохраняться и после успешной реанимации. Могут появиться петехии, пурпура и

Гематологические факторы: резус-конфликт, реже несовместимость по группам крови,  $\alpha$ -талассемия, синдром трансфузии близнецов, фето-материнская трансфузия

Инфекции: сифилис, цитомегаловирусная, токсоплазмоз, американский трипаносомоз (болезнь Шагаса), лептоспироз

Сердечно-сосудистые нарушения: пароксизмальная предсердная тахикардия, застойная сердечная недостаточность, патологические артериовенозные соустья, тромбоз пупочной вены

Опухоли: врожденная нейробластома, хориоангиома плаценты

Поражения легких: легочная лимфангиэктазия, кистозно-аденоматозная дисплазия, гипоплазия

Поражения печени и почек: гепатит, нефроз, тромбоз почечной вены, атрезия мочеиспускательного канала

Нарушения обмена веществ: сахарный диабет матери, болезнь Гоше, ахондроплазия

Идиопатические факторы

Множественные тяжелые пороки развития

признаки тромбоцитопении, что свидетельствует о сопутствующей диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

Желтуха при рождении обычно отсутствует вследствие удаления жирорастворимого неконъюгированного билирубина через плаценту, однако в тяжелых случаях амниотическая жидкость, пуповина и первородная смазка окрашиваются в желтый цвет желчными пигментами. Ядерная желтуха возникает обычно уже в 1-й день жизни, так как билирубинсвязывающая и выделительная системы ребенка не могут справиться со значительной нагрузкой, обусловленной массивным гемолизом. Скапливается большое количество непрямого билирубина, уровень которого может быстро достичь крайних значений, с большим риском развития билирубиновой энцефалопатии.

При гемолитической болезни риск ядерной желтухи выше, чем при негемолитической гипербилирубинемии аналогичной степени. Однако тяжесть заболевания определяется и другими факторами (гипоксия, ацидоз и др.). При тяжелой гемолитической болезни часто развивается гипогликемия, обусловленная гиперинсулинизмом и гипертрофией клеток островков поджелудочной железы.

Совершенствование методов внутриутробной диагностики тяжести заболевания позволило определить акушерские показания к стимулированию преждевременных родов. Это снизило частоту внутриутробной гибели плода вследствие гемолитической болезни. С другой стороны, увеличилась частота рождения недоношенных детей с клиническими признаками болезни и повышенным риском неврологических поражений вследствие сочетания недоношенности и гипербилирубинемии.

Дети, которым во внутриутробном периоде переливали кровь по поводу гемолитической болезни, как правило, рождаются с тяжелыми расстройствами, поскольку сами показания к внут-

риутробной трансфузии определяются уже имеющимся тяжелым поражением плода. У них обычно очень высок уровень билирубина в пуповинной крови (хотя возможны значительные вариации), отражающий степень гемолиза и его влияние на функцию печени. Проявления анемии вследствие продолжающегося гемолиза могут быть сглаженными за счет предшествующих внутриматочных переливаний крови. Клинические проявления гемолитической болезни могут сочетаться с признаками недоношенности разной степени вследствие спонтанных или индуцированных преждевременных родов.

**Данные лабораторных исследований.** Перед началом лечения обычно отмечают положительную пробу Кумбса. Как правило, при этом выявляется анемия. Уровень гемоглобина в пуповинной крови варьирует в зависимости от тяжести заболевания: при водянке плода он может снижаться до 30—40 г/л, в других случаях, несмотря на гемолиз, может сохраняться в пределах нормы благодаря компенсаторной активности костного мозга. В мазке крови обычно отмечают полихромазию и выраженное увеличение ядросодержащих эритроцитов; число ретикулоцитов увеличено, число лейкоцитов — в пределах нормы или увеличено. В тяжелых случаях возможна тромбоцитопения. Уровень билирубина в пуповинной крови, как правило, составляет 30—50 мг/л; лишь иногда значительно повышается уровень прямого билирубина. Количество непрямого билирубина резко увеличивается в первые 6 ч жизни.

После внутриматочных гемотрансфузий в пуповинной крови может содержаться нормальное количество гемоглобина, отмечаются отрицательная прямая проба Кумбса, преимущественно зрелые эритроциты и относительно неизменная формула крови. Уровень прямого и непрямого билирубина значительно повышен.

**Диагностика.** Точный диагноз гемолитической болезни основан на выявлении несовместимости групп крови и соответствующих антител, связанных с эритроцитами ребенка.

**Дородовая диагностика.** Указания в анамнезе резус-отрицательных женщин на переливания крови, выкидыши, беременности свидетельствуют о возможности сенсибилизации. У будущих родителей следует определять группу крови для выявления возможной несовместимости. У женщины необходимо определять титр альбуминоактивных IgG-антител против D-антигена в период 12—16, 28—32 и 36 нед беременности. Определяемый титр антител в альбуминовой фракции на начальных стадиях беременности, резкое повышение титра или его величина 1:64 или больше свидетельствуют о значительной выраженности гемолитической болезни, хотя точного соответствия титра с тяжестью заболевания не отмечается. При выявлении у женщины антител против D-антигена с титром 1:16 и более в любой срок повторной беременности оценку тяжести поражения плода производят путем амниоцентеза. Чем выше титр антител, тем силь-

нее может быть поражен плод и тем раньше возникает необходимость в амниоцентезе. Уже родившийся ребенок с гемолитической болезнью или рождение мертвого плода относит ее к факторам высокого риска таких же или более тяжелых поражений плода от последующей беременности. В этих случаях показано наблюдение за состоянием плода путем серийно производимых операций амниоцентеза. Для выявления водянки плода используют ультразвук.

**Амниоцентез.** К простым и надежным методам оценки тяжести гемолиза у плода относится спектрофотометрический анализ желчных пигментов в амниотической жидкости, получаемой путем прямой чрезбрюшинной внутриматочной аспирации после определения локализации плаценты с помощью ультразвука. При гемолитической болезни отмечается положительное отклонение от нормальной кривой оптической плотности амниотической жидкости при длине волны 350—700 нм. Пик отклонения приходится на длину волны 450 нм ( $\Delta OD450$ ).

Этот показатель используется в качестве критерия риска внутриутробной гибели плода и степени анемии по отношению к гестационному возрасту и исходу заболевания у всех заболевших новорожденных. Степень риска разграничена на зоны, причем новорожденные с самой высокой степенью риска относятся к 3-й зоне.

**Послеродовая диагностика.** Непосредственно после рождения любого ребенка от резус-отрицательной женщины следует определять группу крови по фактору АВ0 и резус-фактор, гематокритное число, уровень гемоглобина, провести прямую пробу Кумбса с кровью из пуповины или новорожденного. При положительной пробе Кумбса необходимо определить количество билирубина в сыворотке и постараться идентифицировать максимальное число типов антиэритроцитарных антител в сыворотке крови матери. Это производится с целью выявления антител против D-антигена и большого количества других антигенов, что предоставляет необходимую информацию для подбора наиболее совместимой крови для обменных переливаний в случае необходимости. При клинически выраженных формах заболевания прямая проба Кумбса обычно резко положительна и может оставаться такой в течение от нескольких дней до нескольких месяцев.

**Лечение.** При лечении руководствуются основными принципами, а именно предотвращением: 1) внутриутробной гибели плода или новорожденного от тяжелой анемии и ее осложнений и 2) нейротоксического эффекта билирубина.

**Лечебное воздействие на плод.** При гемолитической болезни средней и тяжелой степени выживаемость плода существенно повышается при искусственной стимуляции родовой деятельности на 33—34-й неделе беременности, если при повторном амниоцентезе выявляется уплощенный или повышенный  $\Delta OD450$  в высокой зоне 2 или зоне 3. Если вероятность гибели плода до

момента возможного родоразрешения высока, показано внутриматочное чрезбрюшинное переливание эритроцитов, совместимых с кровью беременной. В каждом конкретном случае необходимо оценивать степень риска гибели вследствие гемолитической болезни или преждевременного родоразрешения по отношению к риску гибели во время введения эритроцитов или непосредственно после него. Дополнительные показания к внутриматочному переливанию крови основываются на некоторых параметрах изменения оптической плотности в зоне 3, особенно если кривая повышается и в анамнезе беременной имеются указания на рождение мертвого плода, водянку плода или тяжелые заболевания новорожденного. Некоторые специалисты считают показанием к внутриматочному переливанию крови водянку плода.

**Лечение новорожденного.** При родах должен присутствовать врач-неонатолог. Наготове должна быть свежая резус-отрицательная кровь группы 0 с низким титром антител, проверенная при проведении непрямой пробы Кумбса на совместимость с сывороткой крови беременной. При клинических признаках гемолитической анемии в родах (бледность кожных покровов, гепатоспленомегалия, отек, петехии, асцит) следует перед замещающей гемотрансфузией провести необходимую поддерживающую терапию, стабилизировать температуру тела и осуществлять тщательный контроль за состоянием новорожденного. Это может оказаться эффективным при тяжелом поражении, однако при водянке плода новорожденные выживают редко. Следует также корригировать ацидоз с помощью 2—3 ммол/кг гидрокарбоната натрия, анемию путем введения эритроцитарной массы, увеличение объема для повышения артериального давления, в частности при водянке, и проводить ИВЛ.

**Замещающие гемотрансфузии.** Если клиническое состояние ребенка во время родов не вызывает необходимости частичной или полной замещающей гемотрансфузии, ее следует произвести только в случае реальной угрозы развития тяжелой анемии или гипербилирубинемии. Показаниями к ней служат уровень гемоглобина в пуповинной крови 100 мг/л или менее, низкий уровень его в капиллярной крови (хотя этот показатель обычно несколько выше, чем в венозной или пуповинной крови), а также уровень билирубина в пуповинной крови более 50 мг/л. Некоторые специалисты считают существенным показанием к раннему проведению замещающей гемотрансфузии ядерную желтуху или тяжелую гемолитическую болезнь у предыдущих детей, а также количество ретикулоцитов более 15% и недоношенность.

В первое время показатели содержания гемоглобина, билирубина в сыворотке и гематокрита рекомендуется определять через каждые 4—6 ч; в дальнейшем по мере сокращения темпа изменений интервал может быть увеличен. Решение о проведении замещающей гемотрансфузии принимается на основании

вероятности повышения уровня билирубина в сыворотке до критического, при котором развивается ядерная желтуха (см. табл. 7-17). Замещающую гемотрансфузию в большинстве случаев проводят с целью предотвращения или снижения степени тяжести билирубинемии, однако иногда она показана и при быстро прогрессирующей анемии. Введение свежей одногруппной резус-отрицательной эритроцитной массы с целью коррекции следует проводить в любую стадию заболевания новорожденного в возрасте до 6—8 нед, т. е. до той поры, пока его кроветворные механизмы не достигнут степени зрелости и не начнут функционировать самостоятельно. При этом необходимо проводить еженедельный контроль за уровнем гемоглобина или гематокритным числом до тех пор, пока они значительно не повысятся.

Тщательно контролировать уровень билирубина в сыворотке необходимо, пока не будет достигнуто еще ощутимое снижение без проведения светолечения. У некоторых новорожденных, особенно у недоношенных, уровень билирубина может значительно повыситься на 7-й день жизни. С другой стороны, прогнозирование предполагаемого опасного повышения уровня билирубина на основании того факта, что последний составляет более 60 мг/л в течение первых 6 ч или более 100 мг/л в течение последующих 6 ч жизни при скорости повышения, превышающей 5—10 мг/(л·ч), не всегда достоверно. Индексы свободного билирубина и билирубинсвязывающей способности также не подтвердили своей полезности при оценке риска, связанного с гипербилирубинемией.

Для гемотрансфузий предпочтительно использовать свежую кровь. В качестве антикоагулянтов служат гепарин или цитрат-фосфатдекстроза (ЦФД). Если кровь для переливания переливают до родов, то она должна быть взята у доноров с резус-отрицательной кровью группы 0, низким титром анти-А- и анти-В-антител, проверенной на совместимость с сывороткой крови беременной по непрямой пробе Кумбса. Если кровь забирают после рождения ребенка, то следует использовать донора с резус-отрицательной кровью, совместимой с сывороткой как матери, так и новорожденного, предпочтительно группы 0, хотя допускается и использование крови одной группы по АВ0 с кровью новорожденного. Тщательная и полная проверка крови на совместимость, в том числе проведение непрямой пробы Кумбса, производится перед второй и последующими гемотрансфузиями. Во время переливания температуру крови требуется поддерживать на уровне 35—37°C. Необходимо периодически встряхивать и перемешивать переливаемую кровь во избежание оседания эритроцитов. В противном случае к концу переливания в верхней части сосуда скапливается сыворотка с малым количеством эритроцитов и переливание будет малоэффективным. Предпочтительно использовать цельную кровь, а не эритроцитную массу. Перед переливанием необходимо очистить же-

лудок новорожденного для предотвращения аспирации его содержимого, следить за температурой тела и основными жизненными функциями. Для осуществления контроля за клиническим состоянием новорожденного, объемом переливаемой крови, а также для проведения неотложных мероприятий по реанимации в случае необходимости при гемотрансфузии должен присутствовать компетентный ассистент.

В пупочную вену новорожденного вводят поливиниловый катетер на глубину не более 7 см (для доношенных детей) при строгом соблюдении асептики. При получении струи крови можно считать, что катетер находится в одной из крупных печеночных вен или в нижней полой вене. Трансфузию проводят в течение 45—60 мин, причем отсос 20 мл крови новорожденного чередуют с введением 20 мл донорской крови. Меньшие дозы (5—10 мл) рекомендуются для больных и недоношенных детей. Целью операции является замещение двух полных объемов крови ребенка ( $2 \times 85$  мл/кг). При использовании гепаринизированной крови в конце переливания внутривенно вводят 0,45 мл (4,5 мг) 1% раствора сульфата протамина на каждые 100 мл перелитой крови.

Использовать альбумин перед замещающей гемотрансфузией не рекомендуется. Его введение может сопровождаться нежелательными последствиями. К ним относятся перераспределение билирубина из безопасных депо в нервные клетки, возможность замещающего связывания его, характерного для стабилизаторов, присутствующих в препаратах человеческого сыровоточного альбумина, риск гиперволемии и сложности оценки показателей уровня билирубина из-за заместительного связывания с альбумином в кровеносном русле.

Во время проведения гемотрансфузии необходимо периодически контролировать венозное давление. Уровень его в пупочной вене более 10 см водн. ст. характерен для новорожденных с тяжелой гемолитической болезнью и водянкой или перенесших внутриутробную гемотрансфузию, что может свидетельствовать о сердечной недостаточности. Причиной псевдовысокого давления может служить неправильное положение катетера, легочные заболевания или высокое давление внутри матки при асците. Прямое и не прямое измерение АД важно для выявления гиповолемии с гипо- или гипертензией, которые могут возникнуть при замещающей гемотрансфузии.

Эти состояния, а также ацидоз, гипоксия вследствие дыхательных расстройств, сепсис, гипотермия или шок могут усугубляться после введения крови, содержащей ЦПД при рН около 6—7. Возникающий после трансфузии метаболизм цитрата натрия приводит к метаболическому алкалозу. В связи с этим при этих состояниях предпочтительно употреблять свежую гепаринизированную кровь. Следует иметь в виду, что в крови, подвергаемой воздействию источника тепла во время переливания, могут нарушаться кислотно-основное равновесие и разрушаться

эритроциты, что приводит к снижению гематокрита и увеличению концентрации калия. Во время замещающего переливания следует проводить периодический контроль за уровнем рН и  $\text{Paco}_2$  в крови, поскольку у новорожденных часто развивается ацидоз и гипоксия. Симптоматическая гипогликемия у новорожденных с тяжелой и средней степенями заболевания может замедлиться до переливания и в течение 1—3 ч после него.

После проведения замещающей гемотрансфузии контроль за уровнем билирубина следует осуществлять через каждые 4—8 ч, поскольку он может повыситься на 40—50% в течение нескольких часов. Повторное и последующие переливания крови проводят с целью не допустить повышения уровня непрямого билирубина до показателей, приводимых в табл. 7-16. Симптоматика, свидетельствующая о ядерной желтухе, служит безусловным показанием к проведению повторной гемотрансфузии.

Риск смерти после замещающей гемотрансфузии, осуществляемой опытными специалистами, составляет менее 1%. Однако опыт специалистов в области переливания крови уменьшается в связи с все более широким использованием светолечения и проведением профилактической иммунизации. В связи с этим целесообразно госпитализировать больных детей в специализированные учреждения (центры).

**Поздние осложнения.** Новорожденных с гемолитической болезнью и/или перенесших замещающую гемотрансфузию или внутриутробное переливание крови следует тщательно обследовать с целью выявления анемии и/или гепатита. В некоторых случаях показаны гемотрансфузии и/или лечение препаратами железа. Диарея, сыпь, гепатит и эозинофилия могут быть проявлениями синдрома отторжения трансплантата в легкой форме.

Синдром сгущения желчи встречается редко при продолжительной желтухе на фоне значительного повышения уровня связанного и несвязанного билирубина у новорожденных с гемолитической болезнью. Этиология его неясна; желтуха спонтанно исчезает в течение нескольких недель или месяцев.

Тромбоз воротной вены может впоследствии произойти у детей, которым в неонатальном периоде была произведена замещающая гемотрансфузия. Возможной причиной этого может быть травма при катетеризации сосуда или сепсис.

**Профилактика резус-сенсibilизации.** Риск первоначальной сенсibilизации женщин с резус-отрицательной кровью снижается с 10—20% до 1% и менее после внутримышечных инъекций 800 мкг человеческого анти-D-глобулина (1 мл RhoGAM) в течение первых 72 ч после родов или выкидыша. Такая доза достаточна для элиминации около 10 мл потенциально антигенных клеток плода в крови матери. При значительной фетоматеринской трансфузии требуется введение соответственно больших количеств препарата RhoGAM, причем наиболее эффективен он при введении на 28—32-й и 40-й неделях беременности. Этот метод профилактики в совокупности с ранним вы-

явлением сенсибилизации беременной, определением степени фетоматеринской трансфузии, уменьшением акушерских вмешательств, например повороты, ручное отделение плаценты и др., повышающих риск трансфузии крови от плода к матери.

### **Гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная несовместимостью по А- и В-антигенам**

При несовместимости групп крови беременной и плода обычно развиваются более легкие формы заболевания, чем при несовместимости по резус-антигену. В организме беременной вырабатываются антитела к В-антигенам, если у нее кровь группы А (II), и, наоборот, к А-антигенам, если кровь группы В (III). Чаще всего заболевание развивается, если кровь беременной относится к группе 0, а кровь плода к группе А или В. Несмотря на то что несовместимость по антигенам системы АВ0 встречается у 20—25% беременных, гемолитическая болезнь развивается лишь у одного из 10 детей, чаще в том случае, если у новорожденного кровь относится к группе А<sub>1</sub>. Последняя вызывает большую иммунизацию, чем кровь группы А<sub>2</sub>. Низкая антигенность факторов АВ0 у плода объясняет тот факт, что тяжелая гемолитическая болезнь, связанная с АВ0-несовместимостью, встречается значительно реже, чем сама несовместимость по группам крови беременной и плода. Несмотря на то что антитела против А- и В-антигенов вырабатываются и без предшествующей иммунизации (естественные антитела), они обычно присутствуют в 19 S (IgM)-фракции гамма-глобулина, которая не проходит через плацентарный барьер. Однако одновалентные неполные (альбуминоактивные) антитела против А-антигена могут присутствовать в 7 S (IgG)-фракции, проникающей через плаценту, в результате чего А—0-изоиммунная гемолитическая болезнь может развиться у новорожденного от первой беременности. При высоких титрах антител заболевание принимает тяжелое течение. У беременных с несовместимостью по А- или В-антигенам, сенсибилизированных во время предыдущей беременности, также присутствуют антитела в 7 S (IgG)-фракции. Такие иммунные антитела служат первичной причиной гемолитической болезни, связанной с несовместимостью крови беременной и плода по антигенам системы АВ0.

**Клиника.** В большинстве случаев заболевание протекает легко с единственным клиническим проявлением — желтухой. Обычно у новорожденного признаков заболевания и бледности кожных покровов не отмечается. Водянка встречается очень редко. Печень и селезенка не увеличены или увеличены незначительно. Желтуха обычно появляется в течение первых 24 ч. В редких случаях, однако, развиваются симптомы и признаки ядерной желтухи.

**Диагностика.** Подозрение на гемолитическую болезнь появляется при несовместимости крови по антигенам системы АВ0,

положительной прямой пробе Кумбса (слабо или умеренно выраженная), выявлении сфероцитов при изучении мазка крови. Все это может свидетельствовать о наследственном сфероцитозе, а также гипербилирубинемии. Содержание гемоглобина остается обычно в пределах нормы, но иногда может быть уменьшено до 100—120 г/л. Число ретикулоцитов увеличено до 10—15% при значительном сфероцитозе, полихромазии и увеличении числа ядросодержащих эритроцитов. В 10—20% случаев уровень неконъюгированного билирубина в плазме крови может повышаться до 200 мг/л или более (если не проводилось светолечение).

**Лечение.** После светолечения значительно снижается уровень билирубина в сыворотке. Для коррекции выраженной анемии или гипербилирубинемии при необходимости проводят замещающие гемотрансфузии кровью, идентичной по резус-фактору и группе крови беременной. В таких случаях показания к замещающей гемотрансфузии те же, что при гемолитической болезни, связанной с несовместимостью по резус-антигену (см. выше).

### **Другие формы гемолитической болезни**

Почти в 5% гемолитическая болезнь новорожденных обусловлена несовместимостью крови беременной и плода по другим, нежели Rh или АВ0 (с, Е, Kell и др.), факторам. При этом прямая проба Кумбса всегда положительна, а при гипербилирубинемии и анемии показана замещающая гемотрансфузия. Врожденные инфекции, например цитомегаловирусная (инклюзионная болезнь), токсоплазмоз, краснуха, сифилис, также могут сопровождаться гемолитической анемией, желтухой, гепатоспленомегалией и тромбоцитопенией, однако в этих случаях прямая проба Кумбса отрицательна и отмечаются другие дифференциальные клинические признаки. Гомозиготная  $\alpha$ -талассемия также характеризуется тяжелой гемолитической анемией и клинической картиной, напоминающей водянку плода, однако ее можно распознать по отрицательной пробе Кумбса и другим характерным клиническим и лабораторным данным. Анемия и желтуха могут также развиваться при наследственном сфероцитозе, а при отсутствии лечения могут приводить к ядерной желтухе. Кроме того, гемолитическая анемия с желтухой на 1-й неделе жизни может встретиться при врожденном дефиците эритроцитарных ферментов, например пируваткиназы или Г-6-ФД.

### **Плетора новорожденных (полицитемия)**

Плетора, или выраженный цианоз, на фоне крайне высоких показателей числа эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита иногда сопровождается клинической картиной синдрома

дисфункции плаценты. Полициitemия определяется как состояние при гематокритном числе, равном или превышающем 65%. Анорексия, заторможенность, цианоз и судороги появляются на 2-й и 3-й день жизни. Полициitemия часто ассоциируется с гипербилирубинемией, некротическим энтероколитом, дыхательными расстройствами и персистирующим фетальным кровообращением. Патофизиология этого состояния до конца не выяснена, но может быть отчасти связана с повышенной вязкостью крови. Плетора может также развиваться при плацентарной трансфузии у близнеца-реципиента (при близнецовой монозиготной беременности) и парабрионном плацентарном кровообращении. Полициitemия отмечается у новорожденных с кушингоидным обликом, родившихся от женщин, страдающих сахарным диабетом, с синдромами Дауна, Грейвса и Беквита и адреногенитальным.

**Лечение** при симптоматической плеторе новорожденных заключается в кровопускании и замещении крови изотоническим раствором хлорида натрия или альбумином. Частичная замещающая гемотрансфузия с целью снижения гематокритного числа до 50% технически более проста и сопровождается более выраженным терапевтическим эффектом. Объем замещающей жидкости рассчитывается по формуле:

объем замещения (мл) =

$$\text{объем крови} \times \frac{\text{реальная величина гематокрита} - \text{желаемая величина гематокрита}}{\text{реальная величина гематокрита}}$$

### Геморрагии у новорожденных

**Геморрагическая болезнь у новорожденных.** Умеренное уменьшение количества факторов II, VII, IX и X обычно характерно для большинства новорожденных в возрасте 48—72 ч. Постепенно они достигают исходных уровней к 7—10-му дню жизни. Такой преходящий дефицит К-витаминзависимых факторов можно объяснить отсутствием свободного витамина К у беременной, незрелостью печени новорожденного и отсутствием бактериальной кишечной флоры, синтезирующей этот витамин. Иногда у доношенных, а чаще у недоношенных новорожденных уровень витамина К продолжает снижаться и усиливается его дефицит на 2—5-й день жизни, что приводит к спонтанным и длительным кровотечениям. Поскольку в женском молоке содержится меньше, чем в коровьем, витамина К, то геморрагии чаще бывают у детей, находящихся на грудном вскармливании. Такую форму геморрагической болезни, поддающуюся лечению витамином К, следует отличать от синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и других более редких форм врожденного дефицита одного К-витаминзависимого фактора или более, или фактора V. В последнем случае профилак-

тическое введение витамина К не предупреждает кровоточивости.

Геморрагическая болезнь новорожденных вследствие острого переходящего дефицита К-витаминзависимых факторов проявляется кровотечениями из желудочно-кишечного тракта, носа, а также внутричерепными кровотечениями или начинающимися после обрезания. При этом протромбиновое время, время свертывания крови и рекальцификации плазмы удлинено, а уровни протромбина и факторов VII, IX и X значительно снижены. Время кровотечения, уровень фибриногена, факторов V и VIII, число тромбоцитов, ломкость сосудистой стенки и время ретракции сгустка остаются в норме по отношению к возрасту и степени зрелости новорожденного. Введение ребенку непосредственно после рождения 1 мг естественного жирорастворимого витамина К внутримышечно или внутрь предотвращает развитие дефицита К-витаминзависимых факторов у доношенных новорожденных, хотя это не всегда эффективно у недоношенных детей. После внутривенного введения 1—5 мг витамина К<sub>1</sub> улучшается процесс коагуляции и кровотечения останавливаются в течение нескольких часов. Однако при обширных кровотечениях, особенно у недоношенных новорожденных с заболеваниями печени, требуется переливание свежезамороженной плазмы или цельной крови. Уровень смертности при леченых формах геморрагической болезни низкий.

Крайне тяжелая форма дефицита К-витаминовзависимых факторов коагуляции крови описана у новорожденных, родившихся от женщин, получавших противосудорожные препараты во время беременности (фенобарбитал и дифенин). В этих случаях обширные кровотечения у новорожденных начинаются уже в первые 24 ч жизни. Чаще всего кровотечения останавливают с помощью витамина К<sub>1</sub>, однако иногда эффект может быть крайне незначительным. В этом случае у новорожденных необходимо получить образец пуповинной крови для контроля за протромбиновым временем и вводить им 1—2 мг витамина К внутривенно. Если протромбиновое время значительно удлинено и оно не нормализуется, следует перелить 10 мл/кг свежезамороженной плазмы.

Вводить концентрированные препараты К-витаминзависимых факторов крови в этих случаях нежелательно, так как это связано с высоким риском развития сывороточного гепатита.

**Другие формы геморрагических изменений** у новорожденных иногда клинически неотличимы от геморрагий, зависимых от витамина К. Тем не менее профилактика таких геморрагий и лечение витамином К неэффективны. Клиническая картина, неотличимая от геморрагической болезни новорожденных, может сопровождать врожденные нарушения коагуляции крови. При этом могут появляться гематомы, дегтеобразные испражнения, кровотечения после обрезания или из пуповины; лишь 5—35% случаев дефицита факторов VIII и IX проявляются клинически

в период новорожденности. Лечение детей, страдающих редкими формами дефицита протромбина и факторов V, VII и X, заключается в трансфузии цельной крови или прицельном восполнении дефицита того или иного фактора крови.

**Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови** у новорожденных приводит к повышенному расходованию факторов свертывания и кровотечения. Оно встречается чаще всего у недоношенных детей, клинически сочетается с гипоксией, ацидозом, шоком, гемангиомами и инфекцией. Лечение направлено на устранение первичного заболевания, например инфекции, на прекращение расходования и восполнение факторов свертывания крови. Прогноз неблагоприятный независимо от метода лечения.

Новорожденным при обширных кровотечениях в ЦНС или в других, жизненно важных органах, представляющих непосредственную угрозу для жизни, переливают небольшие количества свежей совместимой цельной крови или плазмы и вводят витамин К непосредственно после диагностирования коагулопатии и определения числа тромбоцитов.

Так называемый **синдром заглоченной крови**, при котором на 2—3-й день жизни в испражнениях появляется кровь, необходимо дифференцировать с кишечными кровотечениями. В первом случае ребенок может заглатывать кровь во время родов или кормления грудью при трещинах соска. Дифференциальный диагноз проводится на основании того факта, что в крови ребенка содержится щелочно-резистентный гемоглобин, в то время как в заглоченной крови — гемоглобин, который при добавлении щелочи превращается в щелочной гематин. Различают кровь матери и ребенка с помощью теста Апта.

1. Каловые массы с примесью крови разводят водой до образования супернатанта: розового раствора гемоглобина.

2. Раствор центрифугируют и выделяют надосадочную жидкость.

3. К 5 частям надосадочной жидкости добавляют 1 часть 0,25 н. (1 %) раствора гидрата окиси натрия.

Через 1—2 мин цвет жидкости изменяется, она становится желтовато-коричневой, что свидетельствует о присутствии гемоглобина взрослого типа, т. е. о том, что кровь принадлежит матери. Если цвет раствора не изменяется, это означает, что в нем содержится кровь ребенка. Рекомендуется также проводить контрольный анализ крови, взятой непосредственно у матери и ребенка.

Обширные многочисленные подкожные **экхимозы** у недоношенных детей, появившиеся непосредственно после родов, свидетельствуют скорее о повышенной ломкости поверхностных сосудов, нежели о коагулопатии. Введение роженице витамина К<sub>1</sub> неэффективно при подкожных экхимозах. У некоторых детей сразу после рождения появляются петехии или генерализованные синюшные кровоподтеки на голове, лице и шее. Они обусловлены сдавлением вен при внезапном повышении внутригруд-

ного давления у плода во время родов и обычно исчезают в течение 2—3 нед.

**Тромбоцитопеническую пурпуру новорожденных см. в соответствующем разделе.**

### Список литературы

- Barnard D.* Inherited bleeding disorders in the newborn infant. — Clin. Perinatol., 1984, 11: 309.
- Blanchette V., Zipursky A.* Assessment of anemia in newborn infants. — Clin. Perinatol., 1984, 11: 489.
- Chaou W., Chou M., Eitzman D. V.* Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency in early infancy. — J. Pediatr., 1984, 105: 880.
- Desjardins L., Blaychman M., Chintu C. et al.* The spectrum of ABO hemolytic disease of the newborn infant. — J. Pediatr., 1979, 95: 447.
- Grannum P., Copel J., Plaxe S. et al.* In utero exchange transfusion by direct intravascular injection in severe erythroblastosis fetalis. — N. Engl. J. Med., 1986, 314: 1431.
- Gross S., Stuart M.* Hemostasis in the premature infant. — Clin. Perinatol., 1977, 4: 259.
- Holzgreve W., Curry C., Golbus M. et al.* Investigation of nonimmune hydrops fetalis. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1984, 150: 805.
- Lane P. A., Hathaway W. E.* Vitamin R in infancy. — J. Pediatr., 1985, 106: 351.
- Liley A. W.* Liquor amnii analysis in management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1961, 82: 1359.
- Motohara K., Matsukura M., Matsuda I. et al.* Severe Vitamin K deficiency in breast-fed infants. — J. Pediatr., 1984, 105: 943.
- Mountain K. R., Hirsch I., Gallus A. S.* Neonatal coagulation defect due to anti-convulsant drug treatment in pregnancy. — Lancet, 1970, 1: 265.
- Peddle L.* The antepartum management of the Rh sensitive woman. — Clin. Perinatol., 1984, 11: 251.
- Phibbs R. H., Johnson P., Kitterman J. A. et al.* Cardio-respiratory status of erythroblastotic newborn infants; III. Intravascular pressures during the hours of life. — Pediatrics, 1976, 58: 484.

### БОЛЕЗНИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Почки у новорожденных, одна или обе, обычно легко пальпируются. Если пальпируются обе почки, трудностей при диагностике не возникает, если же только одна, то может возникнуть впечатление, что она увеличена или смещена за счет внутренних или внешних образований. Иногда это связано с выраженной дольчатостью органа. Чаще всего ее увеличение исчезает в течение первых месяцев жизни ребенка; впоследствии почки пальпируются с трудом. Увеличение или смещение почек у новорожденных может быть обусловлено гидронефрозом, нефробластомой, эмбриомой или кистой. Для диагностики показано ультразвуковое исследование. Умеренное повышение уровня азота мочевины в крови новорожденных не обязательно связано с заболеваниями почек, но может появиться и при поликистозе или гидронефрозе, не определяющих неблагоприятного прогноза. В моче у новорожденного могут определяться цилиндры и клеточные элементы, обусловленные дегидратацией.

**Тромбоз почечной вены см. в соответствующем разделе.**

**Мастит у новорожденного.** Нагрубание молочных желез у новорожденных — это явление физиологическое. Инфекция проникает в них в результате неправильного ухода за молочными железами и проявляется в их гиперемии и боли. Могут отмечаться и другие общие симптомы инфекции, например повышение температуры тела. Прогноз благоприятный, за исключением случаев, когда развивается септицемия, возбудителями которой служат золотистый стафилококк и кишечная палочка. Профилактика состоит в избежании травматизирующих воздействий на области молочных желез, с целью лечения вводят антибиотики и накладывают местно горячие компрессы. При развитии абсцесса показано его вскрытие и дренаж.

Рубцы, развивающиеся после мастита, впоследствии обуславливают поражение сосков и нарушение секреторной функции молочных желез у женщин.

**Глазные болезни новорожденных** см. в соответствующей главе.

### **БОЛЕЗНИ ПУПОВИНЫ**

**Пупочный канатик.** В пупочный канатик входят две пупочные артерии, вена, рудиментарный аллантаис (мочевой мешок), остатки пупочно-брыжеечного протока и желатинозное вещество, называемое «вартонов студень». Оболочка пупочного канатика представляет собой производную амниона. Пупочные артерии обладают хорошей сократительной способностью в противоположность венам, что приводит к сокращению значительного просвета последней после рождения ребенка. После отпадения пуповины ее структуры отчасти сохраняются в оставшейся части. Кровеносные сосуды пуповины остаются незаращенными еще в течение 10—20 дней после рождения, но функционально являются закрытыми. Впоследствии пупочные артерии трансформируются в латеральные пупочные связки, вена — в круглую, а венозный проток — в венозную связку. В это время сосуды пуповины представляют собой опасный очаг для проникновения инфекции. Пупочный канатик (пуповина) отпадает обычно в течение первых 2 нед жизни. Задержка отпадения пуповины более чем на 1 мес связана с нарушением хемотаксиса нейтрофилов и генерализованными бактериальными инфекциями.

Единственная пупочная артерия встречается у 5—10, а при многоплодной беременности — у 35—70 из 1000 родившихся. Примерно у  $\frac{1}{3}$  новорожденных с единственной пупочной артерией встречаются и другие врожденные аномалии, часто множественные. В таких случаях нередко рождаются мертвые дети или ребенок умирает сразу после рождения. Одной из наиболее частых врожденных аномалий бывает трисомия 18. Поскольку

многие врожденные аномалии трудно диагностировать при непосредственном обследовании новорожденного, важен обязательный осмотр среза пуповины, плодной и материнской поверхностей плаценты с регистрацией числа пупочных артерий. Число их должно быть отмечено в документах как основание для последующей диагностики аномалий развития.

Незаращение желточного протока может приводить к образованию кишечных свищей, выпадению кишки, полипов или дивертикула Меккеля.

Незаращение мочевого протока (киста мочевого хода) обусловлено незакрытием мочевого протока. Клинические признаки его состоят в появлении прозрачных, бледно-желтого цвета мочеподобных выделений из пупка.

**Врожденное омфалоцеле.** Омфалоцеле — это выбухание содержимого брюшной полости через основание пуповины. В отличие от часто встречающейся пупочной грыжи содержимое сверху покрыто не кожей, а только брюшиной. Размеры мешка зависят от его содержимого. Выбухание кишечника в пуповину встречается примерно у одного из 5000, печени и кишечника — у одного из 10 000 родившихся. При этом брюшная полость уменьшена в размерах вследствие нарушения стимуляции роста. Для предотвращения распространения инфекции, повреждения тканей при их высыхании или прорыве мешка необходимо немедленное хирургическое вмешательство. При разрыве мешка или при необходимости слишком большой мобилизации кожи используют синтетические материалы, такие как силластик или мерсилен, с целью покрытия внутренних органов цельным мешком. Омфалоцеле, макросомия и гипогликемия свидетельствуют о синдроме Беквита.

**Опухоли пуповины** встречаются редко. К ним относятся ангиомы, энтеротератомы, дермоидная киста, миксосаркома и кисты остатков желточного и мочевого ходов.

**Кровотечения** из пупка обусловлены травмой, неправильной перевязкой пуповины и неполноценным тромбообразованием. Они могут быть связаны и с геморрагической болезнью новорожденных, септициемией или местной инфекцией. В течение первых нескольких дней жизни следует внимательно следить за возможным появлением пупочного кровотечения.

**Гранулема.** Отпадение остатка пуповины обычно происходит на 6—8-й день жизни. Поверхность ранки покрывается тонким слоем кожи, затем на 12—15-й день она рубцуется и заживает. Сапрофитная флора задерживает отпадение остатка пуповины и повышает риск проникновения в нее патогенных возбудителей. В области ранки на грануляционной ткани может активизироваться инфекция и появляются слизистые или слизистогнойные выделения. При этом пупочную ранку промывают спиртом несколько раз в день. Персистирование избыточно образованной грануляционной ткани зернистого вида, красного или розового цвета, иногда с серозно-гнойными выделениями на поверхности,

встречается часто и может быть длительным. Лечение состоит в прижигании пупочной ранки нитратом серебра в течение нескольких дней до полного высыхания ткани.

Гранулемы следует дифференцировать от пупочных полипов, обусловленных незаращением желточного или мочевого протока или их части. Полипозная ткань твердая и плотная, ярко-красного цвета, на ее поверхности имеются слизистые выделения. При соединении с подвздошной кишкой или желчным пузырем периодически выделяются небольшие количества каловых масс или мочи. Гистологически полип состоит из слизистой оболочки кишечника или мочевых путей. Лечение заключается в полном удалении остатков желточного или мочевого протока.

**Инфекции.** Инфицирование пиогенными бактериями в области пупка особенно опасно из-за возможного их гематогенного распространения или проникновения в печень или брюшную полость. Позднее может развиваться флебит, приводящий к портальной гипертензии и циррозу. Клинические проявления могут быть незначительными даже при развитии септицемии или гепатита. Профилактика инфицирования заключается в ежедневных купаниях ребенка или обработке пупочной ранки и окружающей ткани бактерицидными красителями. Лечение состоит в использовании антибактериальных препаратов, а в случае формирования абсцесса показано его вскрытие и дренаж.

**Пупочная грыжа** образуется при неполном закрытии пупочного кольца, обычно сочетающемся с расхождением прямых мышц. Она часто встречается у новорожденных с низкой массой тела, а также у детей негроидной расы, внешне напоминает мягкой консистенции выпуклость, покрытую кожей и выпячивающуюся при крике, кашле и натуживании. Она легко вправляется через пупочное кольцо. Пупочная грыжа состоит чаще всего из сальника и части тонкой кишки. Размер ее составляет в среднем 1—5 см, грыжи большего размера встречаются редко.

**Лечение.** При пупочной грыже новорожденных нередко прибегают к разным методам лечения. В большинстве случаев пупочные грыжи, появившиеся у детей в возрасте до 6 мес, спонтанно исчезают в возрасте около 1 года. Грыжи большого размера (диаметром 5—6 см) исчезают обычно к возрасту 5—6 лет. Ущемляется пупочная грыжа чрезвычайно редко. Распространено мнение, что заклеивание липким пластырем, практиковавшееся ранее, неэффективно. Хирургическое вмешательство показано только в тех случаях, если грыжа не исчезает к возрасту 3—5 лет, ущемляется или значительно увеличивается в размерах на 1—2-м году жизни.

**Гипертермия новорожденных (преходящая лихорадка новорожденных, дегидратационная лихорадка)**

У клинически здоровых новорожденных на 2—3-й день жизни иногда повышается температура тела до 38—39°C. Чаще всего она повышается у новорожденных, получающих женское молоко и небольшое дополнительное количество жидкости, а также у детей, находящихся в условиях повышенной температуры окружающей среды, например в кувезе, вблизи искусственных источников тепла или на солнце.

Гипертермия может сопровождаться уменьшением массы тела и беспокойством. Однако связь между повышением температуры тела и уменьшением его массы или недостаточным потреблением жидкости неопределенна и непостоянна. Уменьшаются диурез и частота мочеиспускания. Кожа теряет эластичность, может западать родничок. Ребенок с жаждою пьет. В редких случаях, когда пытаются увеличить теплопотери для компенсации внезапного повышения температуры окружающего воздуха за счет дыхательных путей, у ребенка появляются тахипноэ и тахикардия. Повышение температуры тела может быть связано с повышением уровня сывороточного белка, натрия и гематокритного числа. Следует учитывать возможность местной или генерализованной инфекции.

Снижение температуры тела и исчезновение симптомов достигается путем перорального или парентерального введения жидкости и понижения температуры окружающего воздуха.

Более тяжелые формы неонатальной гипертермии возникают у детей и в более поздние периоды, если их слишком тепло одевают в расчете на холодную погоду и если их одежда не соответствует температуре воздуха в помещении. Низкое потоотделение, характерное для новорожденных, также способствует развитию гипертермии. Вероятность гипертермии особенно велика у слишком тепло одетых детей, которых оставляют около радиаторов, перевозят в нагреваемых кабинках автомобиль или оставляют под прямыми лучами солнца, проникающими через закрытое окно комнаты или автомобиля. Реже очень тепло одетых детей оставляют на солнце. Температура тела у ребенка повышается до 41—44°C, кожа сухая и горячая, появляются признаки лихорадки; покраснение кожи и апатия. Эти признаки могут смениться побледнением, ступором, комой и судорогами. Гипернатриемия также может быть непосредственной причиной судорог. Уровень смертности и заболеваемости (поражение головного мозга) высок. Гипертермия связана с синдромом внезапной смерти детей. Для профилактики гипертермии следует одевать ребенка в соответствии с погодой. Нормализации температуры тела новорожденного достигают при погружении его в теплую воду или воздушной

ванной при комнатной температуре. В некоторых случаях для снижения температуры тела новорожденных следует повторно поместить в ванну с теплой водой или использовать другие приемы. При этом необходимо следить за состоянием водно-электролитного обмена у ребенка.

### **Воздействие холода на новорожденных**

Охлаждение новорожденных происходит даже в отапливаемых помещениях при значительном понижении температуры воздуха. Проявляется гипотермия апатией, отказом от пищи, олигурией и холодной на ощупь кожей. Температура тела снижается до 29,5—35 °С. Появляются гипотонус, отек, покраснение рук, ног и лица. Иногда развиваются брадикардия и апноэ. Эритема на лице создает ложное впечатление здоровья и маскирует болезненное состояние. Местные затвердения ткани по краям отека можно принять за склереду. Часто присоединяются ринит и серьезные обменные нарушения, например гипогликемия и ацидоз. Во многих случаях возникают кровоизлияния, на аутопсии обычно выявляют массивные легочные кровоизлияния. Лечение состоит в постепенном обогревании ребенка, выявлении и коррекции возможных обменных нарушений, особенно гипогликемии. Профилактика гипотермии заключается в обеспечении и поддержании адекватной температуры окружающего воздуха. Смертность составляет около 25%; примерно у 10% детей, перенесших неонатальную гипотермию, возникает поражение головного мозга.

### **Отек**

Общий отек обычно служит проявлением водянки плода, а также встречается у детей, родившихся от женщин, страдающих диабетом. У недоношенных новорожденных он обусловлен снижением способности выведения воды и натрия, однако в некоторых случаях происхождение его неизвестно. У новорожденных с болезнью гиалиновых мембран отеки могут возникать вне связи с сердечной недостаточностью. Отек головы и лица может быть результатом сдавления шеи пуповиной, а переходящие ограниченные отеки кистей и стоп — следствием внутриутробного сдавления. Он может сопровождать сердечную недостаточность, связанную с врожденными заболеваниями сердца даже при отсутствии шумов. Задержка выведения почками электролитов и воды также приводит к отеку при внезапном увеличении потребления электролитов, особенно при вскармливании ребенка смесями, приготовленными на коровьем молоке. Смеси, богатые белками, вследствие их большой осмоляльности также вызывают отек, особенно у недоношенных детей. Хотя связь между низким уровнем белков в крови или низким уровнем гемоглобина и отеками не доказана, переливание крови или

плазмы иногда способствует их быстрому исчезновению. Они могут быть обусловлены и анемией при дефиците витамина Е у недоношенных новорожденных. В редких случаях идиопатическая гипопроотеинемия в совокупности с отеком, продолжающаяся в течение нескольких недель или месяцев, встречается у доношенных новорожденных. Причина ее не установлена; течение благоприятное. Длительный отек одной конечности или более может быть проявлением врожденной лимфедемы (болезнь Милроя), а у девочек — синдрома Тернера. Генерализованный отек с гипопроотеинемией встречается у новорожденных при врожденном нефрозе или реже при синдроме Гурлера, а также может быть результатом вскармливания новорожденного с муковисцидозом гипоаллергическими смесями. Склерема описана в соответствующей главе.

### **Гипокальциемия [тетания]**

**Остеопения у недоношенных новорожденных** (нарушения остеогенеза). У недоношенных новорожденных с низкой массой тела и хроническими заболеваниями часто развивается рахитоподобный синдром с патологическими переломами и деминерализацией костей. Этому может сопутствовать нарушение всасывания витамина D или кальция, холестаза, выведение кальция с мочой вследствие применения диуретиков, недостаточное поступление в организм кальция, фосфора или витамина D, токсическое воздействие алюминия. Лечение при переломах состоит в иммобилизации и введении кальция, фосфора или витамина D. Питательные смеси, предназначенные для недоношенных новорожденных, должны содержать оптимальные для них количества кальция, фосфора и витамина D и способствовать минерализации костей.

### **Гипомагниемия**

Гипомагниемия неизвестной этиологии встречается у новорожденных сравнительно редко, обычно она сопровождается гипокальциемией. Она может быть связана также с недостаточностью депонирования магния в костной ткани вследствие нарушения трансплацентарного транспорта, пониженного всасывания в желудочно-кишечном тракте, неонатального гипопаратиреоза, гиперфосфатемии, потерь через почки, нарушения гомеостаза магния и кальция или вследствие ятрогенного дефицита при замещающей гемотрансфузии, недостаточном введении элемента при парентеральном питании, а также при уремии. У детей, родившихся от женщин, больных диабетом, уровень магния в сыворотке ниже нормы. Клинические проявления гипомагниемии неотличимы от проявлений гипокальциемии и могут скорее относиться к сопутствующей гипокальциемии.

Гипомагниемия развивается при уровне магния в сыворотке ниже 15 мг/л (0,62 ммоль/л), хотя клинически проявляется, когда уровень его становится ниже 12 мг/л. При замещающей гемотрансфузии цитратной кровью, в которой цитрат соединяется с магнием, уровень последнего снижается до 0,5 ммоль/л; нормализация его происходит в течение 10 дней. При неадекватной гипомагниемии уровень магния становится ниже 0,5 ммоль/л. Уровень кальция при этих состояниях тот же, что при гипокальциемии и тетании, но содержание фосфатов в сыворотке остается в норме. Если при лечении новорожденных с гипокальциемией и тетанией кальцием улучшения состояния не наступает, следует подозревать у него гипомагниемию.

**Лечение** заключается во внутримышечном введении 0,25 мл/(кг·сут) 50% раствора магния сульфата. Сопутствующая гипокальциемия исчезает постепенно по мере исчезновения гипомагниемии. Та же доза может быть использована при пероральной поддерживающей терапии. При нарушении процессов всасывания ее можно увеличить в 4—5 раз. В большинстве случаев обменные нарушения исчезают и лечение можно отменить через 1—2 нед. У некоторых детей заболевание принимает хронический характер, и тогда показано введение магния внутрь для предотвращения рецидива гипомагниемии<sup>1</sup>. Адекватное лечение магнием не оказывает неблагоприятного воздействия на ЦНС.

## Гипермагниемия

Гипермагниемией страдают дети, родившиеся от женщин, получавших сульфат магния по поводу эклампсии. Угнетение функции ЦНС и полный паралич наступают при высоком уровне магния в сыворотке, поэтому в этих условиях требуется проведение искусственного дыхания. Это состояние наступает и при введении сульфата магния в виде клизм. При слабо выраженной гипермагниемии отмечают гиповентиляцию, гипотензию, заторможенность, вялость и гипорефлексию. Верхняя граница нормы уровня магния составляет 28 мг/л, однако тяжелая клиническая картина развивается при уровнях более 50 мг/л. Реже гипермагниемия связана с нарушением выведения мекония (синдром мекониевых пробок). Для быстрого выведения ионов магния из крови проводят замещающую гемотрансфузию. С целью лечения используют также соли магния и диуретики. Выздоровление обычно бывает полным.

<sup>1</sup> Раствор для введения внутрь состоит из хлорида магния ( $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ ) — 4 г (39,6 ммоль), цитрата магния ( $MgHCl_6 \cdot H_2O \cdot 5H_2O$ ) — 6 г (39,6 ммоль) и воды (до 100 мл). Расчетная доза составляет 4 мл/(кг·сут). В растворе содержится примерно 0,8 ммоль/л магния.

## Другие виды обменных нарушений

В период новорожденности могут проявляться некоторые врожденные нарушения обмена, например фенилкетонурия, галактоземия, нарушение обмена мочевины, метилмалоновая ацидемия, болезнь мочи с запахом кленового сиропа. Дефицит пиридоксина и пиридоксинзависимые состояния см. в соответствующей главе.

## Наркомания и синдром абстиненции

У детей, родившихся от женщин, страдающих наркоманией, отмечают физиологическое привыкание к наркотикам вследствие проникновения их через плацентарный барьер. Физиологические симптомы наркомании могут проявляться и в пренатальном периоде в виде повышенной активности плода при появлении у беременной потребности в наркотике или развитии синдрома абстиненции. Чаще всего абстинентный синдром развивается при употреблении морфина и метадона, а также алкоголя, фенobarбитала, пентазоцина, кодеина, пропоксилена и сибазона (диазепам).

Любая беременность у женщины, страдающей алкоголизмом и наркоманией, относится к беременностям «высокого риска». Часто родовая помощь в этих случаях неэффективна, повышается риск венерических болезней, токсикоза, преждевременного разрыва плодного пузыря, ягодичного предлежания плода, рождения недоношенного ребенка с низкой массой тела по отношению к гестационному возрасту, внутриутробной заболеваемости и гибели плода.

Употребление героина беременной в 50% случаев приводит к рождению у нее детей с низкой массой тела; у половины из них масса тела снижена по отношению к гестационному возрасту. Нередко сопутствующими факторами служат инфекции, истощение беременной, остановка роста плода. Высок уровень мертворожденности, хотя частота врожденных пороков развития не увеличивается. Клиническая картина абстинентного синдрома проявляется у 50—75% новорожденных обычно в течение первых 48 ч жизни в зависимости от дозы ежедневного потребления беременной наркотика (при поступлении в организм 6 мг/сут симптомы слабо выражены или отсутствуют), продолжительности наркомании (если она продолжается более 1 года, абстиненция возникает более чем в 70% случаев) и времени последнего приема наркотика (самая высокая вероятность при приеме наркотика в последние 24 ч перед родами). У новорожденного симптомы проявляются как сразу после родов, так иногда и в возрасте 4—6 нед. У детей, родившихся с низкой массой тела от матерей с героиновой наркоманией, болезнь гиалиновых мембран и гипербилирубинемия встречаются редко. Снижение частоты болезни гиалиновых мембран объяс-

няется гипервентиляцией, приводящей к респираторному алалозу, или ускорением синтеза сурфактанта, а отсутствие гипербилирубинемии может быть объяснено ферментной стимуляцией синтеза глюкоронилтрансферазы.

К основным симптомам абстинентного синдрома относятся повышенная возбудимость и тремор. Дрожание конечностей может быть мелким, как при гипогликемии, но чаще отмечают более размашистые двусторонние подергивания мышц большей амплитуды; они ригидны при сгибании и разгибании конечностей. Повышенная активность и раздражимость могут привести к повреждению кожи. К другим признакам относятся тахипноэ, диарея, рвота, высокий тон крика, сосание кулачка, отказ от пищи и повышение температуры тела. Реже наблюдаются такие симптомы, как зевание, гипотонус, миоклонии, судороги, нарушения цикличности сна, затруднение носового дыхания, его угнетение и внезапные остановки, резкие периодические покраснения и побледнения кожи, слезотечение. Диагностика основана на анамнезе и клинической картине. При хроматографическом наблюдении мочи беременной на наркотики может быть выявлен низкий уровень героина в период воздержания от его приема, но хинин, который часто смешивают с героином, может присутствовать в больших количествах. Дифференциальный диагноз проводится с гипогликемией и гипокальциемией.

У женщин, употребляющих **мегадон**, в 20—90% случаев рождаются дети с абстинентным синдромом. Дородовая помощь при метадоновой наркомании в целом более эффективна, чем при героиновой. Однако к сопутствующим осложняющим факторам относятся употребление такими женщинами больших доз других наркотических веществ, алкоголя, барбитуратов, транквилизаторов и курение. Частота врожденных аномалий невелика. В целом масса тела у детей, родившихся от женщин, страдающих метадоновой наркоманией, выше, чем у детей, родившихся от женщин, употребляющих героин. Клинические проявления в том и другом случае сходны, хотя при метадоновой наркомании у новорожденных отмечают меньшую частоту судорожных состояний (10—20%) и большая частота поздних проявлений симптоматики (на 2—6-й неделе жизни).

**Алкогольный абстинентный синдром** встречается редко. Если беременная употребляла алкоголь непосредственно перед родами, то его пары в воздухе, выдыхаемом новорожденным, могут определяться в течение нескольких часов, так как он быстро проникает через плацентарный барьер и уровень его в крови новорожденного соответствует уровню в крови матери. Алкогольный абстинентный синдром у новорожденных характеризуется возбуждением, повышенной активностью и тремором в течение первых 72 ч жизни, сменяющимися затем заторможенностью, продолжающейся в течение 48 ч, после чего состояние новорожденного нормализуется. Могут развиваться судороги.

**Абстинентный синдром** при приеме беременной **фенобарби-**

тала обычно встречается у доношенных новорожденных с массой тела, соответствующей гестационному возрасту. Симптомы появляются в среднем около 7-го дня жизни (между 2 и 14-м днем). Острая кратковременная стадия характеризуется повышенной возбудимостью, постоянным криком, бессонницей, икотой, движениями губ. Затем наступает подострая стадия, продолжаящаяся в течение 2—4 мес и проявляющаяся в повышенной возбудимости, повышенной остроте слуха, потливости и нарушении сна.

**Абстинентный синдром** при приеме беременной кокаина встречается у новорожденных редко. В таких случаях беременность может осложняться преждевременными родами, отслойкой плаценты и асфиксией плода. Новорожденные могут страдать неврологическими и поведенческими нарушениями.

**Лечение** при абстинентных синдромах у детей, родившихся от женщин, употребляющих героин и метадон, состоит в применении наркотиков, седативных и снотворных средств в разных комбинациях и часто бывает эффективным. Лечение проводится при таких состояниях, как судорожные припадки, диарея, степенях возбуждения, которые обуславливают нарушение сна и питания, приводят к уменьшению массы тела. При абстинентном синдроме, обусловленном приемом беременной метадона, требуется применение больших доз лекарственных средств и в течение более длительного периода для коррекции клинических проявлений, нежели при синдроме, обусловленном героиновой наркоманией. Повышенная возбудимость эффективно снижается (а также предотвращаются судорожные припадки) после введения 8—10 мг/(кг·сут) фенobarбитала в 4 приема. Эффективно также введение 2,2 мг/(кг·сут) аминазина в 3—4 приема. Детям с тяжелыми автономными вегетативными нарушениями следует назначать постепенно снижающиеся дозы метадона или парегорика в течение 2—10 нед. Начальная доза парегорика составляет 3—5 капель каждые 3—6 ч, а позднее при необходимости 5—10 капель через каждые 4 ч в зависимости от массы тела ребенка и реакции на препарат. В зависимости от последней дозы можно варьировать. Для предотвращения аспирации и дегидратации может потребоваться парентеральное введение жидкостей. Уход за новорожденными с абстинентным синдромом включает в себя частые пеленания, кормления и ограничения воздействия вредных внешних раздражителей.

В настоящее время смертность не превышает 5%, а при раннем выявлении и своевременном лечении абстинентного синдрома может быть значительно меньшей. Прогноз нормального развития ребенка зависит от условий течения беременности, высокого риска и осложнений в родах, а также условий, в которые ребенок попадает после выписки из родильного дома.

**Алкогольный синдром плода.** Потребление в период беремен-

ности алкоголя в значительных количествах вредно влияет на развитие эмбриона и плода. Выявлен особый тип нарушений развития, описанный как алкогольный синдром плода, который проявляется в большей или меньшей степени у одного — двух новорожденных из 1000 живорожденных. Как значительное, так и умеренное потребление алкоголя во время беременности приводит к нарушениям развития и морфогенеза плода, причем степень тяжести патологии непосредственно зависит от количества потребляемого беременной алкоголя. Дети, родившиеся от много пьющих женщин, подвержены вдвое большему риску, чем родившиеся от умеренно пьющих. У 32% новорожденных, родившихся от женщин, страдающих алкоголизмом, отмечаются врожденные аномалии развития. В группе детей, родившихся от «матерей-абстинентов», врожденные аномалии развития регистрируются в 9%, а в группе родившихся от умеренно потребляющих алкоголь женщин — у 14% детей.

Алкогольный синдром плода включает следующие признаки: 1) отставание уровня развития по отношению к длине и массе тела, а также окружности головы, начинающееся в пренатальном периоде и продолжающееся после рождения; 2) деформации лица, например мелкий разрез глаз, эпикантальные складки, гипоплазия верхней челюсти, микрогнатия, утончение верхней губы; 3) пороки сердца, особенно дефекты перегородок; 4) отставание физического и умственного развития, проявляющееся в разной степени от пограничных состояний до тяжелых случаев. Степень нарушения морфогенеза может варьировать; у некоторых детей могут быть тяжелые нарушения с полностью выраженной клинической картиной алкогольного синдрома плода, у других могут проявляться лишь отдельные клинические признаки.

Разрушающее влияние на плод может оказывать как сам алкоголь, так и продукты его распада. Имеются некоторые свидетельства того, что алкоголь нарушает плацентарный транспорт основных аминокислот и цинка, необходимых для синтеза белков, вследствие чего вызывает отставание внутриутробного развития плода.

Лечение при фетальном алкогольном синдроме затруднено, поскольку не существует специальных методов. Гипотензия и тремор не поддаются воздействию седативных средств, прогноз в таких случаях неблагоприятен. Необходимо наблюдать за больным из-за возможности рецидивов. Профилактика состоит в полном прекращении потребления алкоголя во время беременности.

### **Поздний метаболический ацидоз**

У 5—40% недоношенных новорожденных с низкой массой тела на 2—3-й неделе жизни развивается метаболический ацидоз. Обычно он не связан с асфиксией в родах, дыхательными

нарушениями и др., и у ребенка сохраняются тонус и активность. Поздний метаболический ацидоз характерен для детей, получавших смеси, приготовленные на коровьем молоке с высоким содержанием белка и казеина, и поздно начинающих прибавлять в массу тела. Избыток оснований в крови составляет 10—16 ммоль/л, а уровень  $P_{CO_2}$  обычно ниже 40 мм рт. ст. Это состояние, видимо, отражает чрезвычайно высокий уровень процесса эндогенного кислотообразования. Лечение состоит в применении гидрокарбоната натрия и переходе на питательные смеси с меньшим содержанием белка при соотношении сыворотка: казеин 60:40.

### Список литературы

- Chasnoff I., Burns W., Schnolls S. et al.* Cocaine use in pregnancy. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313: 666.
- Clarren S. K., Alvord E. C., Jr. Sumi S. M. et al.* Brain malformation related to prenatal exposure to ethanol. — *J. Pediatr.*, 1978, 92: 64.
- Kildeberg P.* Late metabolic acidosis of premature infants. — In: *The Body Fluids in Pediatrics*/Ed. R. W. Winters. — Boston: Little, Brown and Co., 1973.
- Madden J., Payne T., Miller S.* Maternal cocaine abuse and effects on the newborn. — *Pediatrics*, 1986, 79: 209.

### ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Эндокринопатии представлены в соответствующей главе. В настоящем разделе разбираются лишь те аномалии эндокринной системы, которые могут быть выявлены при рождении и в течение 1-го месяца жизни.

**Гипофизарная карликовость** обычно не проявляется при рождении, однако у мальчиков с пангипопитуитаризмом может выявиться неонатальная гипогликемия и микропенис. В противоположность этому у детей с конституциональной карликовостью длина и масса тела при рождении соответствуют таковым у недоношенных детей, даже если ребенок рождается в срок. Физические аномалии при этом обычно отсутствуют.

**Кретинизм (врожденный гипотиреоз)** наследственно обусловлен, а также проявляется у детей, родившихся от женщин, лечившихся во время беременности тиаурацилом или его производными. Диагноз кретинизма устанавливается на основании таких признаков, как запоры, длительно не исчезающая желтуха, заторможенность или снижение периферического кровообращения, проявляющееся в пятнистой окраске кожи или холодных конечностях. Ранняя диагностика и лечение при врожденном кретинизме обеспечиваются скринирующим исследованием всех новорожденных на дефицит тиреоидного гормона.

Временный **гипертиреоз** может быть у детей, родившихся от женщин, больных гипертиреозом или получавших с целью лечения препараты гормонов щитовидной железы.

При преходящем **гипопаратиреозе** клиническая картина характерна для тетании новорожденных.

В период новорожденности разнообразны серьезные изменения, угрожающие жизни, выявляются со стороны **надпочечников**. Так, обширное **кровоизлияние в надпочечники**, сопровождающееся их недостаточностью, может произойти у плода в тазовом предлежании и после родовых травм, а также при наслоении генерализованной инфекции. **Адренокортикальная гиперплазия** проявляется такими признаками, как рвота, диарея, дегидратация, судороги, шок, увеличение клитора или полового члена. Поскольку она генетически обусловлена, новорожденные, имеющие братьев или сестер с сольтеряющей формой заболевания, должны быть обследованы на недостаточность функции надпочечников. **Врожденная гипоплазия надпочечников** также может обусловить недостаточность функции их коры в течение первых нескольких недель жизни. У девочек с шейными складками, лимфангэкстатическим отеком, гипоплазией сосков, *cutis laxa*, низкой границей роста волос на шее, низким расположением ушных раковин, готическим небом, деформацией ногтей, вальгусной деформацией локтевых суставов и другими пороками развития следует подозревать дисгенезию гонад.

Преходящий **сахарный диабет** встречается редко и только у новорожденных. Клиническими его проявлениями можно считать дегидратацию, уменьшение массы тела или ацидоз у детей, родившихся с низкой массой тела по отношению к гестационному возрасту.

## **ДЕТИ, РОДИВШИЕСЯ ОТ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ**

Эффективное использование инсулина при диабете обусловило увеличение числа рожденных детей от женщин, страдающих этим заболеванием. От них, а также от женщин, у которых диабет развивается в более поздние сроки, рождаются дети со сходными общими морфологическими признаками, такими как большие масса тела и рост, макросомия и высокий риск заболеваний. Риск развития многоводия и гибели плода у женщин, больных диабетом, повышается в 10 раз по сравнению со средним уровнем заболеваемости. Уровень смертности плода высок при любом гестационном возрасте и особенно после 32-й недели. У беременной с некомпенсированным диабетом, в особенности при развитии у нее кетоацидоза, часто отмечают остановку роста и гипотрофия плода. Характерно, что у женщин, больных диабетом, рождаются дети с большой массой тела при разных сроках гестации и с низкой массой тела при гестационном возрасте 37—40 нед. Уровень неонатальной смертности детей в этих случаях в 5 раз превышает средний уровень по всем группам новорожденных по отношению к гестационному возрасту

и массе тела при рождении. Наиболее высок риск смерти среди детей с нормальной и большой массой тела при рождении.

**Патологическая физиология.** Разнообразные клинические проявления могут быть объяснены лишь совокупностью сложных физиологических и биохимических процессов. Возможная схема патогенеза такова: гипергликемия беременной обуславливает гипергликемию плода, а реакция поджелудочной железы плода на гипергликемию проявляется у него гиперинсулинемией. В свою очередь гипергликемия и гиперинсулинемия плода способствуют усилению потребления печенью глюкозы и синтеза гликогена, ускорению образования жиров и увеличению синтеза белков. При патоморфологическом анализе обнаруживают гипертрофию и гиперплазию островков поджелудочной железы и непропорциональное увеличение в них числа  $\beta$ -клеток, увеличение массы плаценты и органов ребенка, за исключением головного мозга, гипертрофию миокарда, увеличение относительного объема цитоплазмы в клетках печени, экстремедуллярное кроветворение. При отделении плаценты резко прекращается поступление глюкозы в организм плода, однако гиперинсулинемия при этом не снижается, вследствие чего в течение первых часов после рождения развивается гипергликемия и замедляется скорость расщепления жиров.

Гиперинсулинемия отмечается у новорожденных, родившихся от женщин, заболевших диабетом во время беременности, а также от женщин, страдающих инсулинзависимыми формами диабета, у которых отсутствуют противоинсулиновые антитела. У первой группы новорожденных уровень инсулина в плазме натошак выше, чем в норме, при одинаковом уровне глюкозы; у них выявляются быстрая реакция на сахарную нагрузку, выражающаяся в повышении уровня инсулина в плазме, и быстрая утилизация больших количеств сахара. После введения аргинина у них ускоряется инсулиновый ответ и значительно повышается скорость снижения сахарной кривой по сравнению с нормой. Гиперинсулинемия новорожденных, родившихся от женщин с инсулинзависимыми формами диабета, проявляется снижением уровня свободных жирных кислот. При оказании адекватной дородовой помощи женщинам, больным диабетом, частота макросомии снижается.

Несмотря на то что гиперинсулинемия относится, по-видимому, к основной причине гипогликемии, сниженная реакция на адреналин и глюкагон также могут иметь значение в ее развитии. Уровень кортизола и гормона роста остается в пределах нормы.

**Клинические проявления.** У детей, родившихся от женщин, больных диабетом, или женщин, у которых диабет развился во время беременности, симптомы сходны и вполне определены (рис. 8-26): большой размер тела, пастозность вследствие увеличения содержания жиров, увеличение размеров внутренних органов, одутловатое полнокровное лицо, которое характерно



Рис. 8-26. Крупный, пухлый, плеторичный ребенок, родившийся от женщины, у которой во время беременности развился сахарный диабет. Роды произошли на 38-й неделе беременности, однако масса тела новорожденного составляла 4408 г. Единственным отклонением от нормы, не считая внешнего вида, были незначительно выраженные дыхательные расстройства.

для детей, леченных кортикостероидами. Однако при досрочных родах или сердечно-сосудистых заболеваниях у беременной масса тела детей при рождении может быть в пределах нормы или низкой.

У новорожденных отмечают оживление рефлексов, дрожание, повышенную возбудимость в течение первых 3 дней жизни, хотя в отдельных случаях возможна гипотензия, заторможенность и плохое сосание. Могут быть и другие признаки гипогликемии. Раннее развитие клинической симптоматики скорее всего определяется гипогликемией, а более позднее — гипокальциемией. Гипогликемия и гипокальциемия нередко сочетаются. Сходные клинические признаки могут проявляться при перинатальной асфиксии или гипербилирубинемии. В редких случаях гипокальциемия может сочетаться с гипوماгнемией.

Гипогликемия (уровень глюкозы ниже 350 мг/л) развивается у 75% детей, родившихся от женщин, больных диабетом, и у 25% родившихся от женщин, у которых диабет развился во время беременности. Однако симптомы гипогликемии проявляются лишь у небольшого числа из них. Вероятности развития гипогликемии у новорожденного велика, и уровень глюкозы в крови ниже при высоком уровне ее в пуповинной крови или крови матери, взятой натощак. Обычно самый низкий уровень глюкозы в крови новорожденного достигается к 1—3-му часу, спонтанная нормализация его начинается через 4—6 ч.

У большого числа детей, родившихся от женщин, больных диабетом, в течение первых 5 дней жизни развивается тахипноэ, которое может быть преходящим как при гипогликемии, так и при гипотермии, полицитемии, сердечной недостаточности или отеке головного мозга вследствие родовой травмы или асфиксии. У этих новорожденных чаще встречается болезнь гиа-

линовых мембран по сравнению с детьми соответствующего гестационного возраста, но родившимися от женщин, не страдающих диабетом. Это объясняется, по-видимому, противоположным эффектом кортизола и инсулина на синтез сурфактанта.

Кардиомегалия встречается у 30%, а сердечная недостаточность — у 5—10% детей, родившихся от женщин, больных диабетом. Может встречаться асимметричная септальная гипертрофия, проявляющаяся идиопатическим гипертрофическим субартериальным стенозом. В этом случае у детей развитие неврологических признаков и центров окостенения находится в зависимости от размеров головного мозга (который не увеличен) и гестационного возраста, но не связано с массой тела новорожденного. Нередко отмечаются гипербилирубинемия, полицитемия, тромбоз почечных вен; последний выявляется по гематурии и тромбоцитопении, а также по пальпируемому во фланке образованию. Частота врожденных аномалий, особенно сердца и костного скелета, у детей, родившихся от матерей, больных диабетом, увеличивается в 3 раза. У них может также быть вздутым живот вследствие преходящего отставания развития левой части кишечника, так называемый синдром гипотрофии и левых отделов толстой кишки.

**Прогноз.** Вероятность в дальнейшем заболевании сахарным диабетом детей, родившихся от больных женщин, значительно выше, чем в среднем в популяции. Физически они развиваются нормально, но у чрезмерно крупных новорожденных в дальнейшем появляется склонность к полноте, которая может сохраняться в течение всей жизни. По вопросу о том, повышен ли у них риск отставания умственного развития (независимо от гипогликемии), специалисты придерживаются разных мнений. При симптоматической гипогликемии такой риск, видимо, существует.

**Лечение** должно начинаться еще до рождения ребенка и включать в себя периодические дородовые обследования всех беременных, страдающих диабетом, оценку степени зрелости плода и планирование ведения родов в специальных родопомогательных учреждениях, в которых возможно постоянное обеспечение квалифицированной акушерской и педиатрической помощью. Все дети, родившиеся от женщин, больных диабетом, независимо от размеров нуждаются в интенсивном наблюдении и медицинской помощи. При отсутствии клинической симптоматики у новорожденных следует определять уровень сахара в крови в течение 1-го часа жизни, затем через каждый час в течение последующих 6—8 ч. При хорошем физическом состоянии ребенка и отсутствии у него гипогликемии через 2—3 ч после рождения можно начинать вскармливание (перорально или через зонд) сначала стерилизованной водой или 5% водным раствором глюкозы, а затем молочными смесями через каждые 3 ч. Если при вскармливании через рот возникают трудности, то его следует отменить и начать внутривенное введение глюкозы в

периферическую вену со скоростью 4—8 мг/(кг·мин). Если количество глюкозы в крови составляет менее 350 мг/л, даже в отсутствие клинической симптоматики следует начать внутривенное введение ее в количестве, достаточном для того, чтобы обеспечить ее более высокий уровень. Не рекомендуется вводить гипертонический раствор глюкозы, за исключением тех случаев, когда необходимо купировать судороги, так как он может обусловить дальнейшее повышение уровня инсулина и провоцировать развитие вторичной гипогликемии. Лечение детей с гипогликемией при выраженной клинической симптоматике, гипокальциемией и гипомагниемией, болезнью гиалиновых мембран и полицитемией см. в соответствующих разделах и главах.

## Гипогликемия

Гипогликемия определяется как состояние, при котором уровень глюкозы в крови значительно ниже среднего для данной группы новорожденных по отношению к их гестационному возрасту и массе тела. Так, у доношенных новорожденных с массой тела более 2500 г гипогликемическим считается состояние, когда уровень глюкозы ниже 350 мг/л в течение первых 72 ч и 450 мг/л впоследствии. У новорожденных с низкой массой тела критерием гипогликемии служит уровень глюкозы в плазме ниже 250 мг/л (см. рис. 8-11). Уровни глюкозы в цельной крови соответственно на 50 мг/л ниже. Глюкоза представляет собой основной источник энергии в течение всего гестационного периода, хотя аминокислоты и лактат служат дополнительными источниками ее в поздние периоды развития. Скорость потребления глюкозы у плода зависит от уровня ее в крови беременной; уровень в крови плода составляет примерно  $\frac{2}{3}$  от уровня в крови беременной. При внезапном прекращении поступления глюкозы через плаценту после рождения у доношенных детей уровень глюкозы в крови стабилизируется и составляет 500—600 мг/л в течение первых 72 ч жизни, а у детей с низкой массой тела при рождении он находится на более низких уровнях.

Выделяют четыре группы новорожденных высокого риска по отношению к развитию гипогликемии.

1. Родившиеся от женщин, больных сахарным диабетом или заболевших в период беременности, а также с тяжелой гемолитической болезнью, инсулиномой,  $\beta$ -клеточной незидиобластомой, синдромом Беквита и пангипопитуитаризмом, у которых гипогликемия, возможно, обусловлена гиперинсулинемией.

2. Недоношенные новорожденные, а также дети с отставанием внутриутробного развития, получавшие недостаточное количество питательных веществ в период внутриутробного развития, что влияет на уменьшение запасов гликогена в печени и снижение общего уровня жиров в организме; а также меньшие из близнецов (если несоответствие по массе тела у них превышает 25% при условии, что масса тела меньшего из них менее 2 кг); ново-

рожденные с полицитемией, родившиеся от женщин, страдающих токсикозом, а также при нарушении функции плаценты. К другим факторам, способствующим развитию гипогликемии у новорожденных этой группы, относятся измененная реакция на инсулин, нарушение глюконеогенеза, сниженный уровень свободных жирных кислот, увеличенное соотношение массы головного мозга и печени, низкий уровень образования кортизола, а также, возможно, повышение уровня инсулина и сниженное выделение адреналина в ответ на гипогликемию.

3. Крайне незрелые поворожденные или новорожденные с тяжелыми заболеваниями, у которых гипогликемия обуславливается увеличением обмена непропорционально получаемым калориям и запасу питательных веществ; особенно подвержены развитию гипогликемии новорожденные с очень низкой массой тела и синдромом дыхательных расстройств, перинатальной асфиксией, полицитемией, гипотермией и инфекциями, а также с врожденным пороком сердца по синему типу. Прекращение внутривенного введения глюкозы в высокой концентрации также может вызвать развитие гипогликемии.

4. Новорожденные с редко встречающимися генетическими или первичными нарушениями обмена, такими как галактоземия, глюкогеновая болезнь, непереносимость фруктозы, пропионовая и метилмалоновая ацидемии, тирозинемия, болезнь мочи с запахом кленового сиропа, чувствительность к лейцину.

В целом частота гипогликемии составляет 2—3 на 1000 живорожденных, хотя значительно чаще она встречается у новорожденных с отставанием внутриутробного развития, особенно при неблагоприятном внутриутробном развитии или тяжелых заболеваниях. Частота гипогликемии у детей, родившихся от женщин, больных диабетом, может достигать 75%. Она несколько ниже у детей, родившихся от женщин с диабетом, развившимся в период беременности.

**Клинические проявления.** В отличие от описанных форм симптоматическая гипогликемия чаще встречается у новорожденных с низкой массой тела по отношению к гестационному возрасту (см. рис. 8-11). В этом случае новорожденных относят к 2-й или 3-й группе риска из перечисленных, а у некоторых из них снижение уровня глюкозы в крови определяют как преходящую **симптоматическую идиопатическую неонатальную гипогликемию**. Точно ее частоту установить трудно, так как многие из симптомов характерны для других заболеваний, например инфекционных (сепсис и менингит), аномалий ЦНС, кровоизлияний или отеков, для гипокальциемии и гипомagneмии, асфиксии, абстинентного синдрома, апноэ при незрелости, врожденном пороке сердца, полицитемии, т. е. при заболеваниях, которые могут протекать у новорожденных с нормальным уровнем глюкозы в крови. Вероятно, частота гипогликемии составляет примерно 1—3 на 1000 живорожденных и встречается у 5—15% новорожденных с низкой массой тела.

Начало проявлений может относиться к периоду от нескольких часов до нескольких недель после рождения. В порядке убывания частоты отмечаются следующие симптомы: подергивания мышц, рук и ног или их тремор, апатия, периодический цианоз, судороги, периодические остановки дыхания или тахипноэ, слабый крик, вялость и заторможенность, неспособность к сосанию, уменьшение подвижности глазных яблок. Могут отмечаться также потливость, внезапные побледнения, гипотермия, остановка сердца и сердечная недостаточность. Часто многие из симптомов встречаются в совокупности. При таком разнообразии клинических проявлений необходимо убедиться в том, что они исчезают после введения достаточного количества глюкозы или повышения уровня ее в крови до нормы. Если этого не происходит, следует подозревать другую этиологию, нежели гипогликемия.

**Лечение.** При отсутствии судорог для повышения уровня глюкозы в крови показано внутривенное введение 200 мг/кг (2 мл/кг) 10% раствора глюкозы. При судорогах показано внутривенное вливание 10% раствора глюкозы из расчета 4 мл/кг.

Последующую инфузию следует начинать из расчета 8 мг/(кг·мин). Если уровень глюкозы в крови снижается вновь, то скорость введения 15—20% раствора глюкозы следует увеличить. При неэффективности внутривенного введения 20% раствора глюкозы необходимо ввести гидрокортизон [2,5 мг/(кг·6 ч)] или преднизолон [1 мг/(кг·сут)]. Уровень глюкозы следует определять через каждые 2 ч после начала лечения до тех пор, пока он не превысит 400 мг/л в нескольких пробах крови. Затем определение следует проводить каждые 4—6 ч, постепенно снижая интенсивность лечения и отменяя его при нормализации уровня глюкозы в крови и отсутствии симптоматики в течение 24—48 ч. Обычно продолжительность лечения составляет от нескольких дней до 1 нед, иногда несколько недель. Эффективность диазоксина, адреналина или фруктозы не установлена. Адреналин и фруктоза могут вызвать лактатацидоз. При гиперинсулинемии, например при незидиобластозе, не поддающейся коррекции глюкозой и кортикостероидами в течение длительного времени, можно назначить диазоксин и Сус-Фрин.

При незидиобластозе и аденоме островковой ткани необходимо хирургическое вмешательство, в некоторых случаях вместе с применением глюкагона и соматостатина.

У детей из группы риска по развитию гипогликемии целесообразно определять уровень глюкозы в крови в течение 1-го часа после рождения, затем каждые 1—2 ч в течение последующих 4—6 ч, а впоследствии — каждые 4—6 ч в течение первых суток жизни. Новорожденных из группы высокого риска при нормальном уровне глюкозы следует начинать вскармливать через рот или через зонд в первые 1—3 ч жизни и затем через каждые 2—3 ч в течение 24—48 ч. Если вскармливание через рот затруднено, а также при развитии асимптоматической транзиторной нео-

**натальной гипогликемии** следует вводить 4 мг/(кг·мин) глюкозы внутривенно.

**Прогноз.** При отсутствии врожденных пороков развития, несовместимых с жизнью, прогноз благоприятный. У 10—15% новорожденных даже при адекватном лечении заболевание рецидивирует (имеются сообщения о рецидивах в возрасте 8 мес). Они могут развиться в тех случаях, если образуются инфильтраты после внутривенных введений, а также при резкой отмене внутривенных инъекций, когда ребенка еще невозможно достаточно эффективно кормить через рот. У многих детей, перенесших неонатальную гипогликемию, впоследствии развивается гипогликемия с кетозом. Прогноз в отношении умственного развития может быть неблагоприятным лишь при длительно текущей и тяжелой гипогликемии, приводящей к развитию неврологических осложнений и к смерти. Умственное развитие может быть замедлено при симптоматической гипогликемии, особенно у новорожденных с низкой массой тела и у чрезмерно крупных детей, родившихся от женщин, больных диабетом. При бессимптомном течении прогноз в отношении умственного развития благоприятный.

#### **Гипогликемия и макроглоссия (синдром Беквита)**

Beckwith описал синдром персистирующей неонатальной гипогликемии, для которого характерны макроглоссия, большой размер тела, висцеромегалия, легкие формы микроцефалии, пупочная грыжа или другие поражения пуповины, лицевого нерва, характерная ушная складка, дисплазия мозгового вещества почек. Висцеромегалия затрагивает в основном печень и почки, в которых развивается некистозная гиперплазия. В некоторых случаях отмечают полицитемию и гиперинсулинемию. Лечение направлено на коррекцию гипогликемии. При синдроме Беквита гипогликемия протекает тяжело и продолжается в течение нескольких месяцев. Прогноз неблагоприятный.

Тяжелая гипогликемия встречается также у чрезмерно крупных новорожденных с большой массой тела, у которых отсутствует симптомокомплекс Беквита. У таких **новорожденных-гигантов** масса тела составляет 3,8—5,3 кг и у некоторых из них развивается гиперплазия поджелудочной железы.

*Ричард Е. Берман, Роберт М. Кliegман*  
(*Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman*)

#### **Список литературы**

- Adam P.* Infant of a diabetic mother: Energy imbalance between adipose tissue and liver. — *Semin. Perinatol.*, 1978, 2: 329.  
*Cornblath M., Schwartz R.* Carbohydrate Metabolism in the Neonate. — Ed. 2. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1976.

- Cowett R., Schwartz R.* The infant of the diabetic mother. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1982, 29: 1213.
- Haworth J. C., Dilling L. A.* Relationship between maternal glucose tolerance and neonatal blood glucose. — *J. Pediatr.*, 1976, 89: 810.
- Kalhan S., Savin S., Adam P.* Attenuated glucose production rate in newborn infants of insulin dependent diabetic mothers. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296: 375.
- Kolvisto M., Blanco-Sequiros M., Krause N.* Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycemia; a follow up study of 151 children. — *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1972, 14: 603.
- Lilien L., Pildes R., Srinivasan G.* et al. Treatment of neonatal hypoglycemia with miniholusand intravenous glucose infusion. — *J. Pediatr.*, 1980, 97: 295.
- Pildes R. S.* et al. A prospective controlled study of neonatal hypoglycemia. — *Pediatrics*, 1974, 54: 5.
- Sosenko I., Kitzmiller L. J., Loo S.* et al. The infant of the diabetic mother. Correlation of increased cord C-peptide levels with macrosomia and hypoglycemia. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 308: 859.

## ИНФЕКЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

### Общие сведения

Инфекции — самые частые и важнейшие причины заболеваемости и смертности детей в неонатальном периоде. Около 2% от всех плодов инфицируются внутриутробно, около 10% детей — во время родов и в течение 1-го месяца жизни. Воспалительные заболевания обнаруживаются в 25% случаев во время аутопсии и по частоте уступают лишь болезни гналиновых мембран.

Частота и тяжесть инфекционных заболеваний неонатального периода определяются несколькими общими факторами, что вызывает необходимость своевременной и точной диагностики и адекватного лечения. Во-первых, этиологическим фактором служат разнообразные микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы, простейшие, хламидии и микоплазма). Во-вторых, по мере развития методов интенсивной терапии и усложнения реанимационной помощи новорожденным все большее число недоношенных и детей, родившихся с низкой массой тела, выживают и пополняют группу детей высокого риска по развитию инфекционных заболеваний, а также увеличивают длительность периода риска. В-третьих, внешние проявления инфекционных заболеваний у новорожденных могут быть печетко выражены и напоминать картину других распространенных заболеваний неонатального периода. В результате диагностика инфекционных заболеваний затруднена и они зачастую выявляются лишь тогда, когда болезнь уже прогрессировала. В-четвертых, обычные лабораторные методики зачастую бывают неточными и не обеспечивают быстрого получения результатов. В-пятых, механизмы сопротивления организма у новорожденного, особенно у ослабленного недоношенного, могут быть незрелыми и уязвимыми для возбудителя инфекции. Таким образом, инфекционные заболевания могут быстро прогрессировать и приводить к смерти в течение

Таблица 8-18. Примерная частота инфекционных заболеваний у беременных и новорожденных

Инфекция или возбудитель	Примерная частота	
	беременная (одна на 1000)	новорожденный (один на 1000 живорожденных)
Бактериальные инфекции		
Сепсис	—	1—5
Менингит	—	0,2—0,5
Инфекции мочевых путей	—	10—13
Вирусы		
Цитомегаловирус		
Во время беременности	10—130	4—24
В перинатальный период	3—280	20—100
Краснуха		
Эпидемическая	20—40	3—30
Неэпидемическая	0,1—2,0	0,1—0,7
Поствакцинальная	0,03—0,7	0,03—0,2
Гепатит В	2—30	0—7
Простой герпес	1—10	0,03—0,3
Простейшие		
<i>Toxoplasma gondii</i>	1—10	1—6

нескольких часов или дней, несмотря на адекватную интенсивную противобактериальную терапию. В-шестых, многие бактериальные инфекции вызывают микроорганизмы, относительно устойчивые к антибиотикам, такие, например, как грамотрицательная кишечная флора. Такие инфекции трудно поддаются лечению, а использование больших доз антибиотиков всегда ограничено их возможным токсическим действием на организм ребенка. Наконец, за исключением вируса герпеса, лекарственное воздействие на вирусы, наиболее часто поражающие новорожденных, пока еще не осуществимо.

**Частота и предрасполагающие факторы риска.** В табл. 8-18 представлена частота наиболее распространенных инфекционных заболеваний у новорожденных, а также частота выявления инфекции у беременных при заболевании плода. На увеличение частоты и тяжести заболевания влияют определенные факторы, связанные с организмом как матери, так и ребенка. У беременных, подверженных воздействию определенного патогенного фактора (например, вирус краснухи или цитомегаловирус), может развиться острое первичное инфекционное заболевание, передающееся плоду через плаценту. С другой стороны, ее иммунитет против какого-то микроорганизма (например, вирус кори или определенный штамм стрептококка группы В) может передаваться с антителами плоду через плаценту и способствовать предотвращению развития инфекции у новорожденного. Частота инфекционных заболеваний у матери и врожденных инфекций у ребенка, естественно, повышается в несколько раз во время эпидемий. Введение беременным вакцин против инфекционных воз-

будителей, например краснухи, сокращает частоту врожденных заболеваний у ее потомства. У женщин, ведущих беспорядочный половой образ жизни, в несколько раз повышается частота инфицирования влагалища стрептококками группы В и половой системы вирусом простого герпеса; частота заболевания детей этих женщин соответственно также повышается.

Одним из важных факторов повышения риска сепсиса новорожденных при раннем разрыве плодных оболочек является восходящая инфекция из амниотической жидкости, что впоследствии приводит к аспирационной пневмонии у плода и сепсису у новорожденного. Однако инфекция может распространяться при разрыве плодных оболочек менее чем за 24 ч, а разрыв оболочек более чем за 24 ч до родов может не сопровождаться развитием инфекции. Увеличивается риск заболевания новорожденного и за счет инфекции мочевых путей у беременной. Патогенная флора мочеполовой системы беременной может и не вызывать у нее инфекционного заболевания, однако инфицирует ребенка во время родов, что приводит к тяжелым заболеваниям у него в неонатальном периоде. Речь идет прежде всего о таких патогенных микроорганизмах, как стрептококки группы В, кишечная палочка (особенно штамм, содержащий капсулярный антиген K1), гонококки, листерии, хламидии, грибы, вирус простого герпеса и цитомегаловирус. Повышенный риск инфекционных заболеваний у новорожденных связан также с затрудненными или травмирующими родами.

К наиболее важным факторам, способствующим развитию инфекции у новорожденных, относится недоношенность. У недоношенных новорожденных в 3—10 раз чаще, чем у доношенных, встречаются сепсис, менингит, инфекции мочевых путей. У мальчиков сепсис, менингит и инфекции мочевых путей выявляются примерно в 2 раза чаще, чем у девочек, что, по-видимому, свидетельствует о различиях, связанных с полом, в предрасположенности к инфекциям. Риск распространения бактериальной инфекции новорожденных повышается в том случае, если во время родов принимались реанимационные мероприятия, эндотрахеальная интубация и/или в пупочную вену вводили катетер. Серьезные неинфекционные заболевания, такие как болезнь гиалиновых мембран, врожденные пороки развития, например менингоцеле, предрасполагают к развитию инфекции, так как пораженный орган представляет собой как бы входные ворота для нее и сопротивляемость организма снижается. Большинству новорожденных, находящихся в палате интенсивной терапии, проводят разнообразные диагностические и терапевтические процедуры, в результате чего также снижается сопротивляемость организма и образуются входные ворота для инфекции. Кроме того, через руки медицинского персонала и медицинскую технику новорожденным могут передаваться патогенные микроорганизмы, резистентные к антибиотикам.

**Эпидемиология и патогенез.** Инфекции могут передаваться

детям еще в пренатальный период (внутриутробные инфекции), во время родов (интранатальные) и непосредственно после родов, а также в неонатальный период (постнатальные инфекции). Внутриутробные инфекции чаще всего передаются через плаценту. Таким образом передаются некоторые виды вирусов, токсоплазма, бледная спирохета и в некоторых случаях бактериальная инфекция. Инфекции, передаваемые трансплацентарным путем, могут привести к рассасыванию плода или зародыша, выкидышу, рождению мертвого ребенка, врожденным порокам развития, внутриутробной задержке роста, досрочным родам, острым заболеваниям в раннем неонатальном периоде, а также к заболеваниям, протекающим бессимптомно, но персистирующим и приводящим впоследствии к неврологическим осложнениям (табл. 8-19). Большинство инфекций, передаваемых во время родов, обусловлено аспириванием инфицированной амниотической жидкости или влагалищного секрета, что может привести к инфицированию верхних дыхательных путей или воспалительному процессу в нижних дыхательных путях. К наиболее распространенным возбудителям инфекции в родах относятся стрептококки группы В, кишечная палочка, гонококк и вирус простого герпеса, обуславливающие развитие острых системных инфекций, а также *Candida albicans* и хламидии, вызывающие обычно более легкие формы инфекции, ограниченной слизистыми оболочками, а также цитомегаловирус, при котором обычно заболевание протекает бессимптомно. Инфекционные заболевания, передаваемые в родах, обычно проявляются в течение нескольких дней, за исключением имеющих длительный инкубационный период, например вызываемых хламидиями и цитомегаловирусом. Постнатальные инфекционные заболевания обуславливаются бытовым инфицированием патогенными микроорганизмами либо в самом родовспомогательном учреждении, либо в другом непосредственном окружении. В последнем случае основными путями передачи инфекции служат воздушно-капельный или кишечный. Внутрибольничные инфекции передаются обычно через пуповину, операционную рану или место введения внутривенного катетера.

**Клинические проявления.** Инфекционные заболевания у новорожденных могут протекать неспецифически, в стертой форме и напоминать другие распространенные заболевания, могут поражать разные органы и системы (табл. 8-20). Кроме того, инфекционные заболевания, вызванные различными микроорганизмами, могут иметь ряд общих клинических признаков, поэтому, основываясь лишь на клинической картине, определить тот или иной возбудитель бывает трудно. Наконец, симптомы большинства врожденных инфекционных заболеваний не выявляются сразу при рождении.

**Диагностика.** С целью диагностики врожденных инфекций необходимо изучить анамнез матери. Инфекция новорожденных, вызванная вирусом гепатита В, чаще передается от женщин, больных острым гепатитом, чем от бессимптомных носителей

Таблица 8-19. Вирусы, простейшие и спирохеты, вызывающие внутриутробную, а также раннюю детскую заболеваемость и смертность

Патогенный фактор	Плод	Заболевание новорожденного	Врожденные дефекты	Отдаленные последствия
Вирус краснухи	Выкидыш	Низкая масса тела при рождении, гепатоспленомегалия, петехии, остит	Пороки сердца, микроцефалия, катаракта, микрофтальм	Глухота, умственная отсталость, дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет, дегенеративные изменения головного мозга, аутизм
Цитомегаловирус	—	Анемия, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, желтуха, энцефалит	Микроцефалия, микрофтальмия, ретинопатия	Глухота, задержка развития психомоторных функций, кальцификация головного мозга
Вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая	—	Низкая масса тела при рождении, хориоретинит, врожденная ветряная оспа, диссеминированная врожденная ветряная оспа, возможен опоясывающий лишай	Недоразвитие конечностей, атрофия коры головного мозга, рубцовоподобные поражения кожи	Летальный исход вследствие присоединения вторичной инфекции
Пикорнавирусы Вирус Коксаки Вирус ЕСНО	Выкидыш —	Незначительное повышение температуры тела, сыпь, асептический менингит, диссеминирующие заболевания, вовлечение в процесс многих органов и систем (ЦНС, печень, сердце), гастроэнтерит	Возможны врожденные пороки сердца, миокардит	Неврологические нарушения
Вирус полиомиелита	Выкидыш	Врожденный полиомиелит		Параличи
Вирус простого герпеса	То же	Диссеминирующее и генерализованное заболевание с вовлечением в процесс многих органов и систем (легких, печени, ЦНС), пузырьчатая сыпь, ретинопатия	Возможны микроцефалия и ретинопатия, внутричерепные кальцификаты	Неврологические нарушения
Вирус западного лошадиного энцефалита	—	Врожденный энцефалит		То же
Вирус кори	Выкидыш	Врожденная корь	—	—
Вирус коровьей оспы	То же	Врожденная коровья оспа	—	—
Вирус оспы	» »	Врожденная натуральная оспа	—	—
Вирус гепатита В	—	Бессимптомное вирусносительство с положительной реакцией на HBsAg, низкая масса тела при рождении, изредка острый гепатит	—	Хронический гепатит, длительно сохраняющаяся положительная реакция на HBsAg
Вирус эпидемического паротита	» »	Возможная причина фиброэластоза миокарда	—	—
Вирус приппа	Возможен выкидыш	—	—	—
Токсоплазма	Выкидыш	Низкая масса тела при рождении, гепатоспленомегалия, желтуха, анемия	Гидро- и микроцефалия	Хориоретинит, умственная отсталость
Бледная спирохета	—	Кожные поражения, ринит, гепатоспленомегалия, желтуха, остит	—	Интерстициальный кератит, гипертрофия лобных бугров, саблевидные голени, изменения зубов
Малярия	—	Гепатоспленомегалия, желтуха, анемия, отказ от пищи, рвота	—	—

Таблица 8-20. Клинические проявления инфекции у новорожденного

Общая симптоматика	Сердечно-сосудистая система
Лихорадочное состояние, гипотермия	Бледность, цианоз, холодная, мраморная кожа
Болезненный внешний вид	Гипотензия
Отказ от пищи	Центральная нервная система
Заторможенность	Повышенная раздражительность
Склередема	Тремор, судорожные припадки
Пищеварительная система	Гипорефлексия
Вздутие живота	Аномальный рефлекс Моро
Отказ от пищи, рвота	Неправильное дыхание
Диарея	Выбухание родничков
Гепатомегалия	Система крови
Дыхательная система	Желтуха
Апноэ, одышка	Спленомегалия
Тахипноэ, вдавнение межреберных промежутков	Бледность кожных покровов
Раздувание ноздей, хрипы при дыхании	Петехии, пурпура
Цианоз	Кровотечения

вируса. Практически все заболевания, вызванные цитомегаловирусом и токсоплазмой, и половина заболеваний, вызванных вирусом краснухи, у беременных протекают бессимптомно. Высокая вероятность герпеса у новорожденных возникает при болезненных изъязвлениях в области половых органов у полового партнера матери. Раннее начало бактериального сепсиса связано обычно с преждевременным разрывом оболочек плодного пузыря, инфекцией у роженицы и осложнениями в родах.

Наиболее значимым в диагностике специфической инфекции у новорожденных служит выделение возбудителя из тканей и биологических жидкостей, прежде всего из зон распространения инфекции. При подозрении на бактериальный сепсис у новорожденного берут пробы спинномозговой жидкости (СМЖ), мочи и крови для бактериологического исследования. Средством экспресс-диагностики бактериальной инфекции является микроскопия окрашенных по Граму мазков СМЖ, мочи или материала, взятого в очаге инфекции. Эта методика способствует выбору препаратов для начального курса антибиотикотерапии. С помощью метода встречного иммуноэлектрофореза и латексной агглютинации СМЖ или мочи в течение нескольких часов можно выявить антигены стрептококка группы В или штаммов К1 кишечной палочки. Поскольку прогноз и продолжительность антибиотикотерапии весьма различны и зависят от того, болен ребенок только сепсисом или сепсис осложнен менингитом, и поскольку инфекция мочевых путей у новорожденных протекает без бактериемии и может напоминать сепсис, во всех случаях при подозрении на него следует тщательно обследовать ребенка.

Для выделения вирусов краснухи, простого герпеса и энтеровирусов обычно берут мазок из зева, а для цитомегаловируса — мочу. Содержимое пузырьков исследуют для того, чтобы выде-

лить вирусы простого герпеса и ветряной оспы и опоясывающего лишая, СМЖ — вирус простого герпеса, краснухи и энтеровирусов, кал — энтеровирусы. Признаки специфического цитопатического действия на культуру ткани одних вирусов (простой герпес, энтеровирус) проявляются в течение нескольких дней, других — через неделю или более (цитомегаловирус, вирусы краснухи, ветряной оспы и опоясывающего лишая). Для выявления антигена вируса гепатита В в сыворотке используют разные методы. При диагностике вирусных инфекций у новорожденных обычно прибегают к помощи серологических реакций. Для этих целей была разработана методика комплексного серологического скрининга *TORCH* (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, простой герпес и др.). Серологическая диагностика — ведущая при определении краснухи и токсоплазмоза. Поскольку с помощью *TORCH*-методики определяют главным образом IgG-антитела, проходящие через плацентарный барьер, результаты исследования сыворотки беременной, пуповинной крови и крови новорожденного приблизительно одинаковы. При пассивном переносе антител от женщины к ребенку у последнего в возрасте 4—5 мес в сыворотке значительно снижается уровень антител, однако при продолжении активного инфекционного процесса он сохраняется прежним или может повыситься по сравнению с периодом новорожденности. В качестве скрининг-теста для выявления новорожденных с внутриутробной инфекцией определяют уровень IgM-антител в пуповинной крови или сыворотке новорожденного (IgM-антитела в норме не проникают через плацентарный барьер). Однако нередко при этом получают ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Кроме того, тест не позволяет определить специфический этиологический фактор. Тем не менее выявление IgM-антител против специфических антигенов (цитомегаловирус, краснуха, токсоплазма, простой герпес, сифилис) может быть использовано для этиологической диагностики на одном образце сыворотки, полученном у ребенка в неонатальном периоде.

Помощь в диагностике могут оказать данные обычных лабораторных исследований. При сепсисе новорожденных в первые сутки от начала клинически выраженного заболевания часто выявляют абсолютное увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитопению, а также вакуолизацию и токсическую зернистость лейкоцитов. Тромбоцитопения встречается и при врожденной цитомегаловирусной инфекции, краснухе, токсоплазмозе и спирохетозах. В большинстве случаев системных бактериальных инфекций у новорожденных увеличивается СОЭ и повышается уровень С-реактивного белка. Однако относительно позднее выявление изменений лабораторных данных и длительность проведения лабораторных методов снижают их диагностическую ценность. В срезах пуповины обнаруживают клетки воспаления; во многих случаях при раннем сепсисе новорожденных, а в мазках содержимого желудка, полученных в первые часы

жизни, выявляют увеличение числа нейтрофилов, несмотря на большую вероятность получения ложноположительного результата. При подозрении на пневмонию, гнойный артрит или остеомиелит основным средством диагностики является рентгенологическое исследование.

В период новорожденности бактериальные инфекции могут легко приобретать бурное, угрожающее жизни, течение; при этом возможности точной этиологической диагностики ограничены бактериологическим исследованием. В этих условиях при указании в анамнезе на высокий риск бактериальной инфекции необходима повышенная бдительность врача. При подозрении на сепсис, пневмонию или менингит лечение следует начинать одновременно с проведением бактериологического исследования и других лабораторных методов. В зависимости от результатов бактериологического исследования по мере получения данных других лабораторных методов и развития клинических проявлений принимается решение о дальнейшей лечебной тактике в отношении использования антибиотиков.

**Внутрибольничные инфекции новорожденных.** В палатах и отделениях интенсивной терапии новорожденных периодически вспыхивают инфекционные заболевания разной бактериальной и вирусной этиологии. Несмотря на то что чаще всего в отделениях интенсивной терапии у новорожденных развиваются инфекционные поражения поверхности тела (абсцессы в месте наложения ЭКГ-электродов, омфалит, конъюнктивит, пиодермия), почти в половине случаев встречаются более серьезные заболевания, такие как пневмония, сепсис, хирургическая раневая инфекция, инфекции мочевых путей и менингит. Основным этиологическим фактором внутрибольничных инфекций служит золотистый стафилококк, вызывающий пустулез и псевдофурункулез, пневмонию, септицемию, эксфолиативный дерматит.  $\beta$ -Гемолитический стрептококк группы А вызывает вялотекущий гранулирующий омфалит, пиодермию, пневмонию, септицемию и менингит, энтеропатогенные штаммы кишечной палочки — диарею. Разные грамотрицательные кишечные палочки, пневмококк, протей, менингококк и др. обуславливают развитие пневмонии, сепсиса и менингита. Зарегистрированы случаи острейших вирусных инфекций, таких как гепатит, энцефалит или асептический менингит, а также миокардит, обусловленные вирусом Коксаки и ЕСНО-вирусами. Аденовирусы могут вызывать инфекции верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, в то время как респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа и гриппа вызывают главным образом заболевание нижних дыхательных путей (пневмония и бронхиолит).

Выявление у нескольких новорожденных, находящихся в одном учреждении, в течение короткого периода сходно протекающего заболевания, при котором выделяется один и тот же микроорганизм, свидетельствует о возможности развития вспышки инфекции. У доношенных новорожденных, пребывание которых

в стационаре обычно не превышает 2—3 дней, заболевание может проявиться лишь через несколько дней или даже недель после выписки из родовспомогательного учреждения. Это представляет трудности в распознавании внутрибольничных инфекций, т. е. в выявлении связи между отдельными случаями заболевания. Иногда удается установить, что причиной выявленных заболеваний является один и тот же микроорганизм.

При вспышке инфекции необходимо провести следующие мероприятия.

1. Произвести бактериологические посевы материала, полученного от детей, а в зависимости от возбудителя и от персонала, с целью выявления заболевания (в том числе в инкубационном периоде) и бессимптомных носителей. Даже во время вспышки стафилококковая инфекция в родильном отделении у большинства инфицированных новорожденных протекает бессимптомно.

2. Все дети, инфицированные штаммом микроорганизма, обусловившего вспышку инфекции, независимо от ее клинических проявлений должны быть изолированы.

3. При клинически выраженном заболевании показана системная антибиотикотерапия. При бессимптомном течении инфекции, вызванной золотистым стафилококком, показано местное использование антибиотиков; при заражении энтеропатогенными штаммами кишечной палочки антибиотики вводят внутрь, при инфекции, вызванной стрептококком группы А, бактерицидными красителями обрабатывают область пупочной ранки. В некоторых случаях проводят антибиотикотерапию персонала отделения.

4. Определяют масштабы вспышки. Если она ограничена пределами одной палаты в отделении, для ее ликвидации бывает достаточным провести элементарные противоэпидемические мероприятия. При увеличении зоны распространения инфекции или числа случаев заболевания новорожденных или персонала необходимы более серьезные меры. При значительной вспышке инфекции и тяжелом течении заболевания иногда возникает необходимость в закрытии отделения до ликвидации вспышки.

5. В некоторых случаях бывает необходимо провести бактериологическое исследование окружающей среды для определения резервуара возбудителя. Зарегистрированы случаи, когда источниками инфекций, обусловленных синегнойной палочкой, *Serratia marcescens*, *Flavobacterium meningosepticum*, были сатураторы, погружные сифоны и дренажные трубки, растворы для промывания глаз, реанимационное оборудование и увлажнители воздуха.

#### Список литературы

- Davies P. A., Gothejors L. A.* Bacterial Infections in the Fetus and Newborn Infant. — Philadelphia: WB Saunders, 1984.  
*Hanshaw J. B., Dudgeon J. A., Marshall W. C.* Viral Diseases of the Fetus and Newborn. — Philadelphia: WB Saunders, 1985.

- Harris H., Wirtschaftfer D., Cassady G.* Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonization and systemic infection of newborn infants. — *Pediatrics*, 1976, 58: 816.
- Hemming V. G., Overall J. C., Jr., Britt M. R.* Nosocomial infections in a newborn intensive care unit: Results of forty-one months of surveillance. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294: 1310.
- Hill R. R., Hunt C. E., Matsen J. M.* Nosocomial colonization with Klebsiella type 26 in a neonatal intensive care unit associated with outbreak of sepsis, meningitis and necrotizing enterocolitis. — *J. Pediatr.*, 1976, 85: 415.
- McGracken G. H., Jr.* Perinatal bacterial diseases. — In: *Textbook of Pediatric Infections Diseases*/Eds. R. D. Feigin, J. D. Cherry. — Philadelphia: WB Saunders, 1981, p. 747.
- Overall J. C., Jr.* Viral infections of the fetus and neonate. — In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*/Eds. R. D. Feigin, J. D. Cherry. — Philadelphia: WB Saunders, 1981, p. 684.
- Plotkin S., Starr S.* Perinatal infections. — *Perinat. Clin. North. Am.* 8: entire issue, 1981.
- Remington J. S., Klein J. O.* Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant. — Philadelphia: WB Saunders, 1983.

### **Сепсис и менингит**

Сепсис новорожденных представляет собой клинический синдром, характеризующийся системным поражением и присутствием возбудителей заболевания в крови. У новорожденных встречается и бессимптомная бактериемия. Диагноз менингита основан на определении в СМЖ повышенного уровня клеточных элементов и белка, снижения уровня сахара и выявления микроорганизмов или их антигенов. Сепсис и менингит обычно рассматриваются совместно, так как их этиология, эпидемиология и патогенез имеют много общего, а клинические проявления однотипны. Подозрение на сепсис и/или менингит — одно из наиболее частых заключений врача, наблюдающего за новорожденными.

**Этиология и эпидемиология.** Наиболее частыми возбудителями болезни являются кишечная палочка и стрептококки группы В (они обуславливают 50—75% всех случаев заболеваний в большинстве стационаров), золотистый стафилококк, энтерококки, кишечная и синегнойная палочки, протей, листерии и анаэробные микроорганизмы. Недавно было обнаружено патогенное действие коагулазоотрицательного стафилококка и *sapida* sp., особенно у детей с низкой массой тела при рождении, которым проводилась катетеризация сосудов. При раннем начале заболевание проявляется бурно, в процесс вовлекаются многие органы в течение первой недели жизни. Позднее (после первой недели жизни) заболевание чаще проявляется менингитом. Первая форма заболевания обычно связана с патологией беременности; микроорганизмы, как правило, проникают из инфицирования амниотической жидкости или родовых путей, в то время как вторая форма обусловлена внесением инфекции после рождения из разных источников. Кишечная палочка и стрептококки группы В могут вызывать как раннюю, так и позднюю форму инфекции, в то время как золотистый стафилококк, клеб-

сиелла, энтерококки, синегнойная палочка, *Serratia* sp., *Candida* sp., чаще вызывают позднюю форму болезни. Микроорганизмы, ответственные за развитие септицемии и менингита у детей более старшего возраста (*Hemophilus influenzae* типа В, *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*), редко вызывают заболевание у новорожденных.

**Клинические проявления.** Для сепсиса типичны изменения температуры тела (гипер- или гипотермия), желтуха, нарушения дыхания, гепатомегалия, вздутие живота, отказ от сосания, рвота и заторможенность. Менингит вызывает те же симптомы, а также судороги и беспокойство. Выбухание родничка и ригидность шейных мышц отсутствуют у 75% новорожденных с менингитом. Как сепсис, так и менингит могут начинаться незаметно. Часто мать жалуется на то, что ребенок «плохо выглядит» или «плохо ест». Врач должен при этом быть бдительным, особенно при указании в анамнезе новорожденного на один или несколько факторов риска, о которых упоминалось ранее.

**Диагностика.** Диагноз сепсиса или менингита основан на выделении возбудителя из крови, СМЖ, мочи или других биологических жидкостей. Кровь для посева следует брать из периферической вены. При исследовании крови, полученной из постоянного катетера при обменном переливании крови, или других манипуляциях получают нередко ложноположительные результаты. Следует избегать пункции бедренной вены, так как при этом существует риск развития остеомиелита бедренной кости и гнойного артрита тазобедренного сустава. Для более точной диагностики производят два параллельных посева крови, что помогает устранить влияние на результаты возможного бактериального загрязнения, играющего роль артефакта. Однако поскольку необходимо как можно быстрее определить вид антибиотикотерапии, обычно ограничиваются проведением однократного исследования. При использовании небольшого объема среды культуральной достаточно для проведения анализа 0,5—1,0 мл крови. При подозрении на сепсис необходимо производить посева мочи, так как при бактериемии возбудитель может попадать в почки. Кроме того, у новорожденного изолированная инфекция мочевых путей может сопровождаться клинической картиной сепсиса.

У новорожденных с менингитом может быть увеличено число клеточных элементов в СМЖ (более 100 в 1 мл) с преобладанием нейтрофилов. Уровень белка в ней в норме может достигать 1500 мг/л, особенно у недоношенных детей. При менингите уровень белка повышается на порядок от нескольких тысяч до десятков тысяч (мг/л). Поскольку у новорожденных в норме может быть гипогликемия, необходимо параллельно определить уровень сахара в крови с целью выявления изолированной гипогликемии. При менингите уровень глюкозы в СМЖ обычно бывает ниже 2,2 ммоль/л и более чем в 2 раза ниже уровня ее в крови. Микроскопия окрашенного по Граму мазка СМЖ иног-

да позволяет сразу поставить диагноз менингита с предварительным указанием на вероятный возбудитель.

Бактериологическое исследование других биологических субстратов следует проводить по клиническим показаниям. Производят посевы пункционного аспирата при абсцессе, мазков гнойного отделяемого из глаза, пупка или операционной раны. Посевы содержимого наружного слухового прохода, подмышечной ямки, желудочного содержимого или зева обычно не представляют ценности ввиду трудности при дифференцировании бактериального обсеменения от истинной инфекции.

**Лечение.** При подозрении на сепсис или менингит после посевов следует немедленно начать антибиотикотерапию: внутривенное или внутримышечное введение ампициллина, гентамицина или других аминогликозидов. Дозы обычно используемых антибиотиков приведены в табл. 8-21. Выбор антибиотиков группы аминогликозидов определяется: 1) источником инфекции и 2) спектром чувствительности грамотрицательных кишечных бактерий, выделенных в отделении. Грамотрицательные возбудители, полученные от матери или из окружающей среды, легче поддаются воздействию канамицина, тогда как для купирования инфекции, полученной в отделении интенсивной терапии новорожденных, чаще требуется применение гентамицина (или даже тобрамицина или амикацина). При некротических поражениях кожи, свидетельствующих о возможности синегнойной инфекции, лечение следует начинать с введения карбенициллина и гентамицина. При подозрении на стафилококковый сепсис вначале следует ввести метициллин или нафциллин и гентамицин.

После выделения возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам следует выбрать наиболее подходящий из них. В большинстве случаев при инфекциях, вызванных грамположительными кишечными бактериями или энтерококками, показано совместное лечение антибиотиками пенициллинового (ампициллин или карбенициллин) и аминогликозидного (гентамицин, канамицин) рядов, поскольку выявлен синергизм в их действии на большинство штаммов микроорганизмов. При листериозе достаточно использовать один ампициллин, при инфекции, обусловленной стрептококками группы В и большинством анаэробных возбудителей, — пенициллин. Нафциллин и гентамицин в сочетании оказывают синергичное действие на стафилококки.

Цефалоспорины третьего поколения, такие как цефотаксим или москалактам, представляют собой ценное подспорье в лечении новорожденных с сепсисом и менингитом, что обуславливается: 1) значительно более низким минимальными ингибирующими комбинациями, чем у аминогликозидов, по отношению к грамотрицательным кишечным палочкам; 2) отличной проникающей способностью в СМЖ через воспаленные мозговые оболочки; 3) значительно более низкой, чем у аминогли-



козидов, токсичностью и вследствие этого возможностью применения значительно больших доз, чем при лечении аминоглюкозидами. В результате цефалоспорины позволяют достигать значительно более высоких титров антител в сыворотке крови и СМЖ, чем комбинация ампициллин/аминоглюкозид. Следует отметить, что цефалоспорины малоэффективны в отношении золотистого стафилококка, а моксалактам — в отношении стрептококков группы В. К этим препаратам обнаружена резистентность листерий и энтерококков. Моксалактам нарушает процессы коагуляции и вызывает кровотечения у взрослых, поэтому в настоящее время для лечения новорожденных из цефалоспоринов третьего поколения рекомендуется цефотаксим.

При сепсисе лечение следует продолжать в течение 10—14 дней или по крайней мере в течение 5—7 дней после наступления клинического эффекта при отсутствии признаков поражения глубоких тканей или образования абсцесса. Через 24—48 ч после начала лечения результаты посевов крови должны быть отрицательными. Если результаты посевов остаются положительными, показана замена антибиотика или следует предполагать скрытый абсцесс. При менингите лечение продолжают в течение не менее 3 нед. При слабовыраженном клиническом эффекте, замедленной нормализации числа клеточных элементов, уровня белка и сахара в СМЖ лечение следует продолжать в течение более длительного времени. Эффективность лечения при менингите оценивается по результатам многократных посевов СМЖ (посевы производят до тех пор, пока не получают отрицательные результаты). При инфекции, вызванной грамотрицательными кишечными бактериями, результаты посевов остаются положительными в течение 3—4 дней, в то время как при инфекции, вызванной стрептококком группы В и листериями, отрицательные результаты получают через 1—2 дня. При лечении новорожденных с менингитом, вызванным грамотрицательными кишечными бактериями, субарахноидальное введение гентамицина в сочетании с парентеральным введением ампициллина и гентамицина не имеет преимуществ в отношении летальности и неврологических осложнений по сравнению с лечением лишь парентеральным введением антибиотиков. Исследования эффективности парентерального введения моксалактама по сравнению с комбинацией ампициллин — амикацин (метод случайной выборки) и цефотаксима при менингите, вызванном грамотрицательными кишечными бактериями (открытый метод) показали, что цефалоспорины третьего поколения эффективны по крайней мере в той же степени, что и комбинация ампициллин — аминоглюкозид. Поскольку цефалоспорины обладают меньшей токсичностью и позволяют достигать более высоких титров антител, многие специалисты предпочитают цефотаксим при лечении менингита, вызванного грамотрицательными кишечными бактериями.

В качестве дополнения к антибиотикотерапии служат регу-

ляция водно-электролитного равновесия, вспомогательная вентиляция легких, переливание свежей цельной крови и лейкоцитарной массы, обменные переливания крови, поддержание адекватного уровня АД с помощью инотропных средств (дофамин, добутамин или кортикостероиды и др.). При осложнениях проводят хирургическое дренирование глубоких абсцессов, ограничивают поступление жидкости при гиперсекреции антидиуретического гормона, вводят противосудорожные средства и др.

**Прогноз.** Летальность при неонатальном сепсисе в настоящее время колеблется в пределах 10—40%, при менингите — в пределах 15—50%. Уровень ее зависит от особенностей начала заболевания, возбудителя, степени доношенности ребенка, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний и особенностей конкретного лечебного учреждения. Серьезные неврологические последствия, в том числе гидроцефалия, отставание психического развития, потеря зрения или слуха, двигательные нарушения, нарушение речи, встречаются у 30—50% выживших детей, перенесших неонатальный менингит. Бывают и другие отдаленные последствия, такие как нарушения восприятия, неуспеваемость в школе и отклонения в поведении.

**Профилактика.** Широкое использование средств дородовой помощи, развертывание программ, нацеленных на родоразрешение женщин из группы высокого риска в стационарах, оснащенных средствами интенсивной терапии новорожденных, совершенствование медицинских транспортных средств существенно влияют на снижение риска развития инфекций у новорожденных. Однако результаты контрольных исследований не подтвердили эффективности профилактического лечения антибиотиками при преждевременном разрыве оболочек плодного пузыря, инфекции у матери в период родов, синдроме дыхательных нарушений, обменных переливаниях крови, хирургических манипуляциях, введении пупочного катетера. Для снижения риска инфекции большое значение имеет регулярная чистка и обеззараживание оснащения отделения новорожденных, неукоснительное соблюдение техники обработки рук медицинского персонала, бактериологический надзор в отделениях новорожденных, оперативное выявление и ликвидация вспышек инфекции. Разрабатываются вакцины против стрептококка группы В и штаммов кишечной палочки, содержащих антиген K1, предназначенные для беременных с целью создания пассивного иммунитета у новорожденного.

## Список литературы

- Baley J. E., Kliegman R. M., Fanaroff A. A.* Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: Clinical manifestations and epidemiology. — *Pediatrics*, 1984, 73: 144.
- Bell W. E., McGuinness G. A.* Supportive central nervous system infections in the neonate. — *Semin. Perinatol.*, 1982, 6: 1.
- Christensen R., Rothstein G., Anstoll M.* Granulocyte transfusions in neonates

- with bacterial infection, neutropenia and depletion of mature marrow neutrophils. — *Pediatrics*, 1982, 70: 1.
- Dudley M. N., Barriere S. L. Cefotaxime: Microbiology, pharmacology and clinical use. — *Clin. Pharmacol.*, 1982, 1: 114.
- Freedman R. M., Ingram D. L., Gross I. et al. A half century of neonatal sepsis at Yale. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135: 140.
- Feigin R. D. Neonatal meningitis: Problems and prospects. — *Hosp. Pract.*, 1983, 18: 175.
- Hill H. R. Host defenses in the neonate: Prospects for enhancement. — *Semin. Perinatol.*, 1985, 9: 2.
- Kafetzis D. A., Brater D. C., Kapiki A. N. et al. Treatment of severe neonatal infections with cefotaxim. Efficacy and pharmacokinetics. — *J. Pediatr.*, 1982, 100: 483.
- Kovatch A. L., Wald E. K. Evaluation of the febrile neonate. — *Semin. Perinatol.*, 1985, 9: 12.
- McCracken G. H., Jr., Mize S. G. A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy. — *J. Pediatr.*, 1976, 89: 66.
- McCracken G. H., Jr., Ihrelkeld N., Mize S. et al. Moxalactam therapy for neonatal meningitis due to gram-negative enteric bacilli. — *J.A.M.A.*, 1984, 252: 1427.
- Munson D. P., Thompson T. R., Johnson D. E. et al. Coagulase-negative staphylococcal septicemia: Experience in a newborn intensive care unit. — *J. Pediatr.*, 1982, 101: 602.
- Sarff L. D., Platt L. H., McCracken C. H., Jr. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: Comparison of high risk infants with and without meningitis. — *J. Pediatr.*, 1976, 88: 473.

## Пневмония

Пневмония служит основной причиной заболеваемости и смертности новорожденных и чаще других воспалительных заболеваний обнаруживается при вскрытии новорожденных. Несмотря на то что морфологические признаки воспаления легких встречаются у 15—20% мертворожденных и у 20—30% детей, умерших в неонатальном периоде, оно не всегда имеет инфекционную природу, и его роль в качестве причины смерти часто остается невыясненной. Возбудители, вызывающие пневмонию новорожденных, могут распространяться: 1) **через плаценту** при генерализованной внутриутробной инфекции, обусловленной цитомегаловирусом, вирусом краснухи, токсоплазмой, листериями, бледной спирохетой; 2) **в родах** путем аспирации инфицированной амниотической жидкости или отделяемого родового канала (при этом заболевание развивается в первые несколько дней жизни и чаще обусловлено стрептококком группы В, грамотрицательными кишечными бактериями, хламидиями и вирусом простого герпеса); 3) **после рождения**, когда симптоматика появляется обычно через несколько дней; пневмония в этом случае вызывается золотистым стафилококком, синегнойной палочкой, клебсиеллой, *Serratia sp.* и респираторными вирусами. При трансплацентарном и внутриродовом пути распространения инфекции возникает так называемая **врожденная пневмония**, часто обусловленная ранним разрывом оболочек плодного пузыря, хориоамнионитом, длительными или досрочными родами или другими заболеваниями плода.

Недавно описан диффузный двусторонний интерстициальный пульмонит, развивающийся на 6—12-й неделе жизни и обусловленный *Chlamidia trachomatis*, *Pneumocystis carinii*, цитомегаловирусом и, возможно, *Ureaplasma urealyticum*. Заболевание развивается медленно, температура тела не повышается, но наступают выраженные нарушения дыхания, гипоксия и апноэ.

Клинические проявления инфекционных заболеваний, вызванных перечисленными микроорганизмами, сходны, и для определения возбудителя необходимо проведение лабораторных анализов.

У новорожденных с низкой массой тела, которым проводилась ИВЛ, часто развиваются инфильтраты, выявляемые при рентгенографии грудной клетки, обуславливающие ухудшение дыхания; они могут сопровождаться лабильной температурой и лейкоцитозом. В таких случаях трудно отграничить инфекционную пневмонию от долевого ателектаза; лечение состоит в применении антибиотиков, действующих на предполагаемую бактериальную флору.

**Патологическая анатомия.** Пневмония новорожденных, как правило, развивается по типу бронхопневмонии, а в некоторых случаях — по типу интерстициальной или лобарной пневмонии.

**Клинические проявления.** При пневмонии у новорожденных вначале могут появиться неспецифические признаки болезни, такие как плохое сосание, заторможенность, повышенная раздражительность, бледность, повышение или внезапное снижение температуры тела, вздутие живота, внезапная потеря или увеличение массы тела и общее впечатление ухудшения самочувствия. Затем присоединяются признаки нарушения дыхания: тахипноэ, раздувание крыльев носа, хрипы, тахикардия, апноэ, дыхание по периодическому типу и западение нагрудной ямки и межреберных промежутков.

Притупление звука при перкуссии необязательно. Оно свидетельствует о значительном уплотнении ткани легкого или об экссудате. При аускультации могут выявляться слабые крепитирующие хрипы в любом отделе легких или приглушение дыхания. Однако эти признаки иногда могут отсутствовать даже при обширной пневмонии. Следует выслушивать грудную клетку ребенка, находящегося не только в спокойном состоянии, но и во время плача, так как хрипы часто бывают слышны только на высоте глубокого вдоха при крике. Участки с коробочным звуком могут указывать на компенсаторную эмфизему. Рентгенография грудной клетки во многих случаях помогает поставить диагноз и отличить пневмонию от других причин нарушения дыхания. При искусственной вентиляции легких у новорожденных в первые дни жизни может развиваться острая и иногда молниеносная форма В-стрептококковой пневмонии, сочетающейся с септицемией, дыхательными расстройствами, а в некоторых случаях с шоком или резким ухудшением состояния. При рентгенологическом исследовании выявляется картина бронхо-

пневмонии или диффузный ателектаз по типу болезни гиалиновых мембран.

Для установления этиологического диагноза проводят бактериологическое исследование крови и аспирата из трахеи. При бестемпературном интерстициальном пульмоните у новорожденных производят посев аспирата из трахеи или готовят мазок из носоглотки на предмет выявления хламидий, исследуют сыворотку крови для выявления пневмоцистантигена и отделяемое из трахеи для получения путем посева культур уреаплазмы и цитомегаловируса.

**Лечение.** Поскольку возбудители бактериальной пневмонии те же, что при сепсисе и менингите, с целью лечения используют аналогичные противобактериальные средства, за исключением пневмонии, вызванной хламидиями, при которой назначают эритромицин или триметопримсульфаметоксазол. При пневмоцистозе применяют триметопримсульфаметоксазол, а при пневмонии, вызванной уреаплазмой, — эритромицин.

### Список литературы

- Ablow R. C., Driscoll S. G., Effmann E. L. et al.* A comparison of early onset group B streptococcal neonatal infection and the respiratory distress syndrome of the newborn. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294: 65.
- Beem M. D., Saxon E., Tipple M. A.* Treatment of chlamydial pneumonia of infancy. — *Pediatrics*, 1979, 63: 198.
- Dworsky M. E., Stagno S.* Newer agents causing pneumonitis in early infancy. — *Pediatr. Infect. Dis.*, 1982, 1: 188.
- Sherman M. P., Chance K. H., Goetzman B. W.* Gram's stains of tracheal secretions predict neonatal bacteremia. — *Am. J. Dis. Child.*, 1984, 138: 848.

### Остеомиелит и гнойный артрит

Вследствие особого характера кровоснабжения костно-суставной системы в период новорожденности и в раннем детском возрасте эти два заболевания часто сосуществуют. В течение первых нескольких месяцев жизни метафиз и суставная полость сообщаются за счет того, что капилляры проникают через эпифизарную пластинку. Кроме того, капсулы тазобедренного и плечевого суставов прикреплены дистально по отношению к метафизам соответственно бедренной и плечевой костей. Это приводит к тому, что при воспалительном процессе, характерном для остеомиелита, в метафизе инфекция легко распространяется на суставную полость и наоборот. Несмотря на то что остеомиелит и гнойный артрит обычно обусловлены гематогенным метастазированием инфекции при bacterиемии, описаны случаи распространения ее из подкожной клетчатки (остеомиелит пяточной кости как осложнение при многократных заборах крови для исследования из пяточной области) или прямого заноса во время какой-либо манипуляции (гнойный артрит тазобедренного сустава как осложнение пункции бедренной вены).

**Этиология.** В 85% случаев причиной остеомиелита служит

золотистый стафилококк. В остальных случаях к этиологическим факторам относятся стрептококки группы А и В, пневмококк. Реже остеомиелит вызывают грамотрицательные бактерии. Причиной гнойного артрита также чаще бывает золотистый стафилококк, однако грамотрицательные кишечные бактерии, грибы и гонококки редко вызывают заболевание.

**Клинические проявления.** При остеомиелите и гнойном артрите у ребенка могут отсутствовать общие признаки заболевания. У него могут быть лишь ограничены свободные движения, боль при пассивных движениях пораженной конечности или припухлость над очагом поражения. В более тяжелых случаях на первый план выступают системные проявления сепсиса, часто отмечают множественные поражения костей. Излюбленными местами заболевания являются трубчатые кости и крупные суставы конечностей.

**Диагностика.** При остеомиелите на рентгенограмме можно видеть отек мягких тканей с последующим некрозом кости, разрыхлением костной ткани и утолщением надкостницы в области метафиза. При радиоизотопном сканировании кости изменения ее можно выявить на ранних стадиях процесса, когда на рентгенограмме они еще отсутствуют или выявляются лишь незначительные изменения, однако в 40—50% случаев могут получаться ложноотрицательные результаты. При гнойном артрите суставная полость расширена, иногда подвывихнут плечевой или тазобедренный сустав. Во всех случаях для быстреего установления диагноза показана пункция суставной полости или поднадкостничного пространства. Следует провести бактериоскопическое (с окраской по Граму) и бактериологическое исследование гнойного содержимого, полученного при пункции. Показана консультация специалиста-ортопеда. Следует также провести бактериологическое исследование крови. Определение числа лейкоцитов в крови часто не представляет собой диагностической ценности; при остеомиелите может увеличиваться СОЭ.

**Лечение.** Выбор антибиотика зависит от результатов бактериоскопического исследования. При выявлении грамположительных кокков лечение следует начинать с введения метициллина или нафциллина в сочетании с гентамицином, грамотрицательной — ампициллина с гентамицином. После получения результатов бактериологических исследований и определения чувствительности к антибиотикам лечение продолжают соответствующими препаратами. Антибиотики вводят внутривенно или внутримышечно в дозах, указанных в табл. 8-21. Лечение продолжают в течение 3—4 нед после снижения температуры тела. Из-за отсутствия достаточных свидетельств надежности и клинической эффективности перорального применения антибиотиков у новорожденных этот путь введения использовать не следует. Вводить антибиотики непосредственно в суставную полость нет необходимости, поскольку адекватные концентрации их дости-

гаются при парентеральном введении. Дренаж пораженной кости или суставной полости обеспечивается путем отсасывания содержимого или хирургическим рассечением. Дренаж особенно необходим при вовлечении в процесс тазобедренного или плечевого сустава, поскольку в результате давления скопившегося в суставной полости гноя может нарушаться кровообращение, что приводит к некрозу кости. Пораженная конечность должна быть иммобилизована до купирования воспалительного процесса и рентгенологических признаков ее нормализации.

**Патогенез.** Летальный исход при остеомиелите и гнойном артрите редок, вполне вероятен переход процесса в хронический. В 25—50% случаев, особенно при заболевании тазобедренного или коленного сустава, могут развиться хронический остеомиелит, деформация костей и суставов или нарушение роста костей.

### Список литературы

- Edwards M. S., Baker C. J., Wagner M. L. et al.* An etiologic shift in infantile osteomyelitis: The emergence of the group B streptococcus. — *J. Pediatr.*, 1978, 93: 578.
- Fox L., Sprunt K.* Neonatal osteomyelitis. — *Pediatrics*, 1978, 62: 535.
- Marcy S. M.* Bacterial infections of the bones and joints. — In: *Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant/Eds. J. S. Remington, J. O. Klein.* Philadelphia: WB Saunders, 1983.
- Nelson J. D.* Follow up: The bacterial etiology and antibiotic management of septic arthritis in infants and children. — *Pediatrics*, 1972, 50: 437.
- Ogden J. A.* Pediatric osteomyelitis and septic arthritis: The pathology of neonatal disease. — *Yale J. Biol. Med.*, 1979, 52: 423.
- Weissberg E. D., Smith A. L., Smith D. H.* Clinical features of neonatal osteomyelitis. — *Pediatrics*, 1974, 53: 505.

### Инфекции мочевых путей

Инфекции мочевых путей встречаются примерно у 0,1—1% новорожденных. Значительно чаще ими заболевают новорожденные с низкой массой тела и в 3 раза чаще мальчики, чем девочки. Более чем в 75% случаев этиологическим фактором служит кишечная палочка, в остальных случаях другие грамотрицательные кишечные бактерии (клебсиелла, энтеробактер, протей), а также грамположительные кокки (энтерококки, золотистый и кожный стафилококки). Основной путь проникновения инфекции — гематогенный. Приблизительно в 5% случаев нарушение прохождения мочи обусловлено анатомическими особенностями.

**Клинические проявления.** Симптоматика может быть неспецифичной, по течению напоминает сепсис. Заболевание характеризуется клинически нечетким началом, субфебрилитетом, повышенной раздражительностью, отсутствием прибавления в массе тела. В некоторых случаях клинические признаки могут полностью отсутствовать или проявляются лишь местные признаки, такие как баланит, уретрит, слабая струя при мочеиспускании, или пальпируемое образование во франке.

**Диагностика.** Диагноз подтверждается данными бактериологического исследования мочи. Поскольку получение чистой пробы мочи часто затруднено, рекомендуется брать ее на исследование путем надлобковой пункции. При подозрении на сепсис показано бактериологическое исследование крови и СМЖ. Несмотря на то что пиурия не относится к достоверным диагностическим критериям, выявление лейкоцитов в моче при рутинном исследовании ее следует расценивать как признак возможной инфекции.

**Лечение и прогноз.** При появлении у ребенка, страдающего инфекцией мочевых путей, признаков сепсиса следует назначить антибиотикотерапию. Показателем эффективности лечения служат отрицательные результаты бактериологического исследования в течение 36—48 ч. Если они остаются положительными, следует подозревать закупорку или абсцесс. При отсутствии осложнений лечение продолжают в течение 10—14 дней. В 20—25% случаев заболевания повторно обостряется, обычно в течение первых месяцев после начального проявления. В этих случаях показан полный курс антибиотикотерапии. С целью выявления возможной повторной инфекции следует периодически проводить бактериологический посев мочи.

Инфекция мочевых путей у новорожденного служит показанием к рентгенологическому исследованию мочевой системы. Однако за исключением случаев устойчивости к антибиотикам, его следует проводить лишь после купирования острого приступа заболевания и после достижения новорожденным возраста нескольких недель. В острой стадии процесса может наблюдаться пузырно-мочеточниковый рефлюкс, исчезающий обычно после купирования инфекции. В течение первых 2 нед жизни выведение рентгеноконтрастного вещества после внутривенной экскреторной урографии не позволяет произвести полноценное исследование. При нарушении прохождения мочи вследствие аномалии развития необходима консультация уролога на предмет проведения хирургической восстановительной коррекции.

### Список литературы

- Abbott G. D.* Neonatal bacteriuria: A prospective study in 1460 infants. — *Br. Med. J.*, 1972, 1: 267.
- Bensman A., Baudon J., Jablonski J.* et al. Uropathies diagnosed in the neonatal period. Symptomatology and course. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1980, 69: 499.
- Bergstrom T., Larson H., Lincoln K.* et al. Studies of urinary tract infections in infancy and childhood: Eighty consecutive patients with neonatal infection. — *J. Pediatr.*, 1972, 80: 858.
- Edelmann C. M., Jr.* The prevalence of bacteriuria in full term and premature newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1973, 82: 125.
- Ginsburg C. M., McCracken G. H.* Urinary tract infections in young infants. — *Pediatrics*, 1982, 69: 409.
- Littlewood J. M.* Sixty-six infants with urinary tract infection in the first month of life. — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47: 218.
- Nelson J. D., Peters P. C.* Suprapubic aspiration of urine in premature and term infants. — *Pediatrics*, 1965, 36: 132.

## Диарея новорожденных

Выявить конкретный возбудитель диареи удастся лишь у небольшого числа новорожденных, однако он может представлять собой серьезную угрозу в отношении внутрибольничных вспышек инфекции, когда заболевает большое число новорожденных, и протекает она тяжело с потенциальным риском для жизни. Распространяется инфекция фекально-оральным путем. Новорожденный заражается обычно во время родов, когда возбудитель поступает из кала матери, или после родов, когда он передается от зараженных детей медицинским персоналом. Зарегистрированы вспышки внутрибольничной инфекционной диареи, обусловленные кишечной палочкой, сальмонеллами, вирусом ЕСНО, рота- и аденовирусом.

Заболевание может развиваться постепенно или остро. Часто после периода адаптации и отказа от пищи у ребенка появляются рвота, а затем понос. Вначале кал неоформленный, желтого цвета, затем по мере учащения испражнений он становится водянистым, зеленоватым и приобретает слизистую консистенцию. Наиболее серьезным фактором при диарее является потеря жидкости, приводящая к дегидратации и электролитным нарушениям. У недоношенных новорожденных с низкой массой тела перемещение жидкости в просвет кишечника может вызвать развитие гиповолемического шока еще до появления выраженной диареи. Лечение при внутрибольничной диарее включает в себя поддержание на адекватном уровне водного и электролитного состояния, введение соответствующих антибиотиков и упреждение передачи заболевания другим новорожденным, а именно тщательный контроль за обработкой рук обслуживающего персонала, а как только позволит состояние ребенка, следует незамедлительно выписать его из стационара. При этом в дальнейшем необходимо проводить повторные посевы и бактериологическое исследование кала.

### Список литературы

- Anders B. J., Lauer B. A., Paisley J. W.* Campylobacter gastroenteritis in neonates. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135: 900.
- Barton L. L., Pickering L. K.* Shigellosis in the first Week of life. — *Pediatrics*, 1973, 52: 437.
- Blacklow N. R., Cukor G.* Viral gastroenteritis. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304: 397.
- Boyer K. M., Peterson N. J., Farzaneh I.* et al. An outbreak of gastroenteritis due to *E. coli* 0124 in a neonatal nursery. — *J. Pediatr.*, 1975, 86: 919.
- Kapikian A. Z., Kim K. W., Wyatt R. G.* et al. Human reovirus-like agent as the major pathogen associated with winter gastroenteritis in hospitalized infants and children. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294: 965.
- Kaslow R. A., Taylor A., Jr., Dweck H. S.* et al. Enteropathogenic *Escherichia coli* infection in a newborn nursery. — *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 128: 797.
- Marcy S. M., Guerrant R. L.* Microorganisms responsible for neonatal diarrhea. — In: *Infections of the Fetus and Newborn Infant*/Eds. J. S. Remington, J. O. Klein. — Philadelphia: WB Saunders, 1983, p. 917.
- Steinhoff M. C.* Rotavirus: The first five years. — *J. Pediatr.*, 1980, 96: 611.

Конъюнктивит у новорожденных часто обусловлен воспалительным процессом после обработки нитратом серебра и заражением гонококком, возбудителем трахомы и золотистым стафилококком. Реже заболевание вызывают стрептококки группы А и В, синегнойная палочка, другие бактерии или вирус герпеса типа II. Заражение гонококком, возбудителем трахомы, стрептококками группы В и вирусом герпеса человека происходит в родовых путях. Другие возбудители действуют обычно уже после рождения. Незрелость и ранний разрыв оболочек плодного пузыря увеличивают риск заражения ребенка во время родов.

**Клинические проявления.** Воспалительный процесс, обусловленный нитратом серебра, обычно начинается в течение 6—12 ч после рождения и купируется в течение 24—48 ч. Инкубационный период гонококкового конъюнктивита обычно составляет 2—5 дней, трахоматозного — 5—14 дней. Конъюнктивит, вызванный другими возбудителями, начинается в разные сроки.

Гонобленнорея (гонококковый конъюнктивит, гонококковая офтальмия) начинается со слабого воспалительного процесса с серозно-геморрагическим отделяемым. В течение суток отделяемое становится густым и гнойным и развивается напряженный отек век с выраженным хемозом. При отсутствии адекватного лечения инфекция распространяется на более глубокие слои конъюнктивальной оболочки и роговицу. Процесс может осложняться изъязвлением и перфорацией роговицы, иридоциклитом, образованием передних синехий, иногда — пантофтальмитом. Течение конъюнктивита, обусловленного возбудителем трахомы (бленнорея с включениями), может быть различным: от легкого воспаления до значительного опухания век с обильным гнойным отделяемым. В процесс вовлекается, как правило, конъюнктивальная оболочка век, редко роговица. Конъюнктивит, вызываемый золотистым стафилококком, синегнойной палочкой и другими микроорганизмами, течет так же, как вызываемый возбудителем трахомы.

**Диагностика.** Конъюнктивит, развившийся через 48 ч после рождения, следует расценивать как возможно инфекционный. При этом следует провести бактериоскопическое (с окраской по Граму) и бактериологическое исследование гнойного отделяемого. При подозрении на вирусную этиологию следует произвести посев мазка на тканевую культуру для выделения вируса. При конъюнктивите, вызванном хламидиями, исследуют под микроскопом окрашенный по Гимзе эпителиальный соскоб с конъюнктивы века на предмет выявления характерных цитоплазматических включений или выделяют микроорганизм из конъюнктивального отделяемого, используя тканевую культуру по специальной методике.

**Лечение.** При подозрении на гонобленнорею и выявлении

возбудителя следует немедленно начать лечение водным раствором пенициллина G внутривенно или внутримышечно в дозе 100 000—150 000 ЕД/(кг·сут) в виде 2—3 введений в течение 5—7 дней. Кроме того, следует промывать глаза новорожденного изотоническим раствором натрия хлорида вначале каждые 10—30 мин с постепенным увеличением интервала до 2 ч до прекращения выделений. Некоторые специалисты рекомендуют после каждого промывания закапывать в глаза раствор пенициллина G или левомицетина. При бленнорее с включениями назначают эритромицин перорально в течение 2 нед.

При конъюнктивите, вызываемом стафилококком и синегнойной палочкой, лечение проводят парентеральным введением антибиотиков в совокупности с промыванием глаз изотоническим раствором натрия хлорида; иногда антибиотики используют местно в качестве дополнительного средства.

**Прогноз и профилактика.** До введения метода послеродовой профилактики с помощью нитрата серебра гонобленнорея была частой причиной слепоты и хронических заболеваний глаз. При правильном проведении этот метод профилактики высокоэффективен. Раствор нитрата серебра (1%) вводят непосредственно в глаза ребенку после рождения с помощью парафиновых или пластиковых дозаторов одноразового пользования. Последующее промывание иммунологическим раствором необязательно; в любом случае его следует проводить не ранее чем через 15 с после введения нитрата серебра.

Нитрат серебра, используемый для профилактики гонобленнорей, практически не влияет на хламидии. При своевременном распознавании и адекватном лечении лишь у небольшого числа новорожденных, перенесших хламидиальный конъюнктивит, впоследствии развивается выраженное рубцевание роговицы, в редких случаях приводящее к нарушениям зрения. Однако по мере усовершенствования метода выявления хламидиального конъюнктивита число осложнений уменьшается. Возможной альтернативой методу профилактики при конъюнктивите новорожденных с помощью нитрата серебра служит использование 1% тетрациклиновой или 0,5% эритромициновой мази. Обе они эффективны в отношении как хламидий, так и гонококков. Рекомендуется также ввести однократно внутримышечно водный раствор пенициллина (50 000 ЕД доношенным и 20 000 ЕД недоношенным новорожденным).

### Список литературы

*American Academy of Pediatrics Prophylaxis and treatment of neonatal gonococcal infections.* — *Pediatrics*, 1980, 65: 1047.

## Воспаление полости среднего уха

Распознавание острого отита у новорожденных представляет собой особую диагностическую проблему, поскольку признаки его стерты и неспецифичны, а исследование барабанной перепонки затруднено. Необходимо определять подвижность барабанной перепонки, поскольку она и в норме может быть утолщенной и мутноватой. Неспецифические признаки включают в себя раздражительность и/или заторможенность, снижение аппетита, слабое увеличение массы тела, незначительные нарушения дыхания и повышение температуры тела. В некоторых случаях заболевание течет бессимптомно.

Средний отит встречается чаще у недоношенных, чем у доношенных новорожденных. В противоположность более старшему возрасту возбудителями, выделяемыми приблизительно у  $\frac{1}{3}$  детей первых 6 нед жизни, служат кишечная палочка, пневмококк и синегнойная палочка, а также стрептококки группы В или золотистый стафилококк. Пневмококки, вирус гриппа чаще служат возбудителями заболевания полости среднего уха у детей старшего возраста и обнаруживаются приблизительно в  $\frac{1}{3}$  случаев. В остальных случаях патогенная флора не выделяется.

При выявлении среднего отита необходимо назначить адекватное лечение. Если есть подозрения на сепсис, начало лечения должно быть таким же, как при сепсисе новорожденных. При отсутствии системных нарушений можно начать введение ампициллина и амоксициллина и каждые 2—3 дня следует оценивать эффективность лечения. При отсутствии эффекта оптимальной мерой является тимпаноцентез с последующей идентификацией возбудителя и назначением этиотропной терапии. Каждый новорожденный со средним отитом нуждается в тщательном наблюдении.

### Список литературы

- Bland R.* Otitis media in the first six weeks of life, diagnosis, bacteriology and management. — *Pediatrics*, 1972, 49: 187.  
*De Sa D.* Infection and amniotic aspiration of middle ear in stillbirth and neonatal deaths. — *Arch. Dis. Child.*, 1973, 48: 872.  
*Klein J. O.* Bacterial infections of the respiratory tract. — In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*/Eds. J. S. Remington, J. O. Klein. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1983, p. 736.  
*Shurin P. A., Howe V. M., Pelton S. I.* et al. Bacterial etiology of otitis media during first six weeks of life. — *J. Pediatr.*, 1978, 92: 893.

### Заболевания, вызванные стрептококком группы В

В некоторых лечебных учреждениях этот микроорганизм служит основной причиной сепсиса и менингита новорожденных, однако в других медицинских учреждениях он встречается редко. Причины такого неравномерного распространения стрептококка группы В не выявлены.

**Эпидемиология.** Ребенок заражается обычно во время прохождения через инфицированные родовые пути женщины. Не смотря на то что инфицирование шейки матки или влагалища встречается у 5—30% женщин (в зависимости от региона и определенной группы населения), стрептококк редко вызывает клинически выраженное заболевание беременной или роженицы. Глотка или пупочный канатик новорожденного инфицируются в 30—50% случаев, но лишь у одного из 50—100 инфицированных детей развивается системное заболевание. Стрептококк группы В может передаваться ребенку и после родов через руки обслуживающего персонала. Зарегистрированы внутрибольничные вспышки этой инфекции.

**Клинические проявления.** Различают две формы заболевания новорожденных: раннюю, характеризующуюся молниеносными пневмонией и сепсисом, и позднюю, которая течет достаточно вяло и первоначально проявляется симптомами менингита. Клиника обеих форм может быть разнообразна, они могут переходить одна в другую. Так, описаны случаи первичного менингита с последующим развитием сепсиса.

Ранняя форма заболевания чаще встречается при осложненных родах (ранний разрыв оболочек плодного пузыря, тяжелые травматические роды или лихорадочное состояние у беременной). При этом ребенок, как правило, рождается с низкой массой тела. Нарушения дыхания у новорожденного наступают в течение первых часов жизни и стремительно нарастают. Клинические и рентгенографические признаки весьма напоминают таковые при болезни гиалиновых мембран. Дети, инфицированные стрептококком группы В, рождаются обычно после раннего разрыва оболочек плодного пузыря (12 ч и более), в аспирате из желудка у них определяются грамположительные кокки, в крови уменьшено число лейкоцитов, особенно в первые 12 ч жизни. В большинстве случаев в течение 12—24 ч состояние стремительно ухудшается и наступает летальный исход, несмотря на проведение интенсивной поддерживающей терапии и внутривенное введение больших доз соответствующих антибиотиков. Уровень летальности составляет 40—60%. Микроорганизм обычно высевается из разных жидкостных сред организма и слизистых оболочек.

Поздняя форма заболевания характеризуется обычно более медленным течением и такими признаками менингита, как повышение температуры тела, заторможенность, рвота и выбухание родничков. Поздняя форма инфекции может проявляться также гнойным артритом, остеомиелитом и целлюлитом. Зарегистрированы случаи бессимптомной бактериемии. Летальность составляет 15—20%. Примерно у 30—50% новорожденных, перенесших заболевание, остаются неврологические осложнения.

**Диагностика** основана на выделении микроорганизма из крови, СМЖ или мочи. Средством экспресс-диагностики является встречный иммуноэлектрофорез или латекс-агглютинация.

Несмотря на то что во многих случаях при ранней форме болезни может отмечаться лейко- и/или тромбоцитопения, формула крови обычно не способствует установлению диагноза. При диагностике неясных состояний следует учитывать высокую степень риска инфекции. При подозрении на это заболевание после высеваания соответствующего возбудителя следует начать антибиотикотерапию.

**Лечение.** Почти все штаммы стрептококков высокочувствительны к пенициллину или ампициллину. При серьезных инфекциях специалисты рекомендуют начинать лечение пенициллином в сочетании с аминогликозидом. Установлено, что как *in vitro*, так и *in vivo* на животных ампициллин и гентамицин оказывают синергичное действие на стрептококки группы В. При невысокой чувствительности к ампициллину у больных обнаруживается также слабая реакция на пенициллин. Лечение комбинацией препаратов следует продолжать в течение нескольких дней до нормализации клинических и лабораторных результатов. Затем следует перейти на применение либо пенициллина, либо ампициллина в отдельности в течение 10—14 дней при отсутствии осложнений, 2—3 нед при развитии менингита и гнойного артрита и 3—4 нед при остеомиелите.

Высокий уровень летальности при этой инфекции, и особенно при ее ранней форме, обусловил попытки профилактической химио- и иммунотерапии беременных, которые, однако, не увенчались успехом. Есть сообщения о случаях профилактики ранней формы В-стрептококковой инфекции путем введения 50 000 ЕД водного раствора пенициллина внутримышечно в течение первых минут после родов. Хотя окончательная оценка результатов этого метода еще не проведена, его, по-видимому, можно использовать при высоком риске заражения новорожденного. В некоторых сообщениях было отмечено отсутствие защитных антител против стрептококка группы В в крови матери и зараженного ребенка. Разрабатывается вакцина для иммунизации беременной с целью создания у новорожденного пассивного иммунитета. Кроме того, оценивается возможность внутривенного введения гипериммунного гамма-глобулина.

### Список литературы

- Anthony B. F., Okada D. M.* The emergence of group B streptococci in infections of the newborn infant. — *Ann. Rev. Med.*, 1977, 28: 355.
- Baker C.* Summary of the workshop on perinatal infections due to group B streptococcus. — *J. Infect. Dis.*, 1977, 136: 137.
- Baker C., Edwards M. C.* Group B streptococcal infections. — In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant/Eds. J. S. Remington, J. O. Klein.* — Philadelphia: WB Saunders, 1983, p. 820.
- Hodes H. L.* Penicillin prophylaxis and neonatal streptococcal disease. — *Hosp. Pract.*, 1980, 15: 115.
- Howard J. B., McCracken G. H., Jr.* The spectrum of group B streptococcal infections in infancy. — *Am. Dis. Child.*, 1974, 128: 815.
- Pyati S. P., Filds R. S., Jacobs N. M. et al.* Early penicillin in infants <2000 grams with early onset GBS: Is it effective? — *Pediatr. Res.*, 1982, 16: 1019.

*Siegel J. D., McCracken G. H., Ihrekeld N. et al. Single dose penicillin prophylaxis against neonatal group B streptococcal infections. — N. Engl. J. Med., 1981, 303: 769.*

*Yow M. D., Mason E. O., Leeds L. J. et al. Ampicillin prevents nitrapartum transmission of group B streptococcus. — JAMA, 1979, 241: 1245.*

## **Инфекции, вызываемые стафилококком**

В течение первых 5 дней жизни 40—90% новорожденных инфицируются стафилококками. Периодически вспышки стафилококковой инфекции у новорожденных отчасти обусловлены различиями в патогенном действии отдельных его штаммов.

Несмотря на высокий процент инфицирования новорожденных золотистым стафилококком, уровень заболеваемости составляет, видимо, не более 1—3 на 1000 живорожденных при отсутствии вспышки. В большинстве случаев источником заражения служит медицинский персонал. Распространение микроорганизма происходит в основном от новорожденных с клинически выраженными формами инфекции. Источником ее распространения может быть и бессимптомный носитель. У него возбудитель может локализоваться на коже, слизистой оболочке носа, в мышечных впадинах или в области промежности.

**Клинические проявления.** Клиническая картина инфекции весьма многообразна. Чаще всего поражается кожа (пустулы и целлюлит) в местах, соприкасающихся с пеленками, в мышечных впадинах, области шеи, пупка, мошонки и месте обрезания крайней плоти у мальчиков.

**Экфолиативный дерматит новорожденных (токсический эпидермальный некролиз, или болезнь Риттера)** представляет собой генерализованную форму стафилококковой инфекции. Первичный очаг ее может локализоваться в области пупка, обрезания крайней плоти, конъюнктивной оболочки или зеве. На коже появляются легко разрывающиеся пузыри, образованию которых может предшествовать скарлатиноподобная сыпь. На обширных участках отслаивается эпидермис с образованием многочисленных эрозивных мокнущих зон, напоминающих коросту. Легкое механическое раздражение кожи также вызывает отслаивание наружных слоев эпидермиса (симптом Никольского). Заболевание обычно вызывается коагулазоположительным штаммом золотистого стафилококка фаговой группы II (3А, 3С, 55, 71), продуцирующего экфолиативный токсин. Содержимое неповрежденных, наполненных жидкостью пузырей обычно стерильно и не содержит клеток воспаления. С эрозивной поверхности кожи после разрыва пузырей часто высевают стафилококк. Эрозии заживают без рубцевания через 7—10 дней.

К другим клиническим формам проявления стафилококковых инфекций у новорожденных относятся септицемия (без очагового поражения), пневмония, остеомиелит, гнойный артрит, абсцесс молочной железы, конъюнктивит и средний отит.

При снижении сопротивляемости организма больного ребенка заболевание может быть вызвано микроорганизмами с относительно низкой вирулентностью, такими как кожный стафилококк. Это особенно вероятно, если в организме есть инородное тело, например шунт при гидроцефалии или катетер, введенный в пупочную или центральные вены. При клинически выраженных признаках инфекции у новорожденного, у которого высевается лишь кожный стафилококк, последний следует считать возбудителем заболевания.

**Профилактика и лечение.** Нельзя с уверенностью сказать, насколько большое значение в профилактике инфекции имеет использование шапочек, масок и халатов в лечебном учреждении, за исключением тех случаев, когда речь идет об изоляции новорожденного с установленным диагнозом. Тем не менее тщательное соблюдение техники обработки рук, использование гексахлорофена и обработка пуповины антибиотиками или тройным красителем снижают опасность инфицирования.

При легких формах поражения кожи лечение проводят средствами местного действия, однако при недостаточно выраженном эффекте или усугублении заболевания и переходе его в генерализованную форму следует назначать антибиотики. Рекомендуются пенициллиназоустойчивые полусинтетические пенициллины при неустойчивости к ним стафилококков. В последнем случае назначают ванкомицин.

### **Цитомегаловирусная инфекция**

Цитомегаловирус широко распространен и часто вызывает субклинические формы инфекции у взрослых и детей. Однако он может быть причиной серьезных заболеваний у детей с нарушенным или ослабленным иммунитетом. Цитомегаловирусная инфекция может передаваться плоду или новорожденному через плаценту, во время родов при аспирации инфицированных секретов половых путей, а впоследствии через женское молоко или кровь, переливаемую от доноров с сероположительной реакцией. Риск передачи вируса от одного ребенка другому в условиях палаты интенсивной терапии незначителен. Дети, родившиеся от женщин с первичной или рецидивирующей (реактивирующаяся латентная) инфекцией, могут страдать врожденной инфекцией. Однако лишь у 15% новорожденных, родившихся от женщин с первичной цитомегаловирусной инфекцией, заболевание клинически проявляется в течение периода новорожденности. У детей, родившихся от женщин с рецидивирующей цитомегаловирусной инфекцией, клиническая симптоматика не развивается. Вирус, передающийся в послеродовом периоде и связанный с грудным вскармливанием, редко вызывает заболевание новорожденного, однако инфекция, передаваемая во время переливания крови, ведет к развитию заболевания у 80—90% детей, из которых 20—25% умирают.

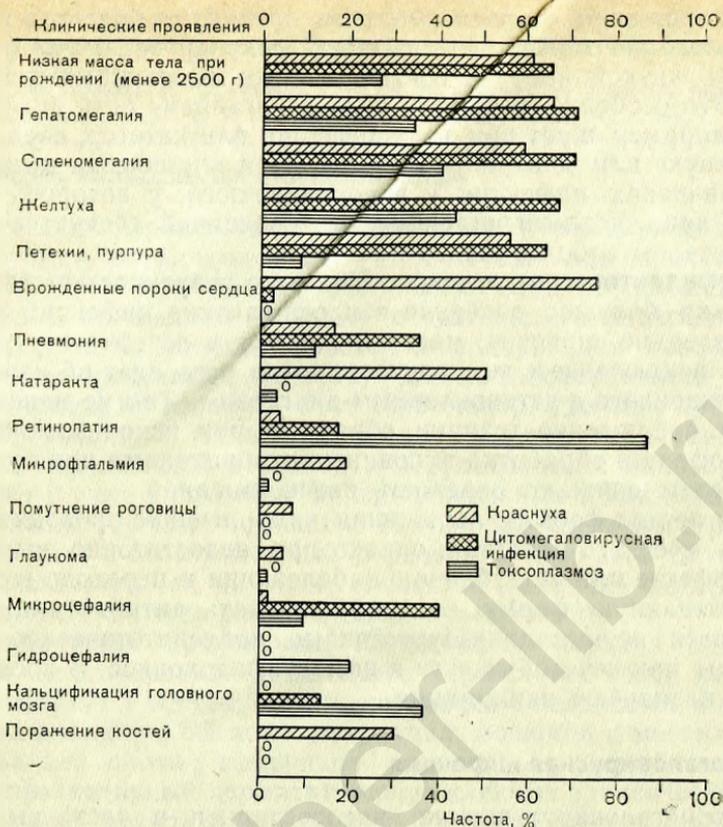


Рис. 8-27. Клинические проявления врожденной краснухи, цитомегаловирусной инфекции и токсоплазмоза [Overall J. C., Jr. — In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases/Eds. R. D. Feigin, J. D. Cherry. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1981].

**Клинические проявления.** Врожденная цитомегаловирусная инфекция, или инклюзионная болезнь, может проявляться генерализованно и характеризуется внутриутробной задержкой развития, гепатоспленомегалией, желтухой, петехиальной сыпью, хориоретинитом, кальцификацией головного мозга и микроцефалией (рис. 8-27). В настоящее время, однако, установлено, что частота тяжелых форм этого заболевания составляет менее 10% от общего числа случаев врожденной инфекции и чаще всего в периоде новорожденности она протекает бессимптомно.

Гепатомегалия обычно сочетается с гипербилирубинемией, а также с умеренным повышением уровня трансаминазы и щелочной фосфатазы в сыворотке. Непосредственным доказательством вовлечения в процесс печени служит выделение вируса и обнаружение многоядерных гигантских клеток с характерными внутриядерными включениями. Следует иметь в виду, однако, что причиной увеличения печени может быть и активация экстрамедуллярного кроветворения. Хотя гепатоспленомегалия мо-

жет сохраняться в течение от нескольких месяцев до нескольких лет, цитомегаловирус, по-видимому, не вызывает персистирующего активного гепатита. Примерно у 50% детей при тяжело протекающей форме заболевания появляется генерализованная, обычно мелкоточечная, петехиальная сыпь. Цитомегаловирус, по-видимому, непосредственно воздействует на костный мозг, вызывая тромбоцитопению, которая может купироваться в течение 48—72 ч, но может и сохраняться в течение нескольких недель или месяцев. Тем не менее значительные геморрагические проявления встречаются редко.

Поражение ЦНС обуславливает наиболее тяжелые осложнения. При тяжело протекающем заболевании выявляется микроцефалия, которая в сочетании с образованием кальцификатов в головном мозге часто влечет за собой задержку развития психомоторных функций. При цитомегалии характерно околожелудочковое расположение кальцификатов в головном мозге в отличие от более диффузной локализации их при токсоплазмозе. Этот признак, однако, нельзя использовать в качестве диагностического критерия. Признаки микроцефалии остаются скрытыми в течение нескольких месяцев жизни. Поражение глаз при врожденной инфекции менее характерно, если сравнивать ее с корью или цитоплазмозом. Приблизительно у 25% больных тяжелой формой цитомегаловирусной инфекции развивается хориоретинит. Возможны косоглазие и атрофия зрительного нерва. Микрофтальм и помутнение роговицы встречаются редко. Цитомегаловирус может непосредственно воздействовать на структуру внутреннего уха, что приводит к глухоте. Поражение слуха может быть одно- и двусторонним и прогрессирует. В большинстве случаев врожденная инфекция в период новорожденности протекает бессимптомно, однако впоследствии по меньшей мере у  $\frac{1}{3}$  инфицированных детей выявляют потерю слуха и нарушение умственного развития.

При передаче инфекции с кровью (при переливании) у ребенка может развиваться синдром, характеризующийся внешними признаками сепсиса, гепатоспленомегалией, бледностью кожных покровов с сероватым оттенком, нарушениями дыхания и атипичным лимфоцитозом. Заболевание часто развивается у слабых недоношенных детей, в течение длительного времени находящихся в отделениях интенсивной терапии, обычно в возрасте 1—2 мес. Синдром обусловлен обычно переливаниями крови от доноров с сероположительной реакцией. В связи с этим при необходимости переливания лучше использовать серонегативную по отношению к цитомегаловирусу кровь.

**Диагностика.** Для выявления вируса производят бактериологическое исследование мочи. Для проведения анализа по методике скринирования антител TORCH с целью более точной диагностики требуется два образца сыворотки: первый анализ производят в период новорожденности, а второй в возрасте 4—6 мес. Если титр антител за этот период снижается, можно го-

ворить о внутриутробной передаче вируса через плаценту, если же он не изменяется или повышается, то это подтверждает врожденную, перинатальную или постнатальную инфекцию. Выявление специфических антител в сыворотке новорожденного может иметь диагностическую ценность.

**Лечение и профилактика.** Применение антивирусных препаратов временно снимает вирурию, однако не сопровождается продолжительным эффектом и не предотвращает развития неврологической симптоматики. Для предотвращения распространения инфекции необходимо: 1) изолировать новорожденных с выявленной инфекцией; 2) соблюдать технику обработки рук и правила личной гигиены персоналом, контактирующим с зараженными детьми; 3) использовать для переливания новорожденным только серотрицательную по цитомегаловирусу кровь. В настоящее время сера разрабатывается надежная и эффективная вакцина против цитомегаловируса.

### Список литературы

- Hanshaw J. B., Dudgeon J. A., Marshall W. C.* Viral Diseases of the Fetus and Newborn. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1985.
- Kumar M. L., Nankervis G. A., Gold E.* Inapparent congenital cytomegalovirus infection: a follow-up study. — N. Engl. J. Med., 1973, 288: 1370.
- Stagno S., Reynolds D. W., Amos C. S.* et al. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegalovirus and Toxoplasma infections. — Pediatrics, 1977, 59: 669.
- Stagno S., Reynolds D. W., Huang E.* et al. Congenital cytomegalovirus infection: Occurrence in an immune population. — N. Engl. J. Med., 1977, 296: 1254.
- Yeager A. S., Grumet F. C., Hafleigh E. B.* et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. — J. Pediatr., 1981, 98: 281.

### Краснуха

Краснуха представляет собой типичную врожденную вирусную инфекцию. При заболевании беременной вирус может проникать через плаценту и инфицировать плод, что приводит либо к его внутриутробной гибели, либо к рождению ребенка с врожденной краснухой. Ребенок, зараженный во внутриутробном периоде, может быть носителем вируса. Использование живой аттенуированной вакцины приводит к снижению частоты врожденной краснухи.

**Патогенез и патологическая анатомия.** Виремия беременной приводит к проникновению вируса из крови через плаценту в организм плода. Дальнейший прогноз определяется гестационным возрастом плода ко времени заражения. В период до 8-й недели беременности (если беременная больна краснухой) инфекция развивается у 50—80% плодов. Если инфицирование беременной произошло во II триместре, заражается не более 10—20% плодов; в III триместре заражение плода происходит относительно редко.

При заражении на ранних стадиях развития клинические проявления инфекции у плода более выражены, болезнь протекает тяжело с множественным поражением органов. У детей впоследствии в течение длительного периода вирус может быть обнаружен в носоглотке, моче, спинномозговой жидкости, кале, глазах, костном мозге, лейкоцитах периферической крови.

К частым осложнениям относится некроз эндотелия сосудов, обуславливающий нарушение кровообращения в пораженных органах. Отмечается прямое цитолитическое действие вируса краснухи, в особенности в клетках миокарда и скелетных мышцах, в эпителии хрусталика и эпителиальных клетках внутреннего уха. Инфильтративные воспалительные изменения минимальны, что характерно и для многих других вирусных инфекций плода. Отмечается некротическое поражение клеток печени, образование гигантских клеток, застой желчи, фиброз, а также обструкция желчных протоков.

**Клинические проявления.** Врожденная краснуха может протекать в разных формах от субклинических до крайне тяжелых.

Дети, родившиеся от женщин с диагностированной или подозреваемой краснухой, нуждаются в постоянном наблюдении, так как при бессимптомном течении заболевания впоследствии в процесс могут быть вовлечены разные органы или выявляются дефекты развития. Частота разных проявлений клинически выраженной формы заболевания у новорожденных представлена на рис. 8-27. Частота тромбоцитопенической пурпуры относительно высока, так как одна из групп больных была отобрана на основании именно этого признака. Частота ее в большинстве серий исследований составляет 15—50%. Тромбоцитопения обычно купируется спонтанно в течение 1-го месяца жизни, однако нередко она выявляется у детей с тяжелыми формами заболевания и множественными поражениями органов, а также с врожденными аномалиями. Из 58 больных с пурпурой (1-я группа) 35% умерли в течение 1-го года жизни, в то время как общий уровень летальности, вычисленный для 271 больного в течение первых 18 мес жизни составляет 13%. Несмотря на то что тромбоцитопения может быть явно выражена, летальный исход редко бывает обусловлен геморрагическим синдромом.

При краснухе в период новорожденности у детей часто выявляют пороки сердца. Может развиваться и вирусная интерстициальная пневмония, характеризующаяся кашлем, тахипноэ и другими нарушениями дыхания. В некоторых случаях первоначально появляется синдром дыхательных расстройств. В одной серии наблюдений 6 из 7 больных с этим синдромом умерли в течение 1-го года жизни в результате поражения легких. Нередко дети рождаются с низкой массой тела по отношению к гестационному возрасту, что, видимо, обусловлено внутриутробной гипотрофией плода. Повреждение печени вирусом краснухи может сопровождаться развитием гепатита новорожденных, проявляющегося гепатомегалией, гипербилирубинемией с преи-

мущественным повышением уровня несвязанного билирубина и повышением активности щелочной фосфатазы и сывороточной трансаминазы. К наиболее характерным поражениям глаз относятся катаракта, которая, однако, в период новорожденности может еще не выявляться. Сетчатка также может быть вовлечена в патологический процесс. При этом в ней часто появляются обширные многочисленные очаги, отложения темного пигмента разной величины и локализации, а также ретинопатия по типу «соль с перцем», однако необратимых изменений не происходит. Костные поражения типичны и могут быть единственными проявлениями заболевания. При этом характерны небольшие линейные участки разрежения и уплотнения костной ткани, расположенные по оси длинных трубчатых костей в области метафиза. Структура кости обычно нормализуется к 2—3-му месяцу жизни. В отличие от поражения костной ткани при врожденном сифилисе, реакция надкостницы отсутствует.

Часто в процесс вовлекается ЦНС, появляются заторможенность, раздражительность, нарушается мышечный тонус и выбухают роднички. Могут быть судорожные припадки.

В спинномозговой жидкости, как правило, повышается уровень белка, но увеличение числа клеточных элементов встречается реже. Вирус краснухи выделяется обычно из спинномозговой жидкости. Однако на основании клинических проявлений или выделения вируса на 1-й неделе жизни нельзя строить прогноз возможных осложнений до возраста 1½ лет. У новорожденных с судорожными припадками и высоким уровнем белка в спинномозговой жидкости тяжелые изменения впоследствии выявляются чаще.

У большинства инфицированных детей в периоде новорожденности заболевание протекает бессимптомно. У 70% из них впоследствии появляются признаки врожденной краснухи. Из наиболее серьезных отдаленных последствий следует отметить снижение слуха (87% из 426 обследованных детей), врожденный порок сердца (46%), отставание психического развития (39%), катаракта или глаукома (34%). Иногда нарушение слуха у детей выявляли только в школьном возрасте, тогда как по результатам его проверки в раннем детском возрасте он не отличался от нормы. Потеря слуха может быть существенной и основной причиной нарушения речи и неуспеваемости в школе. Признаки заболевания сердца также проявляются значительно позднее 1-го месяца жизни. К важнейшим из них относятся (в порядке уменьшения частоты) незаращение артериального протока, стеноз легочной артерии, аномалии дуги аорты, незаращение межжелудочковой перегородки. Могут также отмечаться комбинированные пороки сердца. Отставание психического развития, как правило, довольно выражено. Отмечаются и функциональные мозговые нарушения, изменения психики (нарушения поведения и детский аутизм). К другим поздним осложнениям относятся сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы и прогрессирующий краснушный энцефалит.

**Диагностика.** Подозрение на заболевание ребенка краснухой может появиться при указании в анамнезе на заболевание ею беременной. Однако следует иметь в виду, что в  $1/2$ — $1/3$  случаев краснуха у беременных протекает бессимптомно. При подозрении на врожденную краснуху у ребенка диагноз должен быть подтвержден вирусологическими или серологическими методами исследования. Вирус высеивается из зева, мочи или спинномозговой жидкости. При поражении глаз он может быть выделен из отделяемого конъюнктивальной оболочки. В норме IgG-антитела против вируса краснухи поступают из организма беременной через плаценту и обнаруживаются затем у здорового новорожденного; их уровень постепенно снижается в течение 1-го года жизни до полного исчезновения. У ребенка с врожденной инфекцией, напротив, постоянно высок уровень IgG-антител. В незначительном проценте случаев, однако, титр антител против вируса краснухи может постепенно снижаться в течение первых нескольких лет жизни, по-видимому, вследствие утраты способности к иммунному ответу по отношению к вирусному антигену. У детей с врожденной краснухой может быть повышен общий уровень IgM, что свидетельствует о возможности внутриутробной инфекции. Окончательный диагноз возможен лишь при выявлении IgM-антител, специфичных для вируса краснухи.

**Лечение.** Специальных средств химиотерапии не существует. Сведения об иммунизации см. в соответствующих главах.

### Список литературы

- Alford C. A., Jr., Griffiths P. D. Rubella. — In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant/Eds J. S. Remington, J. O. Klein. — Philadelphia: W. B. Saunders, 19.
- Chess S., Ferrandez P., Korn S. Behavioral consequences of congenital rubella. — J. Pediatr., 1978, 93: 699.
- Cooper L. Z. Congenital rubella in the United States. — In: Infections of the Fetus and the Newborn Infant/Eds. S. Krugman, A. A. Gershon. — New York: A. R. Liss Inc., 1975.
- Desmond M. M., Fisher E. S., Vorderman A. L. et al. The longitudinal course of congenital rubella encephalitis in nonretarded children. — J. Pediatr., 1978, 93: 584.
- Hanshaw J. B., Dudgeon J. A., Marshall W. C. Viral Diseases of the Fetus and Newborn. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1985.
- Horstmann D. M. Rubella. — Clin. Obstet. Gynecol., 1982, 25: 585.
- Oresnelin W. A., Bart K. J., Hinman A. R. et al. The opportunity and obligation to eliminate rubella from the United States. — J.A.M.A., 1984, 251: 1988.
- Peckman C. S., Martin J. A. M., Marshall W. C. et al. Congenital rubella deafness: A preventable disease. — Lancet, 1979, 1: 258.

### Гепатит

Этиологический фактор при гепатите новорожденных часто не удается установить. Вирус гепатита А проникает через плаценту относительно редко. Вирус гепатита может проникать через плаценту, однако инфекция при этом либо не развивается, либо у новорожденного отмечаются незначительные изменения

в биохимических показателях функции печени. Чаще всего встречается гепатит В, которым ребенок может заражаться в перинатальном периоде и лечение при котором представляет значительные трудности. Другими этиологическими факторами гепатита новорожденных могут быть цитомегаловирус, вирус краснухи, энтеровирус, бледная спирохета и токсоплазма.

Заражение ребенка может произойти в разных условиях, а именно его мать может: 1) быть бессимптомным хроническим носителем  $HB_sAg$ ; 2) заболеть активным гепатитом В во время беременности; 3) страдать активным хроническим гепатитом. Частота передачи вируса через плаценту зависит от присутствия  $I$ -антигена ( $HB_I Ag$ ). К нему могут образоваться антитела, присутствие которых в крови беременной препятствует передаче инфекции через плаценту.

Прогноз для потомства при остром гепатите у беременной различен. Если беременная заболевает в I или II триместре, вероятность заболевания новорожденного невелика. Напротив, если гепатит у беременной развивается в III триместре, особенно незадолго до родов, риск заражения потомства составляет 25—76%. Несмотря на то что вирус гепатита может проникать через плаценту, обуславливая врожденную антигемию у большинства детей,  $HB_sAg$  в пуповинной крови не обнаруживается, а антигемия развивается к 6—12-й неделе жизни. Исходя из этого, можно предположить, что заражение происходит во время родов или вскоре после них. Послеродовое заражение может происходить и другими путями, о чем свидетельствует обнаружение  $HB_sAg$  в слюне, женском молоке, моче и кале.

**Клинические проявления.** При гепатите В у беременной обычно не отмечают пороков развития у детей, выкидыши, рождение мертвых детей или внутриутробную задержку развития плода. Однако он может быть причиной недоношенности, особенно если развивается в III триместре беременности. У детей, родившихся от женщин, больных гепатитом В, могут быть: 1) стойкие положительные реакции на  $HB_sAg$  с бессимптомным течением, но с лабораторными признаками хронического поражения печени; 2) положительные реакции на  $HB_sAg$  с бессимптомным течением или развитием легкой формы гепатита с последующим выздоровлением и прекращением антигемии; 3) положительные реакции на  $HB_sAg$  на фоне выраженного острого гепатита, характеризующегося некрозом печени и заканчивающегося летально; 4) отсутствие заболевания. Значительная вариабельность в показателях и разнообразие временных параметров антигемии объясняется различиями в сроке беременности, в котором происходит заражение, путях передачи инфекции и величине инфицирующей дозы возбудителя.

У детей, зараженных вирусом гепатита, зачастую не развивается клинически выраженное заболевание, и они становятся бессимптомными носителями инфекции, т. е.  $HB_sAg$ -положительными. При этом у них отмечают стойкое повышение актив-

ности трансаминазы, обычно без клинических проявлений заболевания печени. При биопсии тем не менее выявляются признаки персистирующего гепатита с прогрессирующим течением. Данные, полученные при более длительных наблюдениях за такими детьми, пока отсутствуют.

У небольшого числа детей, родившихся от женщин-носителей вируса или страдающих острым гепатитом, положительные реакции на  $HV_3Ag$  могут появиться в любое время в течение 1-го года жизни. Гепатит у них протекает либо бессимптомно, либо легко. Затем антигенемия исчезает и наступает выздоровление. Несмотря на то что в большинстве случаев гепатит в период новорожденности и в раннем детском возрасте протекает доброкачественно, в некоторых случаях может развиваться тяжелый острый процесс с массивным некрозом печени и летальным исходом. Он может быть обусловлен осложнениями при переливании крови в период новорожденности или развиться у детей, родившихся от женщин-носителей. Описано несколько случаев повторного заболевания гепатитом В с летальным исходом у детей, родившихся от женщин-носителей, у которых ребенок от предыдущей беременности умер от того же заболевания.

**Профилактику и лечение** см. далее.

#### Список литературы

- Centers for Disease Control Postexposure prophylaxis of hepatitis B.* — MMWR—35: 285, 1984.
- Crumptaker C. S.* Hepatitis. — In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant/2nd ed.* — Philadelphia: W. B. Saunders, 1983.
- Okada K., Kamiyama I., Inomata M.* et al. e-Antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294: 746.
- Stevens C. E.* Viral hepatitis in pregnancy: The Obstetrician's role. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1982, 25: 577.
- Stevens C. E., Toy P. T., Tong M. J.* Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: Prevention by passive-active immunization. — *J.A.M.A.*, 1985, 253: 1740.
- Tong M. J., Thursby M., Rakela J.* et al. Studies on the maternal — infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. — *Gastroenterology*, 1981, 80: 999.
- Vyas G. N., Blum H. E.* Hepatitis B virus infection. Current concepts of chronicity and immunity. — *West J. Med.*, 1984, 140: 754.

#### Простой герпес

Вирус простого герпеса может вызывать у новорожденных тяжелое системное заболевание, характеризующееся значительными осложнениями и высокой вероятностью летального исхода. В 75% случаев заражение происходит в родовом канале и, как правило, вирусом типа II. Поскольку у 70% беременных клинические признаки генитальной инфекции не были выявлены (хотя дети были инфицированы), операция кесарева

сечения не может рассматриваться как способ предотвращения заражения новорожденного. В остальных 25% случаев происходит инфицирование вирусом герпеса типа I, который передается со слизистой оболочки полости рта и наружных половых органов женщины, полости рта мужчины или других членов семьи ребенка, а также других инфицированных детей. Иногда вирус простого герпеса проникает через плацентарный барьер, что приводит к врожденным порокам развития у плода.

Возможность инфицирования ребенка во время естественных родов от женщины с первичным вирусным заболеванием наружных половых органов составляет 50%, в то время как дети, родившиеся от женщины с рецидивирующей инфекцией, заражаются вирусом простого герпеса в 4% случаев или менее.

**Клинические проявления.** Вирус простого герпеса у новорожденных может вызывать разные клинические проявления, начиная от местного поражения кожи, глаз или слизистой оболочки полости рта и кончая системными множественными поражениями внутренних органов. Однако в отсутствие клинических признаков и симптомов вирус редко определяется лабораторным путем. В половине случаев встречается диссеминированная форма, при которой в процесс вовлекаются печень и надпочечники и которая напоминает бактериальный сепсис. Приблизительно у 60% детей страдает ЦНС, что может привести к быстрой смерти до проявления неврологической симптоматики. Обычно заболевание начинается на 1-й неделе жизни, но иногда инфекция проявляется уже при рождении или на 3-й неделе жизни. Первичные признаки обычно неспецифичны и включают в себя лихорадочное состояние, заторможенность, отказ от сосания, раздражительность и рвоту. Часто развиваются судороги, желтуха, апноэ, цианоз, нарушение дыхания и гепатоспленомегалия. К клиническим признакам поражения ЦНС относятся раздражительность, выбухание родничков, очаговые или генерализованные судорожные припадки, вялый или спастический паралич, опистотонус, децеребрационная ригидность и кома. В отсутствие видимых поражений на коже, слизистой оболочке полости рта или глаз поражение ЦНС наступает достаточно редко, хотя описаны отдельные случаи развития простого герпеса с прогрессирующим течением. У новорожденных с диссеминированной формой и множественными поражениями внутренних органов, а также у детей с поражением нервной системы прогноз неблагоприятный с высоким уровнем летальности или тяжелыми осложнениями. Часто резко ухудшается состояние, выражены неврологические осложнения, и заболевание быстро заканчивается смертью.

Чаще всего вирус простого герпеса повреждает кожные покровы, в 80% случаев при этом появляются везикулярная сыпь, конъюнктивит или изъязвления в полости рта. Необходимо иметь в виду, что у 75% новорожденных с такими клиническими проявлениями болезнь прогрессирует, в процесс вовлекается ЦНС

или она переходит в диссеминированную форму. Из-за опасности перерастания локализованной формы инфекции в генерализованную всем новорожденным с вирусом простого герпеса показана системная противовирусная химиотерапия независимо от степени распространения инфекции и времени ее выявления.

**Диагностика.** К наиболее эффективным методам диагностики простого герпеса относится выделение вируса из культуры тканей. Наиболее надежным субстратом для посева служит содержимое пузырьков на коже, однако вирус высеивается и из культур мазков слизистой оболочки полости рта или с конъюнктивы, СМЖ, лейкоцитарной пленки и биоптатов тканей. Чувствительность культуры ткани к вирусу обнаруживают в 50% случаев на 1-й день и в 80% случаев в течение 2 дней. Время, необходимое для диагностики, уменьшается по мере разработки методов выявления антигенов.

**Профилактика и лечение.** Если у беременной к моменту родов установлена инфекция половых путей, ей показано кесарево сечение. Риск инфицирования новорожденного заметно снижается, если операцию производят до разрыва оболочки плодного пузыря или не позднее чем через 4 ч после их разрыва. У беременных с рецидивирующей герпесной инфекцией, которым в последние стадии беременности периодически проводили анализы на выявление вируса, родоразрешение можно проводить через родовые пути, при условии, если результаты последнего анализа были отрицательны и непосредственно перед родами проявления герпеса или клинические признаки заболевания отсутствовали. Детей, родившихся от женщины с герпесом половых путей, следует изолировать и обследовать.

Внутривенное введение аденина арабинозида (видарабин, ара-А) в дозе 15—30 мг/(кг·сут) в течение 12 ч способствует снижению детской смертности с 62 до 35% и повышает процент выживаемости с 19 до 43. В настоящее время проводится сравнительное изучение эффективности ара-А и ацикловира.

## Список литературы

- Corey L., Adams H. G., Brown Z. A. Genital herpes simplex virus infections: Clinical manifestations, course, and complications. — *Ann. Intern. Med.*, 1983, 98: 958.
- Corey L., Holmes K. K. Genital herpes simplex virus infections: Current concepts in diagnosis, therapy, and prevention. — *Ann. Intern. Med.*, 1983, 98: 973.
- Grossman J. H., Wallen W. C., Sever J. L. Management of genital herpes simplex virus infection during pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1981, 58: 1.
- Nahmias A. J., Keyserling H. L., Kerrick G. M. Herpes simplex. — In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant/Eds. J. S. Remington, J. O. Klein.* — 2nd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1983.
- Overhall J. C., Jr. International Symposium on Medical Virology. — Philadelphia: Franklin Institute Press, 1985.
- Sullivan-Bolyai J., Hull H. F., Wilson C. et al. Neonatal herpes simplex virus infection in King County, Washington. — *J.A.M.A.*, 1983, 250: 3059.
- Whitley R. J., Nahmias A. J., Visintine A. M. et al. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. — *Pediatrics*, 1980, 66: 489.

## Энтеровирусная инфекция

Энтеровирус может вызывать разнообразные клинические проявления как у новорожденных, так и их матерей. Врожденная инфекция встречается редко и объясняется переносом вируса к плоду через плаценту. Намного чаще заражение ребенка происходит во время родов или в течение неонатального периода. Механизм послеродовой передачи инфекции тот же, что и у детей старшей возрастной группы и взрослых. Инфицированных детей следует изолировать и тщательно выполняют мероприятия по предотвращению распространения инфекции.

Случаи гибели плода, обусловленной вирусом Коксаки или ЕСНО-вирусом, не доказаны, врожденные аномалии развития, обусловленные вирусом полиомиелита или ЕСНО-вирусом, не описаны. Но есть данные о возможной связи вируса Коксаки у беременной с нарушением функции сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой систем у новорожденного.

## Список литературы

- Cherry J. D.* Enteroviruses. — In: *Infections Diseases of the fetus and Newborn Infant*/Eds. J. S. Remington, J. O. Klein. — 2nd ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1983.
- Dagan R., Jenista J. A., Menegus M. A.* Clinical, epidemiological, and laboratory aspects of enterovirus infection in young infants. — Philadelphia: Franklin Institute Press, 1985.

## Ветряная оспа и опоясывающий лишай

Заражение герпес-вирусом может происходить во внутриутробном периоде или непосредственно после родов как от роженицы, так и после контакта с другими новорожденными или медицинским персоналом. При циркуляции вируса в крови беременной плод в большинстве случаев не погибает, хотя иногда беременность заканчивается выкидышем или рождением мертвого ребенка. Он может вызвать поражение плаценты и внутренних органов плода. У небольшого числа детей, родившихся от женщин, зараженных вирусом ветряной оспы в течение первых 15 нед беременности, отмечались врожденные аномалии, например низкая масса тела при рождении, гипоплазия конечностей или пальцев, рубцы на коже, поражение коры головного мозга, отставание роста и развития двигательных функций, аномалии развития глаз, повышенная восприимчивость к инфекции.

**Клинические проявления.** Вирус ветряной оспы может передаваться внутриутробно, если беременная заболевает не более чем за 21 день до родов. Новорожденный заболевает при этом примерно в 25% случаев; заболевание может принять серьезный

характер с уровнем смертности 25—30% в том случае, если оно началось на 5—10-й день жизни. Это соответствует сроку заболеваемости беременной в течение 5 дней до родов. Если клинические признаки ветряной оспы выявляются у ребенка уже при рождении или появляются в течение первых 4 дней жизни, то заболевание обычно принимает благоприятное течение. Такое уменьшение тяжести заболевания, видимо, связано со сроком инфицирования плода и передачей антител от матери. Ветряная оспа может также передаваться после родов, однако внутрибольничные вспышки инфекции бывают редко и течение заболевания в таких случаях достаточно легкое. В организме большинства новорожденных, инфицированных после родов, по-видимому, циркулируют материнские антитела против вируса. Диагноз устанавливается на основании характерной везикулярной сыпи, сходной с сыпью у детей более старшего возраста, а также данных анамнеза. Проводится дифференциальная диагностика с диссеминированной формой простого герпеса, импетиго, контактным дерматитом и синдромом рука — стопа — рот.

В редких случаях клинические признаки заболевания выявляются у детей, у которых не определяется герпес-вирус. По крайней мере у одного из детей с опоясывающим лишаем был выделен вирус простого герпеса; это свидетельствует о том, что диагноз в каждом случае следует ставить с осторожностью и только после проведения вирусологического исследования.

Иммуноглобулин против опоясывающего лишая и препарат сывороточных иммуноглобулинов, введенный в течение инкубационного периода, могут купировать или предотвратить развитие ветряной оспы или опоясывающего лишая. Детям, родившимся от женщин с диагностированной инфекцией, немедленно вводят иммуноглобулин против опоясывающего лишая или, если он отсутствует, 0,6—1,2 мл/кг обычного сывороточного иммуноглобулина. При выявлении вируса как у роженицы, так и у новорожденного их следует изолировать для предотвращения дальнейшего распространения инфекции. При серьезной герпесной инфекции новорожденного можно использовать аденина арабинозид (видарабин, ара-А) или ацикловир.

*Джеймс С. Оверолл (James C. Overall, Jr.)*

### Список литературы

- Brunell P. A.* Fetal and neonatal varicella-zoster infections. — *Semin. Perinatol.*, 1983, 7: 47.
- Hanshaw J. B., Dudgeon J. A., Marshall W. C.* Viral Diseases of the Fetus and Newborn. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1985.
- Siegel M., Fuerst H. T., Peress N. S.* Comparative fetal mortality in maternal virus diseases. A prospective study on rubella, measles, mumps, chickenpox and hepatitis. — *N. Engl. J. Med.*, 1966, 274: 768.
- Young N. A., Gershon A. A.* Chickenpox, measles, and mumps. — In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant/Eds. J. S. Remington, J. O. Klein.* — 2nd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1983.



- вторичная 132  
 — I типа 132  
 — II типа 132  
 Гипертензия легочная первичная 416  
 — хроническая 330  
 Гипертермия новорожденных 463  
 — — — тяжелая форма 463  
 Гипертиреоз 330, 471  
 Гиперфенилаланинемия преходящая 101  
 — постоянная 101  
 Гиперхолестеринемия полигенная 253  
 — семейная 251  
 — — — диагноз 252  
 — — — клиника 251  
 — — — форма гомозиготная 253  
 Гипоальфалипопротеинемия 258  
 Гипогликемия 355  
 — новорожденных 474, 476  
 — — — асимптоматика транзиторная неонатальная 478  
 — — — идиопатическая симптоматическая неонатальная 477  
 — — — и макроглоссия 479  
 — — — клиника 477  
 — — — лечение 478  
 — — — прогноз 479  
 Гипокальциемия 465  
 Гипоксия внутриутробная 390, 394  
 — в родах 391  
 — ишемия 389  
 — перинатальная 394  
 — постнатальная 390  
 Гипомагниемия 465  
 — лечение 466  
 Гипопаратиреоз 472  
 Гипоплазия нижней челюсти 393  
 Гипопротеинемия идиопатическая 465  
 Гипотиреоз врожденный 471  
 Гипотрофия внутриутробная 369  
 Гипофосфатазия 270  
 Гистидин 148  
 — дипептиды 149  
 Гистидинемия 147  
 Гистидинурия 149  
 Глицин 129  
 Глицинемия-3-метилкротониловая 124  
 Глицинурия 132  
 Гликогексисинтетазы дефицит 186  
 Гликогена болезни накопления 184  
 Гликогенез печеночный 197  
 Гликоглицинурия 132  
 Глутаминовая кислота 135  
 Глутатионемия 136  
 Глутатионсинтетазы дефицит 136  
 Глюкозогалактозная мальабсорбция 159  
 Глюкозо-6-фосфатазы дефицит 179, 186  
 Головного мозга отек 383  
 Гомокарнозиноз 150  
 Гомоцистенемия 109  
 — I типа классическая 109  
 — — — — — лечение 109, 111  
 — II типа 111  
 — III типа 111  
 Гомоцистенурия 109  
 Гонабленноррея 503  
 Гоше болезнь 228, 229  
 Гранулема пуповины 461  
 Грыжа диафрагмальная 393  
 — врожденная 424  
 — пупочная 462  
 — — — лечение 462
- Возраст гестационного послеродовая оценка 349  
 Вольмана болезнь 237  
 Вскармливание грудное 316
- Галактозы нарушение метаболизма 163  
 Галактоземия 163  
 — уридилтрансферазы дефицит 163  
 Галактокиназы дефицит 163  
 Ганглиозидоз 219  
 — генерализованный 213  
 Гаптоглобина дефицит 268  
 Гама пигментов нарушение метаболизма 280  
 Гематурия бессимптомная 132  
 Гематома позадиплацентарная 456  
 Гемодитическая болезнь новорожденных 445, 454  
 — — — обусловленная несовместимостью по резус-фактору 445  
 — — — — — диагностика родовая 448  
 — — — — — послеродовая 449  
 — — — — — клиника 446  
 — — — — — лечение 449, 450  
 — — — — — осложнения 449  
 — — — — — профилактика резус-сенситизации 453  
 — — — обусловленная несовместимостью по А- и В-антигенам 454  
 — — — — — диагностика 454  
 — — — — — клиника 454  
 — — — — — лечение 455  
 Гемотрансфузия замещающая 4  
 Гемохроматоз 295  
 Ген мутантный единственный 11  
 Генетическая (ое) гетерогенность 21  
 — Г-принципы 69  
 — консультирование 64  
 — — — при возможности поставить правильный диагноз 73  
 Гепарансульфатазия 211  
 — гелатин 516  
 — — — клиника 516  
 — — — новорожденных 436  
 Гепатомегалия 194  
 Героина употребление беременной 467  
 Герпес простой 518  
 — — — диагностика 519  
 — — — клиника 518  
 — — — лечение 519  
 Гиалиновых мембран болезнь 354, 400, 408, 412  
 Гидридикурия 117  
 Гидроксинуринозурия 116  
 Гидроксилезинемия 154  
 Гидроксипролинемия 134  
 Гиперальфалипопротеинемия семейная 254  
 Гипераммониемия 138  
 — — — — — диагноз 140  
 — — — — — длительная терапия 142  
 — — — — — клиника 140  
 — — — — — новорожденных преходящая 145  
 Гиперамгнийемия 145  
 Гипербилирубинемия патологическая 435  
 — семейная негемолитическая 431  
 — — — — — преходящая новорожденных 436  
 — — — — — у новорожденных 429  
 — — — — — дифференциальная диагностика 431  
 — — — — — клиника 430  
 Гипергликемия 355  
 Гиперглициридемия семейная 454  
 Гиперглицинемия некетотическая 130  
 — — — — — лабораторные данные 131  
 Гиперлибазикаминоацидурия 154  
 Гиперлизинемия 151  
 — — — — — периодическая с гипераммониемией 152  
 Гиперлипидемия вторичная 258  
 — — — — — комбинированная семейная 256  
 Гипермагниемия 112, 466  
 Тилероксалурия 132
- Давление артериальное 309  
 Двигательная активность повышенная 376  
 Делции 49  
 Дерматит экфолиативный новорожденных 508  
 Дерматоглифика 35  
 Деструкция 85  
 Дети в постнеонатальном периоде 96  
 — женщин, больных диабетом 472

- клиника 473
- лечение 475
- прогноз 475
- родившиеся с большой массой тела 372
- Дефекты генетические первичные 261
- развития изолированные 83
- Дефицит разветвленной активности 193
- Деформации 84
- Диабет сахарный 472
- беременных 330
- Диагностика дородовая 331
- используемые методы 74
- пренатальная 198
- Диализ перитонеальный 141
- Диарея 377
- новорожденных 502
- Дигидропиолдгидрогеназы дефицит 181
- Дигидропиолтрансацетилазы дефицит 180
- Дисбеталипопротеинемия семейная 257
- диагноз 257
- Дисморфология 82
- Дисплазия бронхолегочная 411, 420
- Дистресс — синдром плода 338
- — дыхательный 398
- — идиопатический респираторный 400
- Доплера эффект 309
- Дыхание легочное переход 399
- нарушения 392, 397
- повторная остановка 355
- расстройства периферические 392
- самостоятельного поддержание 393
- Чайна—Стокса 308
- Дыхательная недостаточность 392
- Желудочно-кишечный тракт, нарушение функции 423
- — рвота 423
- Желтуха 377
- новорожденных 429
- — грудное вскармливание 436
- — диагностические признаки 433
- физиологическая 432
- ядерная 256, 437
- клиника 437
- лечение 439
- прогноз 438
- Желчи синдром сгущения 453
- Желчного протока незарращение 461
- Женщины с каристипом 47, 61
- Живота прямых мышц расхождение 309
- увеличение размера 377
- Жидкость амниотическая 74, 333
- — лецитина содержание 333
- Заболевания, связанные со стрептококком группы В 505
- — — диагностика 506
- — — клиника 506
- — — лечение 507
- системные 397
- Запоры 423
- Изоплейция 117
- Изменения биохимические 71
- Илеус мекониевый при кистофиброзе 426
- Иммуноглицинурия семейная 135
- Иммунные болезни 330
- Инверсии 33
- Индиканурия 117
- Индолякроилглицинурия 117
- Инклюзивная болезнь 510
- Интубация трахеи 408
- Инфекции, вызванные стафилококком 508
- — — клиника 508
- — — лечение 509
- — — профилактика 509
- новорожденных 480
- внутрибольничные 488
- диагностика 483
- клиника 483
- общие сведения 480
- — факторы риска 481
- — частота 481
- — пуповины 462
- — лечение 462
- Карбамилфосфатсинтазы дефицит 142
- Карбоксилаз множественный дефект 123
- Кариотип 46,XX — при женском фенотипе 62
- — — мужском фенотипе 62
- — — аномальный 29
- — — нормальный 26
- — — хромосомный половой атипичный 62
- Кариотипирование 26
- Карликовость гипофизарная 471
- Карнитина метаболизм 274
- — синдром дефицита 182
- Карнозины сывороточной дефицит 149
- Катетера введение в пупочную артерию 409
- Кератансульфатурия 211
- Кетотилазы дефицит 130
- Кефалогематома 379
- Киназы 3,5-АМФ-зависимой циклической дефицит 196
- фосфорилазы печеночной дефицит 196
- Кинурениназы дефекты 116
- Кинуренинурия 116
- Кислот жирных нарушение распада 274
- Киста легкого 422
- мочевого хода 461
- Кистофиброз 426
- Кишечника тонкого непроходимость 424
- Клетки амниотической жидкости 74
- Кожные заболевания 460
- — — покрасы, бледность 304, 375
- Коллаген гидроксизидефицитный 155
- — — метаболизм 273
- — — конечности неподвижность 378
- Конъюнктивит 503
- — — гоноккокковый 503
- — — диагностика 503
- — — клиника 503
- — — лечение 503
- — — профилактика 504
- Кормление, отказ 376
- Корь 330
- Костей черепа переломы 380
- Краннотабес 306
- Краснуха 330, 512
- — — диагностика 515
- — — клиника 515
- — — лечение 515
- Кретинизм 471
- Кровь 442
- — — групп субстанции 199
- — — давление в аорте 407
- — — диссеминированное внутрисосудистое свертывание 458
- — — коагуляции врожденные нарушения 457
- Кровоизлияния в легкие 422
- — — внутрижелудочковые 354
- — — внутричерепные 380, 394
- — — — — диагностика 381
- — — — — клиника 381
- — — — — лечение 383
- — — — — прогноз 382
- — — — — профилактика 383
- — — под конъюнктиву 379
- Кровообращение персистирующее фетальное 416
- Кровотечение из пупка 461
- — — трансплацентарное 443
- Ксантинурия 265
- Ксилолодегидрогеназы дефицит 199
- Кумбса проба 448
- Лайма болезнь 330
- Лактатацидоз врожденный идиопатический 183

- Лактатдегидрогеназы мышечного типа дефицит 178  
 Лактозы непереносимость врожденная 159  
 — семейная 158  
 — с поздним началом 159  
 Легких незрелость 420  
 — кисты 422  
 — ускороенное созревание 335  
 — хроническая недостаточность у недоношенных 421  
 Лейкодистрофия метахроматическая 232  
 — диагноз 233  
 — клиника 233  
 — лечение 234  
 Лекарственные препараты, неблагоприятно воздействующие на плод 332  
 Лецитинхолестеринацилтрансферазы дефицит 260  
 Лизин 151  
 Лизинурия 154  
 Лизосомной кислотой  $\alpha$ -глюкозидазы дефицит 188  
 Лимфадема врожденная 465  
 Липидов нарушение метаболизма 216  
 — экзогенных транспорт 245  
 Липидозы 216  
 Липопротеинов нарушение метаболизма 244  
 — транспорта 244  
 Листериоза возбудителя 330  
 Лихорадка дегидратационная 463  
 — состояние 376  
 Лишай опоясывающий 330, 521  
 — клиника 521  
 L-глицериновая кислота 133  
 Люфта болезнь 276  
 Мак—Ардла синдром 193  
 Макроглоссия и гипогликемия 479  
 Маловодие 318  
 Малярия 330  
 $\alpha$ -Маннозидазы кислотой дефицит 199  
 Маннозидоз 199, 213  
 Мастит у новорожденных 460  
 Мегаколон врожденный 426  
 Меконий 311  
 — аспирация 415  
 — лечение 416  
 — пробки 427  
 Меланоз пустулярный 305  
 Менингит 490  
 Метаболизма аминокислот нарушение 97  
 Метадон, употребление беременной 468  
 Метгемоглобинемии наследственные 298  
 Метионин 109  
 Милроя болезнь 465  
 Миоаденилатдезаминазы дефицит 276  
 Миоглобин 271  
 Миопатии митохондриальные 277  
 Многоводие 318  
 Мозга головного прогрессирующее поражение 195  
 Молибденового кофактора дефицит 271  
 Моносомия аутосомная 46  
 Мочевины цикл 138  
 Мочевой кислоты уровень 132  
 Мочевой протока незарращение 461  
 Мочевых путей болезни 459  
 — инфекции 500  
 — — диагностика 501  
 — — клиника 500  
 — — лечение 501  
 — — прогноз 501  
 Мужчины с карнитипом ХУУ 62  
 Муколипидоз 216, 241  
 Мукополисахаридов нарушение обмена 202  
 Мукополисахаридоз, дифференциальная диагностика 213  
 Надпочечники, гипоплазия врожденная 472  
 — кровоизлияния 388, 472  
 Наркоз 393  
 Наркомания 467  
 Наследование по Х-сплепленному типу 16  
 Натрия бензоат 142  
 N-ацетилглутаматсинтетазы дефицит 142  
 Незарращение артериального протока 354  
 Незидиобластоз 478  
 Некролиз подкожно-жировой ткани 379  
 — токсический эпидермальный 508  
 Неонатология, анамнез 302  
 Непроходимость тонкого кишечника 424  
 Нерва диафрагмального паралич 386  
 — — — диагноз 386  
 — — — лечение 386  
 — лицевого паралич 367  
 — периферических повреждение 385  
 Нефрокальциноз 132  
 Нимана—Лика болезнь 230  
 Нитрата серебра раствор 314  
 Новорожденные 298, 302  
 — дыхания характеристика 399  
 — заболевания 375  
 — из группы высокого риска 340  
 — недоношенные, вскармливание 350  
 — — — первое кормление 360  
 — — — питание добавочное внутривенное 360  
 — — — потребность в жидкости 364  
 — — — профилактика инфекций 367  
 — — — уход 357, 371  
 — обследование клиническое 302, 304, 309, 311  
 — переносенные 371  
 — клиника 371  
 — лечение 372  
 — прогноз 372  
 — профилактика инфекций кожных покровов 313  
 — — пуповины 313  
 — транспортировка 373  
 — уход 311  
 Обмена веществ нарушения 463  
 — — — врожденные 91  
 Оксалоз 132  
 Окситоциновая проба 325  
 Омфалоцеле 341  
 — врожденное 461  
 Опоясывающий лишай 330, 351  
 Опухоли пуповины 461  
 Орнитин 146  
 — транскарбамилазы дефицит 143  
 — — — диагноз 143  
 — — клиника 143  
 Остеомиелит 498  
 Остеопения недоношенных новорожденных 465  
 Отек общий 464  
 Отит острый 505  
 Офтальмия гонококковая 503  
 Паралич плечевого сплетения 385  
 — Эрба—Дюпена 385  
 — — — лечение 386  
 — — — прогноз 386  
 Паркинсонизм 109  
 Паротит эпидемический 330  
 Пентозурия доброкачественная эссенциальная 199  
 Перелом ключицы 388  
 — конечностей 388  
 — костей носа 389  
 — — черепа 380  
 Период неонатальный 94  
 Перитонит мекониевый 427  
 Петехии 379  
 Пиелоростеноз 424  
 Пинеколатемия 153  
 Пируваткарбоксилазы дефицит 180  
 Пируваткарбоксилазы дефицит 181  
 Питание парентеральное полное 365  
 Плазмы ферментов дефекты 269  
 Плаценты анастомозы сосудов 344

- недостаточность 371
- отек 341
- Плейотропизм 22
- Плетора новорожденных 455
  - — лечение 456
- Плод 298, 323
  - акардия 344
  - заболеваний выявление 331
  - — лечение 337
  - — профилактика 337
  - незрелость 347
  - патологическое состояние 324
  - рост 324
  - созревание 324
- Пневмомедиастинум 418
- Пневмония 496
  - аспирационная 414
  - врожденная 496
  - интерстициальная фиброзирующая 420
  - клиника 497
  - лечение 498
- Пневмоперикардиум 419
- Пневмоперитонеум 420
  - лечение 420
- Пневмоторакс 417
  - напряженный 418
  - — клиника 418
- Позвоночника травма 384
- Подпагара 262
- Поджелудочной железы недостаточность 272
- Полиомиелита вирусы 330
- Полицитемия 455
- Пороки развития врожденные 65, 354
  - — — клиническая оценка 68
  - — — механизмы 67
  - — — секвенциальные 86
- Порфирии 280
  - диагноз 285
  - лечение 285
  - приобретенная печеночная 291
- Порфиринов эффект фотосенсибилизирующий 285
- Почек заболевания 330
- Почечной (ая) вены тромбоз 459
  - колика 132
  - недостаточность 132
- Пролитазы синдром дефицита 135
- Пролия 134
- Проливемия 134
- Псевдохолинэстераза 269
- Пууповины болезни 460
  - задержка отпадения 460
  - укорочение 341
- Пуупочный канатик 460
- Пуупинов нарушение метаболизма 261
- Пуупура тромбцитопеническая новорожденных 459
- Пуера—Робена синдром 393
- 5-оксипролиназы дефицит 136
- Радиация 81
- Радиография 75
- Развития врожденные аномалии 378
- Рвота 377
- Реанимации методы 392
- Рентгенографическое исследование 336
- Роговицы дистрофия пятнистая 272
- Родов преждевременных определяющие факторы 348
- Роста отставание 197
- Ротация патологическая 424
- Саркозинемия 131
- Сахарозы-изомальтозы дефицит 158
- Светолечение 441
- Секреторная субстанция 75
- Селсис новорожденных 490
  - — диагностика 491
  - — дозы антибиотика 493
  - — клиника 491
- — лечение 492
- — прогноз 495
- — профилактика 495
- Сердечного ритма регистрация 325
- Серин 133
- Серотонина дефицит 114
- Сетчатой колцевой атрофия 146
- Синдром арлекина 304
  - Беквита 479
  - бронзового ребенка 441
  - Вильсона—Микити 420
- гипорритинемии — гипераммониемии — гомоциструллинемии 146
- гипотрофии левых отделов толстой кишки 475
- Гунтера 207
- — диагноз 203
- — тип А 208
- — — В 208
- Гурлера 203
- — диагноз 206
- — клиника 204
- — рентгенологические изменения 205
- — этиология 203
- Гурлера—Шейе 207
- — диагноз 207
- — клиника 207
- рентгенологические данные 207
- — этиология 207
- Дауна 36
- дефицита парнитина 182
- — пролидазы 135
- желчи гущения 453
- заглоченной крови 458
- китайского ресторана 138
- Клайнфелтера 60
- Книста 215
- Криглера—Найяра 431
- курчавых волос Менкеса 271
- Леша—Найхана 263
- Марото—Лами 211
- — диагноз 212
- — клиника 212
- множественных пороков развития 87
- Моркио 210
- — диагноз 211
- — клиника 210
- — рентгенологические изменения 210
- нарушения дыхания 392
- поломок хромосом 63
- Пуера—Робена 393
- разрывов хромосом 53
- Ричнера—Хангарта 104
- Санфилиппо 209
- — диагноз 209
- — клиника 209
- Тернера 56 465
- трисомии 21, 36
- — 13, 43
- — 18, 42
- — 22, 44
- фетальной трансфузии 345
- Шейя 206
- — диагноз 207
- — клиника 206
- — рентгенологические изменения 207
- Синдохфа болезнь 223
- Сифилиса возбудители 330
- Склерема 465
- Смертность антенатальная 299
- неонатальная, уровень 298
- перинатальная 298
- Спленного мозга травма 384
- Сплинномозговой жидкости посев 494
- Ссадины мягких тканей 379
- Стафилококк золотистый 488
  - инфекции 508
  - — клиника 508
  - — лечение 509
  - — профилактика 509
- Стоматит кандидозный 424

- Ступор 376  
 Судороги 375  
 Сульфатазы дефицит множественный 213  
 Сульфитоксидазы дефицит 113  
 Суперфекундация 343  
 Суперфетация 344  
 Сфероцитоз 444  
 Тауринурия 114  
 Тахикардия плода 327  
 Терапии интенсивной методы 392  
 Тестовые методы 160, 325  
 Тетания 465  
 Тиоурацила употребление беременной 471  
 Тирозин 102  
 Тирозинемия гепаторенальная 102  
 — клиника 104  
 — лабораторные данные 104  
 — лечение 104  
 — глазокожная 104  
 — новорожденных переходящая 105  
 Тирозиноз 102  
 Токсикоз беременных 330  
 Токсоплазмоз 330  
 Травма внутренних органов 387  
 — — — надпочечников 388  
 — — — печени 387  
 — — — селезенки 389  
 — внутричерепная 394  
 — родовая 378  
 — спинного мозга 384  
 — черепно-мозговая 379  
 Транслокации 32, 47  
 — обуславливающие синдром Дауна 39  
 — реципрокные 32  
 — Робертсоновская 32  
 Трансферрина отсутствие 269  
 Трансфузии фетальной синдром 345  
 Трахеи интубация 408  
 Треонин 133  
 Треонинемия 133  
 Триметиламинурия 131  
 Триптофан 114  
 Триптофанемия 116  
 Тромбоз воротной вены 453  
 Туберкулез 330  
 Углеводов нарушение метаболизма в кишечнике 157  
 — — — связанное с лактатацидозом 178  
 — — — обмена, диагностические методы исследования 200  
 — — — в тканях 160  
 — — — лечение 201  
 Ультразвуковая диагностика 75, 336  
 Умственная отсталость 131  
 Уридилдифосфогалактозо-4-эпимеразы дефицит 176  
 Уха среднего воспаление 505  
 Фабри болезнь 226  
 Факторы окружающей среды 21  
 — пренатальные в развитии заболеваний у детей 9  
 — тератогенности 76  
 Фарбера болезнь 236  
 Фенилаланин 97  
 Фенилкетонурия 330  
 — вследствие дефицита кофактора тетрагидробисоптерина 99  
 — — — — — диагноз 100  
 — — — — — клиника 100  
 — — — — — лечение 100  
 — классическая 97  
 — — — — — диагноз 98  
 — — — — — клиника 97  
 — — — — — лечение 99  
 Фенобарбитал 383, 441  
 Фетогенеза период 323  
 Фетоскопия 75  
 Ферментов дефицит, ответственных за расщепление гликогена 192  
 — — — у больных с БНГ 198  
 Фиброплазия ретролентальная 355  
 Фолиевой кислоты метаболизм 148  
 Фосфатазы кислой дефицит 278  
 — пируватдегидрогеназы дефицит 182  
 — щелочной повышение уровня 270  
 Фосфоглицератуазы мышечный дефицит 178  
 Фосфорилазы дефицит мышечной 193  
 — — — печеночной 194  
 Фосфофруктозы дефицит 195  
 Фруктоза, непереносимость наследственная 177  
 — проведение теста на толерантность 177  
 Фруктозо-1,6-дифосфатазы дефицит 179  
 Фруктозурия доброкачественная 176  
 Фруктокиназы дефицит 176  
 Фукозидоз 199, 224  
 Халазия 424  
 Хартнула болезнь 114  
 Хоан атрезия 393  
 Хоксинсурия 106  
 Холестерина обратный транспорт 247  
 — эфиров накопление 237  
 Холинэстераза истинная 278  
 Холода воздействие на новорожденного 464  
 Хориангиомы 341  
 Хроматин половой 54  
 Хромосомы, аномалии 23  
 — кольцевые 33  
 — методы исследования 25  
 — половые 54  
 — транслокации 72  
 Церондлитофуцинозы нейрональные 240  
 Цефалоспорины третьего поколения 492  
 Цианоз 375  
 Цистатионинемия 112  
 Цистин 113  
 Цистиноз 113  
 Цистинурия 113  
 Цитомегаловирусная инфекция 509  
 — — — диагностика 612  
 — — — клиника 510  
 — — — лечение 512  
 — — — профилактика 612  
 Цитруллинемия 143  
 ЦНС дефекты 391  
 — повреждения 392  
 Чейна—Стокса дыхавле 308  
 Челюсти нижней гипоплазия 393  
 Череп костей переломы 380  
 — свода размягчение 306  
 Шагаса болезнь 330  
 Шок 395  
 Эвентрация 393  
 Экспрессия переменная 22  
 Эхтимозы мягких тканей 379, 458  
 Эмфизема легочная интерстициальная 417, 419  
 — — — диагностика 419  
 — — — патогенез 417  
 — — — этиология 417  
 Эндокринные нарушения 471  
 Энтеровирусная инфекция 520  
 Энтерокиназы кишечной дефицит 273  
 Энцефалопатия гипоксическо-ишемическая 389  
 — — — клиника 390  
 — — — патогенез 390  
 — — — прогноз 391  
 — — — этиология 389  
 — некротизирующая подострая 183  
 Эпифиза вывих 389  
 — отрыв 389  
 Эрба—Дюпена паралич 385  
 Эритема мягких тканей 379  
 — токсическая 305  
 Эритробластоз плода 445  
 Эстриола концентрация 387  
 Этанолемия 133  
 Яичек транзитная водянка 310

Руководство

ПЕДИАТРИЯ. РУКОВОДСТВО. КНИГА 2

БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО,  
ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Зав. редакцией *В. С. Залевский*. Редактор *М. В. Калинкина*.  
Младший редактор *О. И. Полилова*. Художественный редактор  
*В. Л. Фисенко*. Переплет художника *В. Ф. Киселева*.  
Технический редактор *Н. А. Пошкробнева*. Корректор *Л. Ф. Егорова*.

ИБ № 6142

«Сдано в набор 19.12.90. Подписано к печати 27.02.91. Формат бумаги 60×90<sup>1/16</sup>. Бумага  
кн.-журн. офс. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 33,0. Усл. кр.-отг.  
33,0. Уч.-изд. л. 37,82. Тираж 20 000 экз. Заказ 716. Цена 9 р. 60 к.

«Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина». 101000, Москва, Петро-  
веригский пер., 6/8.

«Московская типография № 11 Госкомпечати СССР. 113105, Москва, Нагатинская ул. 1.

akusher-lib.ru