



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 6

БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
ЭНДОКРИННО-ОБМЕННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ
ДЕТСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Перевод с английского
докт. мед. наук А. Г. РУМЯНЦЕВА,
канд. мед. наук Е. Д. АЙНГОРН,
канд. мед. наук Г. М. АЛЕХИНОЙ, А. В. ШАРШАТКИНА

Под редакцией проф. И. М. ВОРОНЦОВА



МОСКВА »МЕДИЦИНА« 1989

БКБ 55.33

П24

УДК 616-092:612.017.1]+616.43/.45]-053.2

Издание рекомендовано к переводу акад. АМН СССР М. Я. СТУДЕНИКИНЫМ, директором НИИ педиатрии АМН СССР; чл.-кор. АМН СССР Ю. Е. ВЕЛЬТИЩЕВЫМ, директором Московского института педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР



Педиатрия (руководство). Болезни иммунной системы, эндокринно-обменные заболевания, детская гинекология: Пер. с англ./Под ред. Р. Е. Бермана, В. К. Вогана. — М.: Медицина, 1989. — 576 с.: ил. — ISBN 5-225-01623-5. ISBN 0-7216-1736-0.

В настоящей книге «Руководства» рассматриваются вопросы клиники и методов диагностики болезней иммунной системы и обмена веществ у детей разного возраста, представлены данные о патогенетических механизмах и нозологии болезней эндокринной системы, что определяет новые возможности лечения больных. Заслуживают внимания сведения о СПИДе, болезни Лайма и других относительно мало известных заболеваниях у детей, нетрадиционные концепции и точки зрения на их развитие и лечение больных. Описаны вопросы детской гинекологии.

Для педиатров.

П 4108170000—204 165—89
039(01)—89

БКБ 55.33

ISBN 5-225-01623-5
ISBN 0-7216-1736-0

© 1987 by W. B. Saunders Company
© Перевод на русский язык.
Издательство «Медицина»
Москва, 1989

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к русскому изданию	9
14. ИММУНИТЕТ, АЛЛЕРГИЯ И БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	11
Иммунная система	11
14.1 Физиология	11
Оценка функций Т- и В-клеток	22
14.2 Т-клетки	22
14.3 В-клетки	25
Болезни, обусловленные иммунодефицитами	28
14.4 Первичные иммунодефицитные состояния	28
14.5 Первичные повреждения В-клеток	31
14.6 Вариабельная иммунологическая недостаточность	34
14.7 Первичные повреждения Т-клеток	37
14.8 Комбинированное повреждение Т- и В-клеток	39
14.9. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек	43
14.10 Реакция «трансплантат против хозяина»	44
14.11 Вторичные иммунодефициты	45
14.12 Синдром приобретенного иммунодефицита	48
Комплемент и связанные с нарушениями его функции заболевания	54
14.13 Система комплемента	54
14.14 Болезни, связанные с дисфункцией системы комплемента	62
14.15 Диагностика дисфункции системы комплемента	69
Система фагоцитоза и болезни, связанные с нарушениями ее функций	72
14.16 Физиология системы фагоцитоза	72
14.17 Хроническая гранулематозная болезнь у детей	74
14.18 Синдром Чедиака—Хигаси	77
14.19 Недостаточность миелопероксидазы	78
14.20 Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	79

730/6

14.21	Нарушения в системе глутатиона	80
14.22	Транзиторные нарушения бактерицидной функции лейкоцитов	80
14.23	Нарушения хемотаксиса фагоцитов	81
14.24	Ингибиторы хемотаксиса	84
14.25	Недостаточность хемотаксических факторов	85
14.26	Лечение больных при нарушениях процесса фагоцитоза	85
Аллергические болезни		87
14.27	Иммунологические механизмы, лежащие в основе атопических болезней	89
14.28	Химические медиаторы аллергических реакций и механизмы их высвобождения	93
14.29	Общие и специальные методы диагностики	99
14.30	Принципы лечения больных при аллергических заболеваниях	106
Аллергические болезни дыхательной системы		123
14.31	Аллергический ринит	123
14.32	Бронхиальная астма	128
14.33	Атопический дерматит (инфантильная, или атопическая, экзема)	148
14.34	Крапивница	155
14.35	Анафилаксия	159
14.36	Сывороточная болезнь	161
14.37	Побочные реакции на лекарственные средства	164
14.38	Аллергия к насекомым	172
14.39	Аллергические поражения органов зрения	176
14.40	Побочные реакции на пищевые продукты	179
Ревматические болезни у детей (воспалительные заболевания соединительной ткани, коллагеновые болезни)		184
14.41	Лабораторные исследования при ревматических болезнях	185
14.42	Ювенильный ревматоидный артрит	191
14.43	Анкилозирующий спондилит	213
14.44	Другие виды спондилоартропатий у детей	216
14.45	Системная красная волчанка	219
14.46	Волчаночные феномены у новорожденных	227
14.47	Сосудистые синдромы	227
14.48	Геморрагический васкулит	228
14.49	Узелковый полиартериит	232
14.50	Полиартериит у детей раннего возраста	234

14.51	Болезнь Кавасаки (синдром поражения кожи, слизистых оболочек и лимфатических узлов)	235
14.52	Гранулематоз Вегенера	236
14.53	Артериит Такаяси (болезнь отсутствия пульса)	237
14.54	Дерматомиозит	238
14.55	Склеродермия	243
Трудноклассифицируемые ревматические синдромы		245
14.56	Смешанное соединительнотканное заболевание	245
14.57	Фасциит (диффузный фасциит, эозинофильный фасциит)	246
Разные заболевания, сопровождающиеся симптомами или признаками ревматизма		247
14.58	Доброкачественные ревматоидные узелки	247
14.59	Узловатая эритема	247
14.60	Болезнь Лайма	249
14.61	Синдром Стивенса—Джонсона (экссудативная многоформная эритема)	252
14.62	Синдром Гудпасчера	253
14.63	Фиброзит-фибромиалгия	254
14.64	Рецидивирующий узелковый негнойный панникулит (синдром Вебера—Крисчена)	254
14.65	Рецидивирующий полихондрит	255
14.66	Синдром лихорадки, сыпи и артропатии у новорожденных	256
14.67	Синдром Бехчета	256
14.68	Синдром Шегрена	257
14.69	Неревматические болезни, сходные по проявлениям с ревматическими заболеваниями у детей	258
14.70	Ревматизм	265
15.	НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ	280
15.1	Сахарный диабет	280
15.2	Заболевания, сопутствующие диабету	315
15.3	Направление исследований	317
15.4	Гипогликемия	322
16.	ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА	345
16.1	Заболевания гипоталамуса и гипофиза	345
16.2	Неадекватная секреция антидиуретического гормона (гиперсекреция вазопрессина)	367
16.3	Преждевременное половое развитие	373
16.4	Болезни щитовидной железы	393

16.5	Заболевания околощитовидных желез	434
16.6	Заболевания надпочечников	453
16.7	Дисфункции половых желез	497
17.	ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ	548
17.1	Аномалии развития, выявляемые в период новорожденности	550
17.2	Инфекции женских половых органов	551
17.3	Новообразования	553
17.4	Девочки и женщины, леченные диэтилstilьбэстролом	557
17.5	Препубертатные влагалищные кровотечения	558
17.6	Дети и подростки — жертвы половых преступлений	560
	Предметный указатель	564

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Шестая книга «Руководство по педиатрии» в отличие от вышедших ранее, представляющих собой перевод XII американского издания 1983 г., состоит из соответствующих разделов XIII издания, вышедшего в США в 1987 г. Издательство «Медицина» сочло необходимым использовать новое издание в связи с тем, что за 4 года, прошедшие после предыдущего выпуска книги в США, произошел достаточно принципиальный пересмотр многих рекомендаций по диагностике и лечению детей при многих заболеваниях, появились новые концепции в их нозологии и патогенезе. Особенно значительные изменения произошли в подходах к аспектам эндокринологии, гематологии и иммунопатологии детского возраста. Это связано со значительным прогрессом в области молекулярной биологии, генной инженерии, вирусологии, а также с появлением новых методов исследований в клинике.

По существу 6-я книга посвящена двум проблемам педиатрии — иммунопатологии и эндокринологии. В свою очередь иммунопатология представлена четырьмя крупными самостоятельными разделами: иммунофизиологией, иммунодефицитными состояниями, аллергическими заболеваниями и ревматоидной болезнью детского возраста. Для советского врача такое объединение представляется необычным, но его можно считать безусловно оправданным как с позиций методологических, так и дидактических. Именно из этих компонентов формируется современная клиническая иммунология детского возраста. Большую ценность представляет описание нормальной и возрастной физиологии иммунной системы. Для советского педиатра оно представляется естественным, кратким и четко ориентированным на проблемы клиники дополнением к учебнику Р. В. Петрова «Иммунология» (1982, 1987). Собственно клиническая часть, посвященная аллергическим и ревматическим заболеваниям у детей представлена очень конспективно и представляет собой не столько руководство, сколько краткое справочное пособие по диагностике и лечению детей с заболеваниями этого профиля. Тем более, что отечественная литература по детской аллергологии и ревматологии представлена новыми монографиями по многим общим и частным проблемам. Среди книг последних лет можно выделить такие, как «Аллергические болезни у детей» под ред. М. Я. Студеникина и Т. С. Соколовой (1986), «Бронхиальная

астма у детей» И. И. Балаболкина (1983) и книгу с аналогичным названием К. М. Сергеевой и Е. П. Успенской (1984), «Практическую аллергологию детского возраста» В. М. Сидельникова, Л. А. Безрукова и В. Г. Мигаль (1985), «Заболевания, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей» (1986) О. А. Матальгиной и И. М. Воронцова. По ревматологии детского возраста адекватными пособиями могут служить издание перевода книги Б. Анселл «Ревматические болезни у детей» (1983), монография «Узелковый периартериит у детей» Л. А. Исаевой и Г. А. Лыскиной (1984), а также «Руководство по детской артрологии» под ред. М. Я. Студеникина и А. А. Яковлевой (1988). В эндокринологии, помимо наиболее полного руководства «Детская эндокринология» М. А. Жуковского (1982), имеется целый ряд книг более узкого профиля. К ним относятся «Наследственные нарушения роста и развития детей» под ред. Ю. И. Барашнева (1983), «Нарушения полового развития у мальчиков» Л. М. Скорodka и О. Н. Савченко (1984), «Перинатальная эндокринология» Н. В. Кобзевой и Ю. А. Гуркина (1986), «Гинекологическая эндокринология девочек и девушек» Ю. А. Крупко-Большовой (1986) и многие другие.

Характеризуя некоторые особенности материалов, представленных в 6-й книге руководства, хотелось бы подчеркнуть особый интерес и полноту раздела, посвященного эндокринологии. Методы современной биотехнологии и расширение возможностей аналитических методов позволили значительно расширить представление о патогенетических механизмах и нозологии заболеваний эндокринной системы у детей, что в свою очередь определило и новые возможности их лечения.

В разделе, посвященном иммунологии, в XIII оригинальном издании вполне правомочно заняло свое место сообщение о СПИДе, раздел по ревматологии значительно расширился за счет материала о болезни Лайма, с которой пока мало знакомы отечественные педиатры и ревматологи.

Можно предсказать некоторое разочарование читателей, интересующихся детской аллергологией, в связи с тем, что в руководстве отсутствуют какие бы то ни было сведения о природе аллергического диатеза, гетерогенности патогенеза аллергических болезней, очень обобщены и нечетки сведения о природе пищевой аллергии. В этот раздел руководства не включены также материалы о неревматических миокардитах, частота которых имеет в своей основе иммунопатологические механизмы, сходные с таковыми при других ревматических болезнях. Вместе с тем несомненно, что обилие сведений по относительно малоизвестным заболеваниям и рассмотрение нетрадиционных для отечественной педиатрической школы концепций и точек зрения, представляемых нашими американскими коллегами в этой книге, принесут советскому читателю большую пользу.

Профессор *И. М. ВОРОНЦОВ*

ИММУННАЯ СИСТЕМА

Представляя собой часть защитного механизма организма, иммунная система включает в себя макрофаги, лейкоциты, лимфоциты, систему комплемента. В нее входят также физические барьеры, такие, как неповрежденная слизистая оболочка и подвижный реснитчатый эпителий. Основная функция системы состоит в защите организма от инфекционных агентов. Однако за эту защиту организму приходится расплачиваться аллергией, аутоиммунными реакциями и отторжением трансплантированных органов и тканей.

14.1 ФИЗИОЛОГИЯ

Происхождение клеток иммунной системы. Клетки, впоследствии становящиеся лимфоцитами, первоначально образуются как полипотентные клетки-предшественники, из которых в конечном счете развиваются все клетки гемопоэтической и лимфоидной систем. На ранних стадиях внутриутробного развития основным источником клеток-предшественников служит печень. Позднее клетки оседают в костном мозге, который в течение всей жизни служит основным источником клеток-предшественников.

Дифференцировка клеток. Стволовые лимфоидные клетки дифференцируются в Т- и В-клетки и выполняют разные функции в механизме защиты (см. с. 12). Название Т-клетки получили из-за тесной связи с вилочковой железой, представляющей собой место их дифференцировки, а В-клетки — из-за связи с сумкой Фабрициуса у цыплят и костным мозгом у человека. Данные, полученные в последнее время, позволяют считать, что в период внутриутробного развития человека функцию сумки Фабрициуса выполняет печень. Отдельные клеточные линии созревают и приобретают способность к субспециализации в двух основных участках дифференцировки. Считается, что большинство процессов, связанных с ранней дифференцировкой В-клеток, происходит независимо от антигенной стимуляции, что отражает их характерную способность достигать определенной степени зрелости. В конце ранней стадии дифференцировки В-клетки уже могут реагировать с антигеном; взаимодействие с антигенами обуславливает ряд процессов, называемых в целом терминальной дифференцировкой и обуславливающих иммунное состояние.

Функции Т- и В-клеток

Роль Т-клеток

Функция Т-хелперов

Функция Т-супрессоров

Функция Т-киллеров

Подавление кислотоустойчивых бактерий

Подавление некоторых вирусных инфекций уже после их развития (корь, ветряная оспа, герпес, инфекции, вызываемые цитомегало-вирусом, вирусом Эпштейна — Барр, «медленными» вирусами)

Подавление грибковых инфекций (в особенности кандидозов)

Подавление протозойных инвазий

Отторжение аллотрансплантатов (? опухолей)

Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ)

Контактный дерматит

Роль В-клеток

Синтез и секреция основных классов иммуноглобулинов, обеспечивающих защиту против стрептококков, стафилококков, гемоглобинофильных бактерий, пневмококков; нейтрализующих вирусы, в результате чего предотвращают первичную инфекцию; служащих барьером в желудочно-кишечном и респираторном трактах; иницирующими процесс уничтожения микроорганизмов макрофагами и нулевыми клетками; высвобождающих вазоактивные амины из тучных клеток и базофилов; активно лизирующих клетки аутологичного происхождения и участвующих в патогенезе иммунокомплексных болезней; препятствующих проявлению активности киллерных Т-клеток.

Из: *Horowitz S. D., Hong R. The Pathogenesis and treatment of immunodeficiency.* — Basel, S. Karger A. G., 1977.

Последовательные этапы терминальной дифференцировки, по-видимому, зависят от присутствия двухвалентных катионов и циклических нуклеотидов. Соотношение между количеством циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) внутри клетки, очевидно, изменяется в результате связывания антигена с поверхностными рецепторами лимфоцитов. В зависимости от степени изменения антигеном мембраны лимфоцита последний может подвергаться дальнейшей пролиферации либо перейти в состояние покоя или ареактивности (т. е. стать клеткой иммунологической памяти или толерантности). Аналогичным образом прикрепление антигена к поверхности лимфоцита может вызвать приток в него ионов кальция. Это в свою очередь приводит к целому ряду последовательных событий, составляющих терминальную дифференцировку, которая, по-видимому, протекает в периферических лимфоидных органах, таких, как лимфатические узлы и селезенка, а также в организованных участках лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта.

Взаимодействие клеток, их пролиферация и дифференцировка усиливаются и, возможно, полностью определяются регулирующими факторами, выделяемыми лимфоцитами и макрофагами. В некоторых случаях эти факторы (интерлейкины, факторы роста и дифференцировки, некоторые интерфероны) удалось получить с помощью методов рекомбинации ДНК.

В настоящее время уже начаты клинические исследования перечисленных факторов при состояниях недостаточности иммунной системы, обусловленной их низкой продукцией.

Гормоны, вырабатываемые вилочковой железой, имеют большое значение как для терминальной дифференцировки Т-клеток, так и для пролиферации и созревания клеток самой железы. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что последствия тимэктомии могут быть предупреждены или обратимы при введении этих гормонов. С заместительной целью используют как тимозин V фракции (экстракт вилочковой железы теленка), так и синтетические полипептиды.

Синтетическое вещество, названное французскими исследователями сывороточным тимическим фактором, обеспечивает нормализацию уровня иммуноглобулинов групп А и Е у больных с атаксией-телеангиэктазией. Фракция, называемая альфа-7, оказалась перспективной в отношении лечения больных раком легкого. По мере получения других очищенных фракций и результатов их исследования возможности терапевтического использования гормонов вилочковой железы будут расширяться.

Миграция клеток. Поскольку разнообразные иммунные процессы, начиная от дифференцировки клеток и кончая прикреплением антигена к их поверхности и выработкой иммунных продуктов, происходят в разных участках организма, лимфоциты должны обладать большой подвижностью. Действительно, они свободно циркулируют по главным лимфоидным каналам, грудному протоку и сосудистой системе, но в лимфоидных органах их перемещение находится под строгим контролем. Например, клетки, покидающие вилочковую железу, не проникают вновь в этот орган — место их первичной дифференцировки. Характер миграции лимфоцитов, по-видимому, контролируется разнообразными химическими группами, находящимися на их поверхности. Воздействие на лимфоциты, в результате которого с их поверхности удаляются определенные углеводы или белки, значительно изменяет миграцию.

Онтогенез. Организм новорожденного вполне компетентен с иммунологической точки зрения. Установлено, что уже у 7 $\frac{1}{2}$ -недельного эмбриона проявляются различные функции Т-клеток. На 8—9-й неделе внутриутробного развития начинается инфильтрация вилочковой железы лимфоидными клетками; на 12-й неделе железа напоминает зрелый орган.

Способностью к отторжению кожных трансплантатов обладает организм даже недоношенных новорожденных.

Циркулирующие В-клетки обнаруживаются на 13-й неделе внутриутробного развития; 20-недельный плод, по-видимому, обладает способностью секретировать все основные классы иммуноглобулинов. Синтез и секреция антител у него выражены слабо, по-видимому, вследствие относительной защищенности от антигенных стимулов среды, окружающей его организм. Вначале в нем появляются IgM-антитела, в связи с чем повышен-

Таблица 14-1. Уровни иммуноглобулинов

	Имуноглобулин, мг/100 мл			
	IgG	IgM	IgA	IgE
<i>Сыворотка</i>				
Новорожденные	1031±200 ¹	11±5	2±3	0—7,5
6 мес	427±186	43±17	28±18	—
12 мес	661±219	54±23	37±18	—
24 мес	762±209	58±23	50±24	137±147
8 лет	923±256	65±25	124±45	251±167
16 лет	946±124	59±20	148±63	330±212
Взрослые	1158±305	99±27	200±61	200 ²
<i>Секреты</i>				
Молозиво	10	61	1234	—
Слюна из околоушных слюнных желез после их стимуляции	0,036	0,043	3,9	—
Общая слюна, полученная без стимуляции	4,86	0,55	30,4	—
Содержимое подвздошной кишки	34	70	—	—
Семенная жидкость	510	90	116	—
<i>Цереброспинальная жидкость</i>				
В норме	3±1	0	0,4±0,5	—
При гнойных инфекциях	9	4	4	—
При вирусных инфекциях	4	0,5	1	—

¹ Среднее значение ±1 стандартное отклонение.

² Уровни до 800 МЕ/мл соответствуют норме.

Из: Clin. Immunobiol., 1976, 3: 13.

ный их уровень можно считать признаком внутриутробной инфекции. Количество IgM в сыворотке после рождения обычно достигает уровня взрослого организма в течение первого года жизни, уровень IgG — к возрасту 4 лет, а IgA — в подростковом периоде (табл. 14-1).

Межклеточные взаимодействия. Линии иммунных клеток в ответ на воздействие антигенов образуются благодаря межклеточному взаимодействию, в котором участвуют Т- и В-клетки, а также макрофаги. Для такого взаимодействия, по-видимому, необходим физический контакт по крайней мере двух клеточных популяций.

Рецепторные молекулы на поверхности Т- и В-клеток способны распознавать антигены. Поверхностный рецептор В-клеток является классическим антителом; природа рецепторов Т-клеток остается невыясненной. Макрофаги способны адсорбировать антитела на своей поверхности. В упрощенном виде антиген можно считать лигандом, который связывает две клетки или несколько клеток. Их взаимодействия, вызванные этим процессом, приводят к тому, что они становятся иммунными и при последующем контакте с антигеном проявляют защитные свойства. В действительности механизмы развития иммунитета гораздо сложнее и, по-видимому, требуют активации других групп, та-

ких, как антигены гистосовместимости и рецепторы комплемента, которые также присутствуют на поверхности клеток.

Трансплантационные антигены (антигены гистосовместимости) играют важную роль в развитии нормального иммунного ответа.

Возможно, их биологическая роль состоит в регуляции начальных клеточных взаимодействий. Растворимые антигены первоначально поглощаются и трансформируются макрофагами и другими клетками, а затем представляются на клеточной мембране либо в непосредственной близости, либо как составная часть одного из трансплантационных антигенов. Т-клетки сенсибилизируются этим комплексом из чужеродного антигена и антигена гистосовместимости и не реагируют на каждый из них в отдельности. Таким образом, трансплантационные антигены выступают как важные модуляторы иммунного ответа, способствуя или усиливая одни клеточные реакции и «запрещая» другие. При иммунодефицитных состояниях исчезают поверхностные трансплантационные антигены (синдром обнаженных лимфоцитов).

Таким образом, можно прийти к выводу, что разные клетки, участвующие в иммунном ответе, несут на своей поверхности молекулы, осуществляющие контроль за их поведением. Благодаря обнаружению целого ряда таких молекул была создана система маркеров, с помощью которой Т-клетки отличают от В-клеток. Функциональное значение одних поверхностных молекулярных структур хорошо известно, в то время как функция других пока не ясна.

Использование специфических моноклональных антител, продуцируемых гибридомами, позволило широко типировать мононуклеарные клетки. Эти антитела позволяют быстро типировать популяционную принадлежность лимфоцитов. Классификация лимфоидных опухолей по субпопуляциям также представляется перспективной, так как поверхностные маркеры опухолевых клеток представлены нормальными антигенами дифференцирующейся ткани, а лейкозы и лимфомы можно рассматривать как злокачественную экспансию лимфоцитов, остановленных на определенной стадии нормального развития. Классификация полезна для определения прогноза и выбора адекватного лечения (табл. 14-2).

Процессы, происходящие в Т-клетках в результате поверхностных взаимодействий, пока еще мало изучены. В отличие от этого синтез и секреция иммуноглобулинов В-клетками изучены полнее; они схематично изображены на рис. 14-1. По существу рецепция соответствующих сигналов на поверхности В-клетки приводит к возникновению внутренних сигналов, которые запускают механизм синтеза иммуноглобулинов. После сборки их молекулы, включающей в себя цепи, участвующие в полимеризации, а также углеводные группы, необходимые для контроля ее перемещения, она секретируется в лимфу, из которой попадает

Таблица 14-2. Маркеры мононуклеарных клеток

Клеточная линия	Маркер	Примечания
<i>В-клетки</i>		
Стволовые		
Пре-В-клетка	Цитоплазматический IgM	
Зрелая В-клетка	Поверхностные IgM, IgD, IgA, IgE, IgG BA1, B1, B4 BA2	Характеристика синтетической функции Ранние и зрелые В-клеточные лейкозы Большинство лейкозных клеток, отдельные периферические лимфоциты
	Fc-рецепторы вируса Эпштейна — Барр для разных классов иммуноглобулинов	Рецептор для инфекционных агентов; регуляция уровня иммуноглобулинов
	Комплементарные рецепторы	
	DR	Выявляется также на активированных Т-клетках и макрофагах
	CDLO (CALLA, JS, BA3)	Большинство «ни Т, ни В»-лейкозов относится к В-клеточным
<i>Т-клетки</i>		
Тимоциты	CD1 (T6)	Специфичны для тимоцитов коркового отдела в лимфоцитах крови не определяются
Зрелые Т-клетки	CD2 (T11)	Клеточный рецептор для эритроцитов барана, свойствен большинству Т-клеточных опухолей
	CD3 (T3)	Все зрелые Т-клетки, большинство Т-клеточных хронических лейкозов
	CD4 (T4, Leu 3a)	Индикатор Т-клеточных субпопуляций, большинство Т-клеточных хронических лейкозов
	CD8 (T8, Leu 2a)	Субпопуляция цитотоксических/супрессорных Т-клеток; отдельные Т-клеточные лейкозы
	Fc-рецепторы Leu 11	Регуляция уровня иммуноглобулинов
		Естественные киллеры (возможно, субпопуляция Т-клеток); присутствуют также на нейтрофилах
<i>Макрофаги</i>	CD9 (Ba2)	Выявляется при большинстве «ни Т, ни В»-лейкозов
	CD11	Выявляется также на гранулоцитах и при отдельных миелолейкозах
	CDu14 (MY4)	Исключительно на моноцитах и при отдельных миелолейкозах
	Mac 120 (Leu M2)	На большей части моноцитов, имеет значение для представления антигена
	Leu M1	Почти на всех гранулоцитах, на клетках Рида — Штернберга

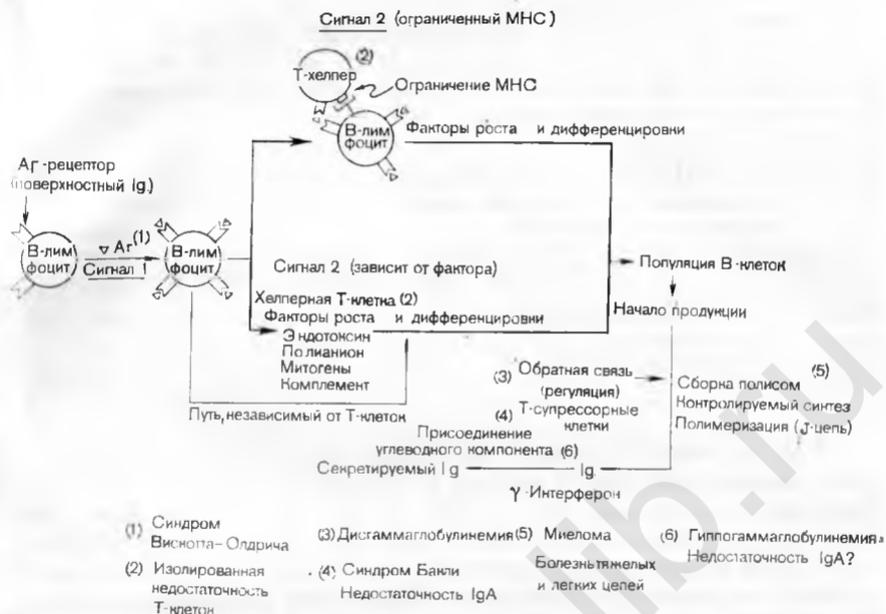


Рис. 14-1. Механизм активации синтеза и секреции иммуноглобулинов.

Цифрами обозначены компоненты, нарушение которых может привести к развитию заболевания. Аг — антиген. В нижней части рисунка приведены заболевания, предположительно соответствующие определенным нарушениям (см. текст) (из: *Horowitz S. D., Hong R. The pathogenesis and treatment of immunodeficiency, Monographs in Allergy. — Vol. 10. — Basel. S. Karger AG., 1977.*

730/6
9

в кровотока. Благодаря этому иммуноглобулины проникают в разные участки организма и вступают во взаимодействие с соответствующим антигеном.

Амплификация. Этим термином обозначают усиление защитного эффекта связывания антигена В- и Т-лимфоцитами с помощью разнообразных сложных процессов. Амплификация необходима для полной элиминации инфекционных агентов. К ее распространенным механизмам относятся процессы лизиса инфекционных агентов и гранулематозные реакции. Амплификация защитной функции В-клеток осуществляется главным образом благодаря активации системы комплемента; основными средствами усиления функции Т-клеток служат лимфокины, хотя их могут секретировать как Т-, так и В-клетки. Весьма сомнительно, что система комплемента способна сколько-нибудь существенно усиливать защитную функцию Т-клеток.

Лимфокины могут вызывать прямой токсический эффект или действовать опосредованно, как, например, фактор, ингибирующий миграцию, один из наиболее изученных видов лимфокинов.

Лимфокины

- Факторы роста и дифференцировки В-клеток
- Хемотаксические факторы (для эозинофилов, моноцитов, нейтрофилов)
- Клональный ингибирующий фактор
- Гамма-интерферон
- Интерлейкин 1 (IL-1)
- Интерлейкин 2 (IL-2, фактор роста Т-клеток)
- Фактор проницаемости лимфатических узлов
- Фактор, активирующий макрофаги
- Фактор агрегации макрофагов
- Факторы, ингибирующие миграцию (для лейкоцитов и макрофагов)
- Митогенный фактор
- Фактор кожной реактивности
- Супрессорные факторы
- Фактор, замещающий Т-клетки
- Фактор переноса

Фактор, ингибирующий миграцию, привлекает макрофаги в зону взаимодействия Т-клеток с антигеном; затем макрофаги уничтожают инфекционный агент с помощью лизосомных ферментов. Кроме того, макрофаги секретируют продукты, обуславливающие образование гранулем, и обладают способностью сохранять и переносить антитела. Первичные состояния, характеризующиеся количественным или качественным дефицитом макрофагов, судя по всему, могут приводить к серьезным нарушениям защитных механизмов.

Биологическое действие одного из лимфокинов, интерлейкина 1 (IL-1) интенсивно изучается. Этот фактор известен также как эндогенный пироген, эндогенный лейкоцитарный медиатор, фактор, активирующий лимфоциты, фактор мононуклеарных клеток. Не ясно, единый это агент или группа различных соединений. Он продуцируется фагоцитарной клеткой и вызывает изменения как клинических, так и лабораторных данных, характерных для реакций острой фазы, например лихорадочное состояние и миалгии, при многих заболеваниях с иммунологической агрессией.

Эффект IL-1 на иммунную систему в большой степени связан со стимуляцией Т-клеток на выработку интерлейкина-2 (IL-2), или фактора роста Т-клеток. Последний поддерживает рост популяции эффекторных Т-клеток.

Субпопуляции Т-клеток. Функциональное многообразие иммунной системы обеспечивается благодаря действию целого ряда субпопуляций Т- и В-клеток. К основным подгруппам Т-клеток, известным в настоящее время, относятся популяции хелперных, супрессорных и киллерных клеток. Клетки-хелперы необходимы для инициации ответа на антиген, в частности для запуска синтеза IgG- и IgA-антител; некоторые IgM-антитела синтезируются и при отсутствии хелперных Т-клеток. Иммунный ответ может оказывать как положительное, так и повреждающее действие, поэтому должны существовать эффективные механизмы его регуляции, предупреждающие развитие гипериммунных

реакций. Считается, что этот процесс осуществляется супрессорными Т-клетками, которые играют гомеостатическую роль, удерживая иммунный ответ в необходимых (переносимых) пределах. Киллерные Т-клетки представляют собой клетки-эффекторы тимусзависимой системы. В результате их взаимодействия с антигеном запускаются цитотоксические механизмы, способствующие уничтожению инвазирующих микроорганизмов.

Т-клетки и их продукты действуют главным образом на кислотоустойчивые бактерии, определенные вирусы (например, кори, ветряной оспы, герпеса, цитомегаловирус) и грибы. Т-клетки также играют ведущую роль в отторжении трансплантатов и, кроме того, вызывают заболевание, известное под названием «реакция трансплантат против хозяина». Считается также, что Т-клетки участвуют в иммунопатологическом механизме развития контактного дерматита.

Субпопуляции В-клеток. Субспециализация В-клеток определена не столь четко, как Т-клеток. Однако анализ поверхностных маркеров дает основание считать, что субпопуляции существуют также и среди В-клеток. Вырабатываемые В-клетками иммуноглобулины могут быть подразделены на пять основных классов (изотипы), каждый из которых продуцируется отдельной клеточной линией. Иммуноглобулины действуют на стафилококки, стрептококки, *H. influenzae* и пневмококки, а также играют важную роль в раннем блокировании ряда вирусных инфекций, таких, как ветряная оспа, корь и гепатит. Однако в отношении уже развившихся вирусных заболеваний иммуноглобулины неэффективны. В-клетки участвуют в развитии таких типичных проявлений гиперчувствительности немедленного типа, как сенная лихорадка и бронхиальная астма; они также играют важную роль в развитии иммунокомплексных и аутоиммунных заболеваний, например аутоиммунной гемолитической анемии.

Пять основных классов иммуноглобулинов принято обозначать как IgM, IgG, IgA, IgD и IgE. Их химические характеристики и биологические функции представлены в табл. 14-3.

IgM можно считать первой линией защиты. Именно этот иммуноглобулин первым вырабатывается в ответ на антиген; кроме того, он высокоэффективен во вспомогательных функциях, усиливающих иммунитет, таких, как фиксация комплемента, агглютинация и опсонизация. IgG отличается большим периодом полувыведения и способен проникать через плаценту, благодаря чему он идеально подходит для пассивной иммунизации; кроме того, его выработка резко усиливается при вторичном иммунном ответе. IgA защищает главным образом секретирующие поверхности (слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и глаз), т. е. те, на которых происходит внесосудистое взаимодействие с антигенами, а также существуют условия, препятствующие проявлению обычной активности антител, такие, как кислые секреты, протеолитические ферменты и моторика кишечни-

Таблица 14-3. Свойства иммуноглобулинов

Свойства	Иммуноглобулины					
	IgG	IgA		IgM	IgD	IgE
		сывороточный	секреторный			
Относительная молекулярная масса	140 000	160 000	370 000	900 000	160 000	197 000
Связывание компонента	+	-	?	+	-	-
Способность проникать через плаценту	+	-	-	-	-	-
Секреция слизистыми оболочками	\pm^1	\pm^1	+	\pm^2	?	\pm
Способность фиксироваться на гомологичной коже и тучных клетках	-	-	-	-	-	+
Наличие «блокирующих» свойств	+	?	+	?	?	?
Способность образовывать полимерные структуры	-	+	+	+	-	-

¹ При воспалении (+) — да, (\pm) — свойство выражено слабо или непостоянно; (-) — нет.

² Часто наблюдается при избирательной недостаточности.

Из: *Hong R. Immunobiol.*, 1972, 1: 29.

ка. IgE влияет на выброс фармакологически активных веществ тучными клетками и, таким образом, играет роль в развитии бронхиальной астмы, сенной лихорадки и анафилактических реакций. IgD служит прежде всего рецептором лимфоцитов; сывороточный IgD, возможно, представляет собой «отработанные» рецепторы, оторвавшиеся от поверхности юных лимфоцитов. Как антитело он, по-видимому, наиболее прочно связывает антиген, благодаря чему может играть важную роль в доставке антигена к поверхности В-клеток, где осуществляется первичная иммунизация.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что секреторные IgA и IgE играют важную роль в иммунном статусе лиц, населяющих экономически отсталые страны, в которых возможности антибактериальной терапии, питание и общая гигиена не соответствуют оптимальному уровню. В этих странах одним из основных средств обеспечения длительной иммунной защиты детей является грудное вскармливание, поэтому

после отнятия от груди ребенок становится особенно уязвим в отношении инфекций, которые нередко заканчиваются летально. В настоящее время установлено, что с грудным молоком в организм ребенка помимо секреторного IgA поступают макрофаги, и, возможно, Т-клетки. IgE играют важную роль в элиминации из организма паразитов. Макрофаги, несущие на своей поверхности антипаразитарные иммунные комплексы IgE, особенно эффективно противодействуют паразитарной инвазии. Поскольку эти две линии защиты утрачивают свое значение у жителей индустриальных стран, отсутствие секреторного IgA или IgE у некоторых лиц не сопровождается какими-либо отклонениями от нормы.

Структура иммуноглобулинов соответствует субспециализации их функций. Все иммуноглобулины состоят из двух тяжелых и двух легких полипептидных цепей. Активный центр антигена формируется цепями обоего вида и локализуется в участке молекулы, известном под названием Fab-фрагмента. Каждая мономерная молекула иммуноглобулина имеет два идентичных Fab-фрагмента. Третий фрагмент, состоящий из двух участков тяжелых цепей, известен под названием Fc-фрагмента; он содержит химические структуры, определяющие все биологические свойства иммуноглобулина (связывание комплемента, способность проникать через плаценту и т. д.), а также уникальные детерминанты, по которым один иммуноглобулин отличается от другого. Например, Fab-фрагменты IgG и IgA практически идентичны, но Fc-фрагменты этих иммуноглобулинов совершенно различны.

Два иммуноглобулина, IgM и секреторный IgA, представляют собой полимеры. Процесс полимеризации, возможно, инициируется внутриклеточно с помощью короткой полипептидной цепи, известной под названием «I-цепь». IgA присутствует в секретах (желудочно-кишечного тракта, мочевыводительной и желчевыводящей систем, в слезной жидкости, слюне), имеет фрагмент, известный под названием секреторного компонента (SC). IgA встречается в организме в двух формах — мономерной (в сыворотке) и двухмерной (в секретах).

В каждом изоците различают подклассы. Существует четыре подкласса IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) и два подкласса IgA (IgA₁ и IgA₂). Подклассы других изоципов менее изучены. Подклассы обладают специфическими биологическими свойствами; IgG₄ не способен фиксировать комплемент. Разные подклассы проявляют определенное сродство к различным антигенам (например, IgG₂ к полисахаридам, IgG₁ и IgG₃ к Rh-антигенам). Секреторный IgA относится преимущественно к подклассу IgA₂. Таким образом, подклассы осуществляют тонкую регуляцию иммунного ответа. У некоторых больных отсутствуют лишь определенные подклассы; в таких случаях заболевание несколько отличается от классических пангипогамаглобулинемических состояний.

Макрофаги. Ранее считали, что макрофаги выполняют прежде всего функцию клеток-мусорщиков, захватывающих продукты клеточного распада, и не обладают какими-либо специфическими функциями. В настоящее время известно, что они играют важную роль в формировании иммунитета и толерантности и ключевую роль в эффекторных механизмах Т-клеточного иммунитета. Нарушения функций фагоцитов обсуждаются в соответствующих разделах.

ОЦЕНКА ФУНКЦИЙ Т- И В-КЛЕТОК

14.2 Т-КЛЕТКИ

Предварительно функцию Т-клеток можно оценить по результатам подсчета лимфоцитов в периферической крови, рентгенограммы грудной клетки в боковой проекции и внутрикожных тестов на гиперчувствительность замедленного типа. Более точную оценку можно произвести только в специализированной лаборатории, в которой изучают поверхностные маркеры, проводят тесты стимуляции лимфоцитов *in vitro*, а также определяют особенности строения вилочковой железы и других лимфоидных тканей. Следует отметить, что обычные вирусные инфекции могут значительно изменять результаты тестов на функции Т-клеток. Для подтверждения клинически значимой недостаточности их функциональные тесты необходимо проводить повторно через определенные интервалы времени.

В норме в 1 мл периферической крови содержится более 1500 лимфоцитов; диаметр их менее 10 мкм. При некоторых видах дефицита Т-клеточной системы число лимфоцитов может соответствовать норме или даже быть увеличенным, однако они при этом более крупные (более 10 мкм в диаметре), их ядра отличаются редкой сетью хроматина, а бледно-голубая цитоплазма занимает больший объем клетки. Моноцитоз и эозинофилия, как и нейтропения, часто сопровождают дефицит Т-клеточной системы. Если у больного, который не подвергался стрессовым воздействиям, на рентгенограмме отсутствует тень вилочковой железы, то можно думать о ее недостаточности, но во многих случаях результаты такого исследования бывают недостаточными.

Положительные внутрикожные тесты (например, с туберкулином и антигеном кандид) обычно свидетельствуют о нормальной функции Т-клеток, если только они не являются результатом неспецифического воспаления в участке введения антигена. Однако на основании отрицательных внутрикожных тестов нельзя с уверенностью говорить о функциональной недостаточности Т-клеток, особенно у маленьких детей, у которых контакт с антигенами ограничен.

Более углубленное исследование направлено на выяснение функциональных свойств отдельных субпопуляций и дифферен-

Таблица 14-4. Тесты для исследования функции Т-клеток

Тест	Значение
Стимуляция митогеном	Пролиферируют различные субпопуляции (конканавалин А стимулирует избирательно Т-супрессоры)
Аллогенная стимуляция	Т-клетки распознают трансплантационные антигены; метод предсказания приживляемости трансплантата костного мозга и тяжести реакции «трансплантат против хозяина»
Антигенная стимуляция	Корреляция со способностью организма противостоять инфекции, тестируемой при стимуляции
Клеточно-опосредованный лимфолизис	Корреляция с противовирусной устойчивостью и реакцией отторжения трансплантата
Ко-культуры из В-клеток с митогеном лаконоса	Хелперная и супрессорная функция по синтезу и секреции иммуноглобулинов
Изучение лимфокинов	Эффекторы усиления
Тимопоэтин, тимозин, тимический фактор сыворотки	Гормональная активность

диагностику нарушений на разных уровнях развития Т-клеток или на разных фазах иммунного ответа. Выделяют фазы распознавания антигена и клеточной киллерной функции. У больного может быть нарушена только одна из многих функций Т-клеток. Исследование их и трактовка результатов проводимых тестов требуют большого опыта и терпения. Перечень тестов приведен в табл. 14-4.

Не существует универсального теста, который мог бы служить общим скринирующим методом интегральной оценки Т-клеточной системы.

Число Т-клеток в крови можно определить с помощью моноклональных антител. Производятся специфические сыворотки для выделения клеток всех основных подклассов (см. табл. 14-3), а количественный анализ этих субпопуляций вполне доступен.

Его результаты трактуются в определенной степени аналогично результатам количественного исследования иммуноглобулинов. Отсутствие клеток какой-то субпопуляции безусловно свидетельствует о выраженной иммунологической недостаточности. В большинстве случаев, однако, выявляют только уменьшение числа клеток, поэтому необходимо продолжить и углубить исследование.

Большое значение имеет соотношение хелперных и супрессорных клеток (Т4/Т8).

При синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) и прогрессивном течении болезни теряются почти все клетки субпопуляции Т4. Особенно характерна инверсия соотношения Т4/Т8 для терминальной стадии болезни. Вместе с тем изменение соотношения субпопуляций Т4 и Т8 не относится к надеж-

ным диагностическим критериям для СПИД или Т-клеточного дефицита. В частности, у детей при СПИД соотношения хелперов и супрессоров могут не изменяться. Техника хранения исследуемой крови, наслоение легкой интеркуррентной инфекции могут быть причиной измененного соотношения между популяциями.

Дальнейшее исследование функций Т-клеток включает в себя стимуляцию *in vitro*. Известны три вида ответа Т-клеток: пролиферация, цитотоксичность и регуляторный ответ. Последние два в определенной мере коррелируют с клеточным ответом *in vivo*, но первый (пролиферация) не имеет прямого отношения к функциям Т-клеток в организме.

Вещества, используемые для изучения пролиферации, включают в себя митогены (обычно вещества растительного происхождения, стимулирующие деление Т-клеток), аллогенные клетки и антигены. Пролиферативный ответ на митогены подтверждает присутствие отвечающей популяции, однако функциональные свойства и субпопуляционный состав при этом исследовании не раскрываются. У больных с глубоким иммунологическим дефицитом, умирающих от генерализованной инфекции, нередко выявляется четкая реакция лимфоцитов на фитогемагглютинин или аллогенные клетки. Пролиферативный ответ на специфический антиген может быть адекватным прогностическим критерием по противостоянию этой инфекции.

Исследование цитотоксичности выявляет способность лимфоцитов поражать определенные мишени, обычно после периода стимуляции ее клетками *in vitro* (фаза сенситизации). Поскольку механизмы этой реакции близки к иммунологическим процессам в живом организме, реакция цитотоксичности может использоваться для определения функциональных возможностей Т-клеток.

Наконец, Т-клетки могут быть внесены в смесь других клеток, участвующих в иммунном ответе *in vitro*. Усиление иммунного ответа служит в этом случае индикатором хелперной активности, а его снижение может быть мерой супрессорной активности.

Стимуляция лимфоцитов конканавалином А приводит к пролиферации большого числа Т-клеток, способных к подавлению ответа других Т-клеток. Супернатант таких стимулированных культур (или сами стимулированные клетки) ингибирует реакцию смешанных лейкоцитов в культуре или синтез иммуноглобулинов В-клетками.

Применение конканавалина А позволяет избирательно исследовать супрессорные Т-лимфоциты. Изолированные Т-лимфоциты могут быть добавлены в среду с очищенными В-клетками. При этом интенсивность Т-зависимого пролиферативного процесса и синтеза иммуноглобулинов может отражать активность хелперной субпопуляции Т-клеток. Способность их секретировать лимфокины также может быть объектом исследования,

однако такие тесты трудны в исполнении и требуют дефицитных реагентов.

Интерпретация результатов исследования функций Т-клеток должна осуществляться на уровне специализированных исследовательских лабораторий.

Морфология. В норме вилочковая железа состоит из долек, у наружного края которых располагается зона, богатая тимодитами, а в центре находится менее интенсивно окрашиваемая зона, содержащая большое число эпителиальных элементов. Эти две зоны легко отличимы друг от друга, так как они разделены четкой кортикомедуллярной границей. В мозговой зоне находятся группы концентрически наслоенных эпителиальных клеток, известных под названием телец Гассала. При нарушениях Т-клеточной системы характерно отсутствие одного или нескольких из перечисленных признаков. Выраженные дефекты сопровождаются практически полным отсутствием нормальных элементов; в железе в таких случаях определяются лишь ретикулярные клетки, залегающие в рыхлой структуре, пронизанной широкими фиброзными пучками. Характерно отсутствие телец Гассала и лимфоидных элементов (тимоциты). Вилочковая железа заметно уменьшена в размере (всего 2—3% от нормы); зачастую она не достигает средостения и располагается в области шеи. При менее выраженных дефектах может произойти ее инволюция с сохранением отдельных небольших участков с неизменной структурой. Некоторые аномалии железы характеризуются лишь уменьшением ее размера (гипоплазия и аплазия), причем иногда ее архитектоника остается интактной.

В лимфатических узлах зона лимфоцитов, залегающая непосредственно под слоем фолликулов и герментативных центров, находящихся на периферии, заполнена Т-клетками. При дефицитных состояниях с изолированным повреждением Т-клеточной системы эта зона развита слабо и содержит мало клеточных элементов. Иногда могут встречаться фолликулы, содержащие В-клетки, но при этом отсутствуют герментативные центры. В селезенке Т-лимфоциты располагаются тяжами вдоль артериол; при недостаточности вилочковой железы лимфоциты в этих участках отсутствуют.

14.3 В-КЛЕТКИ

В периферической крови можно определить число не только Т-, но и В-клеток. Наиболее широко используемые для этих целей методы основаны на выявлении молекул IgM на поверхности В-лимфоцитов. Примерно 10% мононуклеарных клеток периферической крови несут эти маркеры, а также молекулы IgD. Другие классы иммуноглобулинов, если и встречаются на поверхности В-клеток, то в очень редких случаях. Другие маркеры В-клеток перечислены в табл. 14-3, однако их физиологическая роль до сих пор не выяснена.

Для оценки функций В-клеток чаще всего используют количественное определение иммуноглобулинов в сыворотке. Частая ошибка при интерпретации результатов состоит в переоценке значения несколько сниженного уровня иммуноглобулинов. В норме он варьирует весьма широко, постепенно повышаясь на протяжении нескольких лет с весьма невысокого у детей раннего возраста до характерного для взрослого человека. Возможны и межлабораторные различия, поэтому было предложено выражать уровень иммуноглобулинов в международных единицах путем сравнения результатов, полученных в конкретной лаборатории, с результатами испытания международного эталонного стандарта. Эта проблема отодвигается на второй план, если для диагностики истинного иммунодефицитного состояния выбирают достаточно строгие критерии и учитывают результаты клинического обследования.

В большинстве случаев истинных В-клеточных иммунодефицитных состояний у детей уровень IgG не превышает 2 г/л, а IgA и IgM, как правило, вообще не удается обнаружить. Необычная форма В-клеточной недостаточности проявляется повышением уровня IgM (дисгаммаглобулинемия). Высокие уровни его являются отчасти артефактом, обусловленным его более быстрой диффузией, поскольку часть этого иммуноглобулина представлена низкомолекулярным мономером (в отличие от нормального высокомолекулярного полимера); быстрая диффузия мономера приводит к образованию широкого кольца преципитации, расцениваемого как отражение более высокого, чем в действительности, уровня IgM. Исключительно высоки или по крайней мере остаются в пределах нормы уровни одного или нескольких классов иммуноглобулинов и при некоторых формах комбинированной Т- и В-клеточной недостаточности. В этих случаях повышение их уровней сопровождается классическими электрофоретическими отклонениями, характерными для белков с ограниченной подвижностью, что наблюдается при миеломах. Обычно такие большие иммунологически инертные; у них не удается обнаружить никаких специфических антител ни до антигенной стимуляции, ни после нее. Наконец, при недостаточности отдельных подклассов IgG общий уровень этого иммуноглобулина находится в пределах нормы, однако специфические подклассы отсутствуют.

Характер распределения уровней различных иммуноглобулинов в сыворотке малоинформативен с диагностической точки зрения, тем не менее его анализ позволяет предположить скрытую патологию. Значительно уровень IgA повышается при недостаточности вилочковой железы. Низкие уровни IgG и IgA в сочетании с нормальным почти уровнем IgM в отличие от уровней иммуноглобулинов при типичной гипогаммаглобулинемии (например, IgG — 1,5 г/л, IgA — 0 г/л, IgM — 0,05 г/л) дают основание заподозрить потерю белка через желудочно-кишечный тракт. В подобных случаях значительно снижены уровни альбу-

мина и трансферрина. Аналогичные изменения происходят при гипопротейнемических состояниях, характерных для нефроза, и при лимфангиэктазии.

В случаях избирательной недостаточности IgA возникают трудности в интерпретации результатов тестов радиальной иммунодиффузии. Дело в том, что вследствие повышенной проницаемости желудочно-кишечного тракта, обусловленной недостаточностью IgA, всасывается большее количество пищевых антигенов. Из-за этого повышаются уровни антител к пищевым антигенам, особенно к белкам молока. Преципитирующие антитела к белкам мяса крупного рогатого скота перекрестно реагируют с многочисленными антисыворотками, например с козьей, входящими в состав антииммуноглобулиновых реагентов. В связи с этим при анализе результатов полосы преципитации считают результатом взаимодействия козьих антител против IgA человека с сывороточным IgA. В действительности же эти полосы обусловлены взаимодействием антител человека против IgG крупного рогатого скота с перекрестно реагирующим козьим IgG. Поскольку в обоих случаях появляется кольцо преципитации, исследователи пришли к ошибочному выводу о том, что у больного присутствует IgA, тогда как в действительности он отсутствует. Подобной ошибки можно избежать, используя для количественной оценки кроличью антисыворотку к IgA человека или исследуя сыворотку больного с помощью иммуноэлектрофореза, при котором в зоне IgA дуги преципитации не образуются.

Если уровни иммуноглобулинов не удастся однозначно интерпретировать, необходимо исследовать функции иммуноглобулинов. Для этого определяют выработку антител к специфическим антигенам. Можно использовать антигены, которыми больной иммунизирован естественным путем (групповые антигены крови, распространенные виды бактерий) или в результате искусственной вакцинации (столбнячный и дифтерийный анатоксинны), а также антигены, специально вводимые в организм для оценки иммунного ответа. Из последних, по-видимому, наиболее информативен бактериофаг фх 174: при подозрении на В-клеточную недостаточность диагноз можно установить сразу после рождения, так как в норме даже у новорожденных этот фаг элиминируется с помощью иммунных механизмов. Функциональные исследования позволяют решить проблемы, связанные с присутствием материнского IgG; эти проблемы трудно решать при проведении оценки лишь уровней иммуноглобулинов. Кроме того, различия в иммунном ответе позволяют более точно определить природу В-клеточной недостаточности. Следует подчеркнуть, что, за исключением бактериофага фх 174, живые вирусы ни в коем случае нельзя вводить больному с подозрением на иммунодефицитное состояние, так как это может привести к развитию тяжело протекающего и даже заканчивающегося смертью заболевания.

Стимулированные митогеном лаконоса В-лимфоциты, а затем выращенные в культуре в присутствии нормальных Т-клеток синтезируют и секретируют иммуноглобулины. В-клетки, несущие на своей поверхности иммуноглобулины (SIg-клетки), находятся в ранней пресекреторной стадии развития; они теряют эти молекулы после ответа на антиген и терминальной дифференцировки, в результате которой они начинают секретировать специфические антитела. Во многих случаях исследование поверхностных маркеров лимфоцитов, а также характера ответа на митоген лаконоса позволяет определить, на каком уровне произошел дефект иммунного механизма. Например, SIg-клетки обычно отсутствуют при агаммаглобулинемии, сцепленной с X-хромосомой, однако их уровень остается в пределах нормы при поздно возникающих переменных формах иммунологической недостаточности. У больных в этом случае митоген лаконоса не вызывает дальнейшей дифференцировки клеток. Таким образом, сцепленную с X-хромосомой агаммаглобулинемию можно рассматривать как дефект, связанный с нехваткой В-клеток; общие переменные иммунодефициты отражают их неспособность к терминальной дифференцировке.

У некоторых больных с переменными иммунодефицитными состояниями чрезмерно активизируются супрессорные Т-клетки. Последние при инкубации с клетками здоровых лиц полностью подавляют синтез и секрецию IgG, IgA и IgM, индуцируемых митогеном лаконоса. У других больных отмечается недостаточность хелперных Т-клеток. Таким образом, для полной оценки функции В-клеток необходимо исследовать разнообразные модулирующие влияния, а также способность лимфоцитов больного к синтезу иммуноглобулинов.

Морфология. Считается, что при классических «чистых» В-клеточных дефицитных состояниях, к основным из которых относятся сцепленные с X-хромосомой и наследуемые по ауто-сомно-рецессивному типу гипогаммаглобулинемии, функция вилочковой железы не изменяется. У больных, у которых выявляются парапротеиноподобные иммуноглобулины, она изменяется. При иммунодефицитах, сопровождающихся сниженной выработкой иммуноглобулинов, в лимфатических узлах число фолликулов уменьшено или они полностью отсутствуют; отсутствуют и герментативные центры. При избирательной недостаточности IgA может компенсаторно увеличиваться число IgM-продуцирующих клеток в lamina propria кишечника.

БОЛЕЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

14.4 ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Различают болезни с первичным повреждением функции Т- и В-клеточной системы либо с одновременным повреждением функции и той и другой систем. Клиническая картина и лечение

в каждом случае весьма различаются. В целом при вовлечении в процесс Т-клеточной системы прогноз значительно менее благоприятен. Особенно неблагоприятен он при комбинированных иммунодефицитах, когда повреждена функция обеих систем. Больные с комбинированным иммунодефицитом, как правило, умирают в первые два года жизни. С другой стороны, при заинтересованности только В-клеточной системы у некоторых даже нелеченных больных не отмечается каких-либо клинических проявлений болезни.

На основании одних только клинических данных невозможно точно установить, является ли заболевание проявлением первичной Т- или В-клеточной недостаточности. Однако некоторые клинические проявления могут свидетельствовать в пользу поражения той или иной системы.

Клиника при иммунодефицитных состояниях

- Предположительное нарушение функции Т-клеточной системы
- Системное заболевание после иммунизации любой живой вирусной вакциной или вакциной БЦЖ; необычные, угрожающие жизни осложнения после инфекций, вызванных банальными неопасными вирусами (например, гигантоклеточная пневмония при краснухе; пневмония при ветряной оспе)
- Хронический кандидоз полости рта, персистирующий после достижения ребенком возраста 6 мес и не поддающийся воздействию адекватных химиотерапевтических средств
- Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек
- Характерные признаки (мягкие тонкие волосы, карликовость за счет укорочения конечностей, типичные рентгенологические изменения) синдрома гипоплазии волос и хряща
- Внутриутробная реакция трансплантат против хозяина — наиболее типичными признаками служат эритродермия и тотальное облысение (характерно отсутствие бровей)
- Реакция трансплантат против хозяина после гемотрансфузии
- Гипокальциемия новорожденных (синдром Ди-Георге, особенно в сочетании с характерными аномалиями лица, ушных раковин и сердца)
- Небольшого размера (диаметр < 10 мкм) лимфоциты, число их постоянно составляет менее 1500 в 1 мкл; необходимо, однако, исключить потерю лимфоцитов через желудочно-кишечный тракт и лимфатическую систему
- Предположительно нарушение функции В-клеточной системы
- Рецидивирующая бактериальная пневмония, сепсис или менингит
- Узловая лимфоидная гиперплазия
- Предположительно сочетанное нарушение функции В- и Т-клеточных систем (комбинированный иммунодефицит)
- Все перечисленные проявления, за исключением хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек, а также узловой лимфоидной гиперплазии
- Признаки синдрома Вискотта — Олдрича (гнойный отит, тромбоцитопения и экзема)
- Признаки атаксии-телеангиэктазии
- Свидетельствующие об иммунодефицитном состоянии, но не без четких указаний на Т- или В-клеточный дефект
- Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*
- Экзема, не поддающаяся воздействию
- Язвенный колит у детей в возрасте до 1 года
- Диарея, не поддающаяся коррекции
- Необъяснимый гематологический дефицит (дефицит эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов)
- Тяжелый генерализованный себорейный дерматит (болезнь Лейнера) может

- свидетельствовать о недостаточности С5; себорей часто сопровождается комбинированный иммунодефицит
- Рецидивирующие гнойные инфекции наблюдаются при недостаточности С3
 - Предположительно биохимический дефект
 - Признаки комбинированного иммунодефицита с характерными повреждениями костной системы (недостаточность аденозиндезаминазы)
 - Признаки апластической анемии Дайемонда — Блекфэна (недостаточность нуклеозидфосфорилазы)
 - Предположительно нарушение функции полиморфноядерных лейкоцитов
 - Кожные инфекции (если они сочетаются с бронхиальной астмой, экземой, глубокими чертами лица, следует думать о синдроме Бакли¹)
 - Хронический остеомиелит, вызванный *Klebsiella* или *Serratia* гнойный лимфаденит (хроническая гранулематозная болезнь)
 - Давящие основания считать иммунодефицитное состояние вторичным заболеванием
 - Сопутствующая и предшествующая вирусная инфекция
 - Злокачественные новообразования лимфоидной системы (хронический лимфолейкоз, болезнь Ходжкина, миелома)

¹ Buckley R. H. et al. Pediatrics, 1972, 49:59. Из: Hong R. In: Rose N. R., Friedman H. (eds.): Manual of clinical immunology. Washington, D. C., American Society for Microbiology, 1976.

Необычные реакции на слабо патогенные инфекционные агенты и инфекции, вызванные необычными микроорганизмами, характерны для иммунодефицитных состояний; они могут развиваться при изолированном повреждении Т- или В-клеточной системы и при комбинированных заболеваниях. К основным видам микроорганизмов у больных с иммунодефицитными состояниями относятся *Pneumocystis carinii*, цитомегаловирус, вирусы кори и ветряной оспы; все они часто вызывают развитие пневмонии, заканчиваются летально. При пневмоните, вызванном любым из перечисленных микроорганизмов, всегда следует думать об иммунодефицитном состоянии.

У больных с иммунодефицитом повышена частота злокачественных новообразований. К числу причин, объясняющих этот феномен, относят повышенную чувствительность к инфекциям, вызванным онкогенными вирусами, генетические нарушения и ослабление иммунологического надзора. Последняя гипотеза основана на теории, согласно которой Т-клетки удаляют из организма все новые популяции злокачественных клеток по мере их формирования, реагируя на них как на чужеродные трансплантаты. В качестве альтернативы выдвинута гипотеза о том, что высокая частота злокачественных заболеваний лимфоидной ткани связана с нарушениями механизмов обратной связи, контролирующих индуцированную антигенами лимфопрлиферацию. Поскольку у больных с иммунодефицитами не вырабатываются антитела и другие иммунные продукты в ответ на антигенную стимуляцию, aberrантные лимфоидные элементы, подвергшиеся стимуляции, продолжают отвечать на антиген в виде пролиферации, и повторные деления клеток повышают вероятность случайной злокачественной мутации.

Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) особенно часто ассоциируется со злокачественными новообразованиями у больных с иммунодефицитами. Он обладает способностью трансформировать В-лимфоциты человека в клетки, длительно сохраняющие жизнеспособность в культуральных условиях; клоны предмалигнизированных клеток могут длительно оставаться жизнеспособными также *in vivo*. Из организма больного с иммунодефицитом такие клоны не элиминируются вследствие недостаточности функции киллерных Т-клеток. Определенную роль могут играть генетические и средовые факторы. Тревожным признаком служит значительное увеличение лимфатических узлов и постоянное ежедневное повышение температуры тела. В костном мозге и периферической крови могут быть обнаружены аномальные лимфоциты. К частым проявлениям заболевания относятся симптомы поражения центральной нервной системы.

Инfiltrаты из трансформированных В-лимфоцитов обнаруживаются в увеличенных лимфатических узлах, селезенке, лимфоидных фолликулах кишечника. Они могут состоять из иммунобластов и гистологически напоминать малигнизированные клетки, обычно имеют поликлональное происхождение и могут подвергаться регрессии либо спонтанно, либо под влиянием иммунотерапии. Пролиферация может быть настолько значительной, что создает непосредственную угрозу жизни от сдавления внутренних органов. Наблюдается и эволюция в моноклональную злокачественную опухоль.

14.5 ПЕРВИЧНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ В-КЛЕТОК

С клинической точки зрения синдромы, характеризующиеся гипогаммаглобулинемией, можно подразделить на пангипогаммаглобулинемию, селективную недостаточность отдельных классов иммуноглобулинов и недостаточность их подклассов.

Пангипогаммаглобулинемия (врожденная агаммаглобулинемия; болезнь Брутона)

Пангипогаммаглобулинемия с недостаточностью всех трех основных классов иммуноглобулинов обычно носит врожденный характер. В практике встречаются формы болезни, сцепленные с X-хромосомой (болезнь Брутона), наследуемые по аутосомно-рецессивному типу, а также спорадические и «поздние» формы, однако такое подразделение малоинформативно для определения этиологии, выбора лечения и оценки прогноза. Поскольку у некоторых больных с врожденными формами пангипогаммаглобулинемии паразитально долго отсутствуют симптомы болезни, термин «поздний» не свидетельствует о приобретенности или

вторичности заболевания. Большинство поздно выявляемых форм включены в группу вариабельных иммунодефицитов.

Клинические проявления. Больные с пангипогаμμαглобулинемией страдают рецидивирующими инфекциями, вызванными пневмококками, стафилококками и *H. influenzae*. Большие страдания причиняют конъюнктивиты, развившиеся в результате инфекции *H. influenzae*. У больных старшего возраста частым и в некоторых случаях единственным проявлением служит хронический синусит. Для взрослых больных характерны хронические заболевания легких, вызывающие в конечном итоге развитие бронхоэктазов, фиброза легких и легочного сердца. Имеются сообщения о случаях энцефалитов с летальным исходом и хронической вирусемии после инфекций, вызванных вирусом ЕСНО типа 30, а также после других вирусных инфекций.

Нередко наблюдаются аутоиммунные процессы. Характерна повышенная частота злокачественных новообразований.

У больных с иммунодефицитами резко повышена частота кожных болезней; описаны случаи не поддающихся лечению экземы и дерматомикозита. Экзема, рецидивирующие кожные абсцессы, аллергические реакции, а также грубые черты лица характерны для необычного синдрома, при котором наблюдается резкое повышение уровня IgE в сыворотке и дисфункция лейкоцитов.

Диагноз. При пангипогаμμαглобулинемии у детей уровень IgG редко превышает 2 г/л, уровни IgA и IgM резко снижены, иногда их вообще не удается обнаружить. В первые 3 мес жизни высокий уровень IgG материнского происхождения затрудняет диагностику, но выявление нормальных уровней IgA и IgM фактически исключает сколько-нибудь выраженную гипогаμμαглобулинемию. В норме уже у новорожденного довольно легко пальпируются паховые лимфатические узлы; пальпация неизменных лимфатических узлов, а также визуальное определение тонзиллярной ткани свидетельствуют против диагноза гипогаμμαглобулинемии. Редко встречающийся синдром, заключающийся в увеличении лимфатических узлов и поражении кожи, что напоминает гистиоцитоз (болезнь Оменна), рассматривается в соответствующем разделе. Необходимо установить строгие критерии диагностики заболеваний, которые следует относить к тяжелым инфекциям. Инфекции верхних дыхательных путей довольно часто встречаются в первые годы жизни, когда в течение 1 года они могут повторяться до 9—10 раз. Частые инфекции верхних дыхательных путей сами по себе не должны служить показанием к всестороннему обследованию ребенка для выявления иммунодефицитного состояния. Показанием к такому обследованию могут служить подтвержденные повторные бактериальные пневмонии или другие тяжелые инфекции.

Лечение. Терапия заключается во внутримышечном введении сывороточного иммуноглобулина, приготовленного путем precipitation спиртом (фракция Кона II). Дозу подбирают так,

чтобы уровень иммуноглобулинов в сыворотке составил 3 г/л (первая доза — 1,4 мл/кг, затем 0,7 мл/кг каждые 4 нед).

Лицам с большей массой тела большую индивидуальную дозу препарата следует вводить с интервалами в 1 нед, при этом разовую дозу необходимо пропорционально снижать. Боли в точке инъекции можно несколько уменьшить путем введения небольших количеств местноанестезирующих средств в одном шприце с сывороточным иммуноглобулином.

Препараты IgG для внутривенного введения в настоящее время становятся общедоступными. С их помощью возможно поддерживать IgG в сыворотке на уровне, близком к норме и терапевтически эффективным. Использование плазмы для создания высоких концентраций иммуноглобулинов у взрослых и детей старшего возраста в настоящее время признано небезопасным в связи с возможностью инфицирования вирусами гепатита или СПИД.

Хронические инфекции ЦНС изредка наблюдались при В-клеточных дефицитах. Ежедневное внутривенное введение IgG в подобных случаях приводит к быстрому смягчению симптоматики и последующему выздоровлению. Хроническая тромбоцитопения и гемолитическая анемия могут осложнять гипогаммаглобулинемию. Внутривенное введение гаммаглобулина сопровождается нормализацией числа тромбоцитов в крови, в связи с чем прекращается гемолиз.

Поскольку анафилактические реакции могут развиваться при внутримышечном и особенно при внутривенном введении гаммаглобулина, во время его введения необходимо тщательно наблюдать за состоянием больного. Причиной таких реакций чаще всего служат микроагрегаты иммуноглобулинов, неустраняемые принятыми методами химической технологии. К более редким причинам относится парадоксально высокая продукция анти-IgA-антител у некоторых больных с гипогаммаглобулинемией.

Препараты иммуноглобулина обогащены IgG, но все они содержат и значимые количества IgA и IgM (5—10%).

Пангипогаммаглобулинемия связана с повышенным риском хронической болезни легких. Их функциональное состояние следует ежегодно оценивать у всех больных в возрасте старше 10 лет, а при появлении клинических симптомов или рентгенологических признаков эту оценку необходимо производить раньше. Не поддающиеся коррекции болезни легких, по-видимому, свидетельствуют о неэффективности внутримышечного введения гамма-глобулина, что служит показанием к его внутривенному введению или выделению плазмы. Не существует, однако, убедительных доказательств того, что плазма эффективна при хронических болезнях легких; этот подход к лечению чисто эмпирический. Иногда определенный эффект получают при ежедневном профилактическом приеме триметоприма в дозе 10 мг/кг и сульфаметоксазола в дозе 50 мг/кг.

14.6 ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Этим термином объединяют большую группу состояний с явно выраженным В-клеточным компонентом и минимальным или не определяемым Т-компонентом. При этом исключается связанная с полом агаммаглобулинемия Брутона.

Обычно впервые симптоматика появляется в более позднем возрасте, чем при болезни Брутона; поражаются дети обоего пола.

Вместе с тем клинические проявления могут быть неотличимы от врожденной агаммаглобулинемии. Поздние проявления болезни ранее считались подтверждением приобретенного заболевания, однако семейные случаи и выявление аутоиммунных заболеваний у близких родственников свидетельствуют о наследственной природе иммунологической недостаточности. Основным отличием, по которому это состояние отличается от болезни Брутона, служат В-лимфоциты в периферической крови. Таким образом, сущность болезней этой группы заключается не в нарушении дифференцировки стволовых клеток.

Обнаружены неадекватность функции Т-хелперов, избыточность Т-клеточной супрессии, аутоантитела к В- и Т-клеткам. Попытки коррекции этих нарушений, в частности избыточной супрессии, не сопровождались положительными результатами. По мере увеличения возраста больных увеличивается и число выявляемых нарушений функции Т-клеток.

Почти у 25% больных с вариабельной иммунологической недостаточностью выражена мальабсорбция с частым нарушением всасывания витамина В₁₂. У них, как правило, выявляется лямблиоз. Описаны непереносимость лактозы, дисахаридазная недостаточность, аномалии ворсинок, узловатая лимфоидная гиперплазия. В селезенке, легких и коже выявлены множественные гранулемы без казеоза. Их причина неясна, однако лечение кортикостероидами сопровождается уменьшением как числа, так и размеров гранулем.

Селективная иммунологическая недостаточность

Избирательная недостаточность IgA или IgM изучена достаточно полно; клиническое значение избирательного дефицита IgE, как сочетающегося с атаксией-телеангиэктазией, так и не сочетающегося с ней, пока еще не установлено. Избирательная недостаточность всех классов иммуноглобулинов в литературе не описана; известны, однако, случаи недостаточности отдельных подклассов IgG.

Селективная недостаточность IgA. Основные осложнения при этом состоянии связаны с секреторным IgA как основным иммуноглобулином, защищающим дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт, а также другие секреторные участки организма. Следствием его недостаточности являются рецидиви-

рующие респираторные инфекции и различные синдромы, сопровождающиеся хронической диареей. Отмечена выраженная связь этого вида иммунологической недостаточности с аутоиммунными заболеваниями, особенно с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом. Считается, что аутоиммунное состояние обусловлено бесконтрольным поступлением в лимфоидную систему антигенов из желудочно-кишечного тракта, вызывающего его чрезмерную стимуляцию и формирование комплексов антиген — антитело. Другой причиной такой связи может служить выраженная зависимость выработки IgA от сохранности функции вилочковой железы. Вероятно, о недостаточности ее функции можно судить по сниженной продукции этого иммуноглобулина. Отсутствие или недостаточность в вилочковой железе супрессорных Т-клеток может предрасполагать к развитию аутоиммунного состояния.

У некоторых больных с избирательной недостаточностью IgA может наступить спонтанное выздоровление. Так, у двух больных с этим видом иммунологической недостаточности уровень IgA постепенно нормализовался в течение 3—5 лет без какого-либо специфического лечения. Это предположение основано на том, что, во-первых, у всех обследованных до настоящего времени больных число несекретирующих лимфоцитов, несущих на своей поверхности молекулы IgA, находилось в пределах нормы и, во-вторых, как свидетельствуют результаты одного из исследований, эти клетки после стимуляции *in vitro* начинают секретировать IgA. Можно поэтому предположить, что возможности спонтанного выздоровления существуют у всех больных. Избирательная недостаточность IgA может быть спровоцирована внешними факторами, например введением фенитоина (дифенин).

У больных с селективной тотальной недостаточностью IgA сохраняется способность синтеза IgG-антител, а В-клетки активно отвечают на большинство антигенов. При введении таким больным IgA любого происхождения весьма вероятно выработка к нему антител, поскольку их иммунная система распознает его как чужеродный белок. Часто источником IgA служит иммунный сывороточный гамма-глобулин. Это обусловлено распространенной и, по нашему мнению, неоправданной практикой эмпирического назначения иммунного сывороточного гамма-глобулина в качестве профилактического средства детям, страдающим частыми респираторными инфекциями, что характерно для больных с тотальным отсутствием IgA. В иммунном сывороточном гамма-глобулине содержатся следовые количества IgA, которых оказывается достаточно для сенсibilизации ребенка с тотальной недостаточностью IgA, но недостаточно для создания защиты от микроорганизмов, вызывающих респираторные инфекции. Если в последующем больному переливают кровь или ее продукты, содержащие значительное количество IgA, у него может развиваться анафилактическая реакция с летальным исходом. Следовательно, детям, страдающим частыми инфекциями верх-

них дыхательных путей, без особых показаний не следует вводить иммунный сывороточный гамма-глобулин, особенно повторно. Точно так же больным с установленной тотальной недостаточностью IgA нельзя переливать кровь или ее продукты без предварительной проверки на отсутствие в их сыворотке антител к IgA.

Избирательная недостаточность IgA может наследоваться по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу. Сибсы больных с пангипогаммаглобулинемией часто страдают избирательной недостаточностью IgA. Интересно, хотя до сих пор и необъяснимо, сочетание этого вида избирательной недостаточности с аномалией хромосомы 18; на ней, по-видимому, не локализируются структурные гены иммуноглобулинов.

Выработка сывороточного и секреторного IgA контролируется, вероятно, разными генами, однако практически у всех больных с недостаточностью сывороточного отмечается недостаточность и секреторного IgA. Иногда при недостаточности сывороточного IgA в кишечнике удавалось обнаружить плазматические клетки, несущие этот иммуноглобулин. Поскольку при этом не была проведена полная оценка способности вырабатывать секреторный IgA в желудочно-кишечном тракте и дыхательных путях, остается невыясненным, соответствовало ли норме количество IgA-продуцирующих клеток во всей секреторной системе организма и был ли уровень синтеза этими клетками секреторного IgA достаточным для создания защиты. Таким образом, следует признать, что наибольшее значение имеет нормальная функция IgA в различных секретах; с практической же точки зрения в большинстве случаев определение его содержания в сыворотке позволяет достоверно судить о выработке секреторного IgA. Его недостаточность при нормальном уровне в сыворотке связана с недостаточностью секреторного компонента. Таким образом, можно считать, что при соответствующей симптоматике уровень секреторного IgA необходимо определять независимо от его уровня в сыворотке.

Селективная недостаточность секреторного компонента. Секреторный компонент (СК) представляет собой белок, вырабатываемый эпителиальными клетками в разных участках организма. Секреторный компонент присутствует на всех молекулах IgA, секретированного в просвет кишечника; СК может играть важную роль в транспорте IgA и, вероятно, IgM из места их синтеза в плазматических клетках lamina propria кишечника. Недавно появилось сообщение об отсутствии или недостаточности СК у 5 из 8 детей с синдромом внезапной смерти. Его недостаточность была выявлена у двух детей с хронической диареей. У этих больных имела место и недостаточность секреторного IgA на фоне его нормального уровня в сыворотке.

Селективная недостаточность IgM. Этот вид иммунологической недостаточности относится к первичным состояниям. Частота его составляет примерно 1 : 1000. Больные умирают обычно

от быстрого гематогенного распространения бактериальных инфекций; кроме того, у них отмечаются атопия и спленомегалия. Среди этих больных чаще встречаются с болезнью Уиппла, региональным энтеритом и узловой лимфоидной гиперплазией.

При первых признаках инфекции необходимо начинать мощную антибактериальную терапию. Некоторые специалисты рекомендуют начинать лечить и родственников больных, если у них не известен уровень IgM в сыворотке.

Селективная недостаточность подклассов IgG. При недостаточности отдельных подклассов IgG общий уровень его находится в пределах нормы, однако гетерогенность электрофоретической подвижности может быть ограничена. При проведении тестов на способность к формированию специфических антител они вырабатываются в ответ на одни антигены, но не вырабатываются при действии других. В клиническом плане у больных повышается как и при пангипогаммаглобулинемии чувствительность к инфекциям. Лишь у некоторых больных удается добиться улучшения состояния с помощью введения гаммаглобулина.

14.7 ПЕРВИЧНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ Т-КЛЕТОК

При нарушении механизмов защиты, связанных с функцией Т-клеток, и неизменной функции В-клеток инфекции вызываются главным образом грибами или вирусами. При недостаточности Т-клеток развиваются хронические интерстициальная пневмония и субатрофический ринит и нейтропения. К основным типам нарушения функции Т-клеток, при которых удается обнаружить иммуноглобулины (они обычно сохраняют свою функцию), относятся синдромы Ди Георге и Незелофа, гипоплазия волос и хрящей, некоторые виды недостаточности аденозиндезаминазы и недостаточность нуклеозидфосфорилазы.

Синдром Ди Георге. Вилочковая железа развивается из III и IV жаберных дуг вместе с паразитовидными железами. Нарушение эмбрионального развития этих производных приводит к комбинированной недостаточности вилочковой железы и паразитовидных желез в сочетании с врожденными дефектами дуги аорты и сердца. К другим признакам заболевания относятся гипоплазия нижней челюсти, деформация ушных раковин и укороченный желобок верхней губы. Для этого синдрома характерен чрезвычайно широкий диапазон клинических проявлений: от минимальной недостаточности вилочковой железы, при которой сохраняется возможность спонтанного восстановления функции Т-клеток, до такой тяжелой недостаточности, что нарушается даже функция В-клеток. При посмертном морфологическом исследовании вилочковой железы при синдроме Ди Георге выявляют выраженную в разной степени гипоплазию на фоне сохранившейся архитектоники. У больного с этим синдромом обязательны недостаточность паразитовидных желез (снижение

уровня паратгормона) и дисфункция Т-клеток. Другие его проявления встречаются не всегда.

Первым признаком часто бывает гипокальциемия в неонатальный период. В таких случаях необходимо тщательно обследовать ребенка с целью выявления характерных черт лица и патологии со стороны сердца. В связи с тем что в этот период организм больного, как правило, еще не подвергается стрессовому воздействию, достаточному по своей силе для того, чтобы привести к исчезновению на рентгенограмме тени вилочковой железы, рентгенографическое исследование грудной клетки может дать ценную информацию. Если гипокальциемия выражена умеренно, диагноз может быть впервые установлен в кардиологической клинике. Последние сообщения свидетельствуют о том, что в некоторых случаях синдром Зельвегера может быть принят за синдром Ди Георге. Для первого из них характерно отсутствие пероксисом.

Для лечения больных с синдромом Ди Георге весьма эффективна трансплантация вилочковой железы; однако в ряде случаев происходит спонтанное выздоровление. Имплантация вилочковой железы в непроницаемой для клеток камере также может привести к нормализации функции Т-клеток, что свидетельствует о важной роли в процессах восстановления гуморальных (гормональные) факторов.

Алимфоцитоз (синдром Незелофа). Синдром Незелофа отличается от синдрома Ди Георге отсутствием у больного поражения параситовидных желез и сердца. Специфические антитела Neselof в своей оригинальной работе не исследовал. Клинические случаи недостаточности Т-клеток, при которых удается обнаружить определенные уровни иммуноглобулинов, классифицируют как синдром Незелофа. Сторонники новых концепций относительно роли вилочковой железы в функционировании системы В-клеток уделяют большое внимание этому различию. Авторы настоящего раздела считают, что о синдроме Незелофа следует думать при сочетании иммуноглобулинов известной специфичности с недостаточностью Т-клеток. Кроме того, такие больные отличаются от тех, у которых определяются иммуноглобулины, но не удается установить их специфичность. У больных последней группы часто не вырабатываются все три основные класса иммуноглобулинов; у них нередко выявляются изменения на электрофореграммах. Авторы полагают, что эти больные страдают разновидностью комбинированной недостаточности В- и Т-клеток.

Гипоплазия волос и хрящей. Этот вид гипоплазии представляет собой уникальную форму костной дисплазии, проявляющейся карликовостью за счет укорочения конечностей, ростом редких и истонченных волос, отсутствием у них центрального пигментного стержня и нейтропенией. Заболевание впервые было выявлено у представителей меннонитов секты Якоба Аммана, а позднее и в других популяциях. Иммунологическая недостаточ-

ность отмечается у небольшого числа лиц, страдающих карликовостью вследствие укорочения конечностей. Более того, хотя результаты разнообразных тестов свидетельствуют практически о полном отсутствии функции Т-клеток у больных, они чувствительны лишь к ограниченному кругу возбудителей, главным образом к вирусам коровьей и ветряной оспы. Хронический кандидоз, например, не характерен для этой формы недостаточности Т-клеток.

Информация об эффективности лечения при гипоплазии волос и хрящей крайне ограничена. У одного больного эффективной оказалась трансплантация костного мозга.

14.8 КОМБИНИРОВАННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ Т- И В-КЛЕТОК

Заболевания характеризуются выраженным угнетением функции как Т-, так и В-клеток. Первоначально считали, что комбинированные нарушения их обусловлены поражением стволовых клеток на этапе развития, непосредственно предшествующем их дифференцировке в Т- и В-клетки. Последние данные, однако, позволяют считать, что дифференцировка В-клеток во многом зависит от функции вилочковой железы. В связи с этим можно сделать вывод, что по крайней мере некоторые комбинированные нарушения В- и Т-клеток могут быть связаны с первичной недостаточностью функции вилочковой железы.

Комбинированная иммунологическая недостаточность. Первоначально дефиницию «тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность» использовали для описания синдрома, развивающегося у грудного ребенка и обычно заканчивающегося его смертью в возрасте до 2 лет. В настоящее время известны более легкие формы заболевания, при которых смерть больного не является неотвратимой. Болезнь протекает тяжелее при одновременном вовлечении в процесс Т- и В-клеточных систем, чем при дефекте одной из них. Инфекционные заболевания характерны для соответствующего вида иммунологической недостаточности.

Если под комбинированной иммунологической недостаточностью понимать состояние, при котором снижается функция как Т-, так и В-клеток, то отсутствие продуктов любой из этих систем не представляет собой абсолютного условия для постановки диагноза. Его можно поставить, если у больного не определяется нормальная функция Т-клеток за исключением способности образовывать розетку с эритроцитами барана, а также если у него присутствуют все классы иммуноглобулинов или некоторые из них, но антитела не вырабатываются («клеточный иммунодефицит при наличии иммуноглобулина»). Эти дети подвержены инфекциям и другим заболеваниям в той же степени, что и дети, у которых вообще не удается обнаружить лимфоциты или иммуноглобулины.

Помимо уже описанных симптомов, сопровождающих изолированные формы иммунологической недостаточности, для комбинированной формы характерны другие признаки. Заболеванию часто сопровождается уменьшением массы тела ребенка независимо от того, страдает он хронической диареей или нет. Последняя обычно не поддается воздействию лечебных средств, в связи с чем возникает необходимость в полном парентеральном питании. Кроме того, присоединяются необычные кожные высыпания, тотальная алопеция, чрезмерно выраженная многочисленными кожными складками, большие пупочные грыжи и чрезмерная гибкость суставов. Один из видов комбинированной иммунологической недостаточности сочетается с карликовостью, обусловленной укорочением конечностей, что в свою очередь связано с метафизарной или спондилоэпифизарной дисплазией.

Из гематологических нарушений следует отметить тромбоцитоз, нейтропению, анемию, моноцитоз и эозинофилию. Последние два могут развиваться в ответ на такие тяжелые формы инфекции, как пневмоцистная пневмония.

При комбинированной иммунологической недостаточности эффективна трансплантация костного мозга. Этот метод позволяет добиться полного и длительного восстановления функции как В-, так и Т-клеток. Адекватное приживление происходит, если трансплантат получен от сибса большого, подобранного по локусу главного комплекса гистосовместимости. В большей степени выраженность реакции трансплантат против хозяина определяет совместимость по локусу HLA-D. К сожалению, совместимыми могут быть трансплантаты только от 25% сибсов.

Недавно были предложены методы, позволяющие трансплантировать костный мозг от доноров с идентичным гаплотипом (обычно от родителей детям). Зрелые Т-клетки удаляют из трансплантируемого материала путем его обработки лектином, полученным из соевых бобов, или моноклональными антителами против зрелых Т-клеток.

Обработанный таким способом костный мозг вызывает самую минимальную или поддающуюся контролю реакцию «трансплантат против хозяина». Неприживление трансплантата при этом отмечается достаточно часто, что подтверждает тот факт, что различия по антигенам гистосовместимости представляют собой достаточно мощный стимул для формирования реакции отторжения даже у большого с практически отсутствующим иммунитетом.

В этом случае необходимо осуществлять иммуносупрессию реципиента, несмотря на самое глубокое исходное угнетение функций его Т-клеточной системы. Необходимость предварительного удаления Т-клеток значительно усложняет технику пересадки гаплоидентичного костного мозга, однако лечение может оказаться успешным.

Лечение с помощью фактора переноса или гормонов вилочковой железы не сопровождалось выраженным эффектом. В ряде

случаев обнадеживающие результаты получают при трансплантации печени плода, его печени и вилочковой железы, только вилочковой железы или эпителия вилочковой железы, выращенного в культуре; вполне возможно, что больных с разными формами комбинированной иммунологической недостаточности необходимо лечить разными методами.

Больные с инфекциями, вызванными пневмоцистами, поддаются лечению бактримом; он рекомендуется в качестве профилактического средства перед трансплантацией костного мозга. Лечение при инфекциях, вызванных цитомегаловирусом, вирусом кори и ветряной оспы, не сопровождается желаемым результатом. Больному ребенку после его контакта с ветряной оспой с целью предупреждения инфекции показано ввести иммуноглобулин против вируса простого герпеса. Больного пневмонией, вызванной вирусом ветряной оспы, можно попытаться лечить с помощью ацикловира или цитарабина.

Комбинированная иммунологическая недостаточность и синдром Леттерера — Сиве (болезнь Оменна). Одна из форм комбинированного иммунодефицита характеризуется хроническими кожными высыпаниями, гепатоспленомегалией, эозинофилией и гистиоцитарной инфильтрацией лимфатических узлов. Выраженный гистиоцитоз у больных нередко сопровождался и синдромом Леттерера — Сиве. Кожные высыпания при этом синдроме, представляющиеся крайне выраженной себореей и гистиоцитарной инфильтрацией, в действительности совершенно отличаются от высыпаний, наблюдаемых при любой из форм комбинированной иммунологической недостаточности. Кроме того, при синдроме Леттерера — Сиве иммунитет не нарушен, если только больной не получает цитостатических препаратов. Комбинированный иммунодефицит этого типа представляет собой одну из форм тяжелой иммунологической недостаточности, при которой выраженная дисфункция Т- и В-клеток сочетается с легко пальпируемыми лимфатическими узлами. Обычно результаты многих тестов, с помощью которых оценивают функцию лимфоцитов, находятся в пределах нормы, поэтому для подтверждения диагноза может потребоваться биопсия вилочковой железы. Недостаточность фермента 5-нуклеотидазы может являться характерной чертой болезни Оменна. Часто ведущим признаком заболевания служит пневмония, вызванная пневмоцистами. Сыпь представляет собой проявление хронической реакции трансплантат против хозяина.

Синдром Вискотта — Олдрича. Заболевание, сцепленное с X-хромосомой, наследуется по рецессивному типу и характеризуется тромбоцитопенией, экземой и гнойным отитом. Уровни IgA и IgE в сыворотке значительно повышены, уровень IgM снижен. Часто выявляется лимфопения, терминальный период нередко знаменуется появлением злокачественного ретикулоэндотелиоза. Тромбоциты периферической крови отличаются малыми размерами. Предполагается, что основную роль в патогене-

лезе болезни играет нарушение связывания мембранных поверхностных белков с углеводами.

Причины повышенной склонности больных к инфекциям не ясны. Наиболее выраженный иммунологический дефект при этом синдроме заключается в отсутствии способности вырабатывать антитела к углеводным антигенам, но по мере прогрессирования заболевания снижается реакция и на другие антигены. При детальном обследовании может быть выявлена умеренная дисфункция Т-клеток, которая, однако, выражена в меньшей степени, чем при обычных формах Т-клеточной недостаточности. Со временем патологические изменения нарастают, уровень IgA повышается, а IgM снижается; развиваются аномалии лимфоидных тканей.

С целью лечения больных с успехом была произведена трансплантация костного мозга. В отличие от комбинированной иммунологической недостаточности больного при синдроме Вискотта—Олдрича в подготовительный период перед трансплантацией необходимо произвести тотальное рентгеновское облучение или ввести миелосан. Особенно это важно при пересадке костного мозга от гаплондентичного донора. Спленэктомия может обеспечить уменьшение тромбоцитопении в случае, если невозможна трансплантация костного мозга. Ее желателно проводить в ранние сроки заболевания.

Атаксия-телеангиэктазия. Для больных характерны атаксия, телеангиэктазия кожи и конъюнктивальной оболочки, рецидивирующие пневмонии и синуситы, эндокринные нарушения и вариабельная недостаточность В- и Т-клеток. Дисфункция В-клеток чаще всего проявляется изолированной или сочетанной недостаточностью IgA и IgE. Заболевание может быть обусловлено распространенным дефектом эмбрионального развития, что приводит к нарушению мезодермоэктодермальных взаимодействий, результатом чего в свою очередь являются телеангиэктазия, неврологические признаки и аномалии лимфоидных тканей. Повышение уровня альфа-фетопротеина практически у всех больных коррелирует с нарушением эмбриогенеза. Поскольку этот белок синтезируют только клетки фетального типа, его выработка в постнатальный период свидетельствует о блокаде созревания клеток в эмбриональный период. Аналогичные нарушения эмбриогенеза, повреждающие с помощью еще не выясненных механизмов многочисленные органы и системы, могут обусловить проявления у больного атаксии-телеангиэктазии. Некоторые исследователи обнаружили у больных признаки аутоиммунитета против различных органов и систем, включая головной мозг и тимоциты, и предположили, что аутоагрессия играет определенную роль в патогенезе синдрома. У больных нарушены механизмы восстановления структуры ДНК, с чем связана высокая частота хромосомных разрывов в их карิโอ типе.

Дефект восстановления ограничен главным образом нарушениями структуры хромосом, вызванными воздействием рент-

геновских лучей. При воздействии же ультрафиолетовых лучей оно адекватно. Дефект возникает с начала лучевого или радиомиметического воздействия на злокачественные новообразования. Возможно, что нарушения репарации ДНК имеют прямое отношение к симптоматике заболевания.

Предполагают, что они отражают нарушения базисных механизмов дифференцировки.

Заболевание наследуется по аутосомному и, очевидно, рецессивному типу. Первым неврологическим признаком обычно служит мозжечковая атаксия; умственное развитие вначале соответствует возрасту, однако затем, по-видимому, задерживается на уровне возраста 10 лет. Маскообразное выражение лица в сочетании со слюнотечением придает всем больным паразитальное внешнее сходство. Телеангиэктазы наиболее выражены на склерах, нередко на коже ушных раковин, боковых поверхностей носа, локтевых сгибов и подколенных ямок.

Сочетанная недостаточность IgA и IgE наблюдается у 50—70% больных, избирательная недостаточность IgE встречается у 20—40%. Нередка избирательная недостаточность IgA. Выраженная в разной степени дисфункция Т-клеток со временем усиливается, в терминальном периоде часто присоединяется злокачественная лимфома, которая и становится причиной смерти больного.

14.9 ХРОНИЧЕСКИЙ КАНДИДОЗ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Эта хроническая, вялотекущая, форма кандидоза характерна для слизистых оболочек и кожных покровов. Очаги поражения могут локализоваться на коже туловища и конечностей; у некоторых больных развивается онихомикоз. В ряде случаев присоединяется эндокринная недостаточность, проявляющаяся снижением функции надпочечников, околощитовидных и щитовидной желез. Вначале повышается чувствительность только к *Candida*, сопротивляемость по отношению к другим микроорганизмам не нарушена. Однако постепенно иммунитет ослабевает и развиваются инфекции, вызванные другими условно-патогенными микроорганизмами.

В основе хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек могут лежать разнообразные иммунологические нарушения: дефекты Т-клеточного иммунитета, выявляемые с помощью обычных тестов, недостаточность фактора, ингибирующего миграцию (МИФ), избирательная недостаточность IgA или биотина. У некоторых больных не удается выявить каких бы то ни было отклонений от нормы.

Эффективно внутривенное введение амфотерицина, однако после прекращения лечения заболевание часто рецидивирует. У больных, с трудом поддающихся лечению, более или менее успешно применяли клотримазол, кетоконазол, фактор перено-

са, инфузии лейкоцитов и тимозина. Очень важно помнить, что в любой момент может развиваться эндокринопатия, например острая недостаточность надпочечников.

14.10 РЕАКЦИЯ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

Состояния, характеризующиеся недостаточностью Т-клеток, могут осложниться, если в организм больного при гемотрансфузии или трансплантации костного мозга поступают иммунокомпетентные (Т-киллерные) клетки. Реже это может произойти и в итоге при трансфузиях, обусловленных эритробластозом плода, или трансплацентарном проникновении материнских клеток в систему кровообращения плода. В последних случаях до сих пор остается не ясным, представляет ли собой Т-клеточная недостаточность у плода необходимую предпосылку развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Тот факт, что подобные реакции у здоровых лиц редки, но характерны для больных с иммунологической недостаточностью, дает основание предполагать, что у здоровых плодов они не развиваются.

Реакции «трансплантат против хозяина» могут протекать в острой или хронической форме. Острая форма обычно наблюдается у реципиентов, получивших кровь или костный мозг от лиц, несовместимых по локусу HLA-D; она чаще всего развивается при переливании крови больному с дисфункцией Т-клеток, в редких случаях — после трансплантации фетальных тканей, иногда у больного лейкозом после переливания ему отдельных фракций крови. Эти реакции все же относятся к редким и, по-видимому, встречаются лишь в случаях стечения целого ряда обстоятельств. Хронические формы РТПХ развиваются после внутриматочных гемотрансфузий, трансплантации костного мозга от доноров, совместимых по локусу (HLA-D) (особенно при лейкозе), а также после трансплантации печени и вилочковой железы плода.

Острая форма характеризуется появлением через 7—14 дней после трансплантации кожных высыпаний. Они могут быть макулопапулезными, а в более тяжелых случаях развивается синдром ошпаренной кожи. К отличительным гистологическим признакам относятся перипортальный некроз печени, коагуляционный некроз эпидермиса и поражение крипт желудочно-кишечного тракта. Если источником киллерных Т-клеток служит трансплантат от донора, не совместимого по локусу HLA-D, может развиваться РТПХ, заканчивающаяся смертью больного. При совместимости трансплантата по локусу HLA-D РТПХ может варьировать от преходящих кожных высыпаний, сопровождающихся незначительным транзиторным повышением уровня печеночных ферментов, до тяжелого, но, как правило, не приводящего к смерти заболевания. Реакции «трансплантат против хозяина» способствуют активации латентно текущих вирусных инфекций. Так, у носителя цитомегаловируса после развития

РТПХ инфекция может принять распространенный характер и привести к смерти больного еще до восстановления его иммунологического статуса. Возможно, по аналогичным причинам в раннем посттрансплантационном периоде ребенок заболевает пневмонией, вызванной пневмоцистами.

Хронической форме РТПХ присущи эритродермия, алопеция и задержка физического развития. Лечение больных в последние годы стало более эффективным. Высокие дозы кортикостероидов, моноклональные анти-Т-клеточные антитела, антитимокитарный и антилимфоцитарный глобулины используют в разнообразных сочетаниях. У некоторых больных наступает полное обратное развитие клинической симптоматики.

14.11 ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Первичная причина этих состояний лежит вне лимфоидной системы. Повреждение элементов иммунной системы представляет собой часть более генерализованных процессов или результирует определенные свойства первичного заболевания, оказывающие непосредственное воздействие на лимфоидную систему или вызывающие истощение продуктов ее деятельности.

Недостаточность аденозиндезаминазы (АДА) и нуклеозидфосфорилазы (НФ). Эти энзимопатии были первыми биохимическими нарушениями, о которых сообщалось в связи с состояниями иммунодефицита. Обычно больные, у которых отсутствуют АДА, страдают комбинированной иммунологической недостаточностью, но иногда у них выявляют лишь отдельные дефекты тимусзависимой системы. Недостаточность НФ обычно проявляется изолированным дефектом Т-клеток, однако с течением времени она обуславливает дефект В-клеток. Эти биохимические нарушения приводят к состоянию иммунодефицита вследствие токсического воздействия на лимфоциты продуктов, накапливающихся в результате отсутствия способности катаболизировать пурины. Аденозиндезаминаза катализирует превращение аденозина в инозин; в ее отсутствие в лимфоцитах повышается уровень АТФ, цАМФ и их дезоксианалогов. Нуклеозидфосфорилаза катализирует обратное превращение инозина в гипоксантин, гуанозина в гуанин и ксантозина в ксантин. Нарушение нормальных катаболических процессов приводит к накоплению инозина и гуанозина. Вопрос о том, являются ли эти или другие метаболиты непосредственными токсическими факторами, пока не выяснен, однако принципиальное представление о медленном токсическом истощении лимфоидной системы при этих дефектах, по-видимому, справедливо.

Для клинических проявлений этих биохимических дефектов характерен период сохранения нормальной функции лимфоидной системы, вслед за которым происходит постепенное ослабление иммунитета (иммунологическое истощение).

Диагноз устанавливают, измеряя уровни ферментов в эри-

троцитах. Заболевание может быть заподозрено и на основании данных анамнеза, свидетельствующих о приобретенном позднем дефекте иммунной системы и (при недостаточности НФ) при обнаружении низкого уровня мочевой кислоты в сыворотке. Для недостаточности АДА характерны изменения в костях в виде скошенности концов ребер и приобретения лопаточной костью квадратообразных очертаний. Недостаточность НФ может привести к мегалобластной анемии, аплазии красного ростка костного мозга или спастическим тетрапарезам.

Определенный эффект у некоторых больных с недостаточностью АДА был получен при повторных гемотрансфузиях. Опыт аналогичного лечения недостаточности НФ очень ограничен, а у единственного больного оно оказалось неэффективным. У другого больного эффект был получен после инъекций тимозина, однако у него развилась аллергия к этому гормону, вследствие чего лечение пришлось прекратить.

Трансплантация выращенных в культуре фрагментов вилочковой железы, по-видимому, может оказаться полезной в лечении таких больных, как и пересадка костного мозга.

Потеря организмом иммунологических материалов. Выведение из организма белка и, следовательно, иммуноглобулинов может происходить через мочевые пути, желудочно-кишечный тракт и лимфатическую систему. При нефротических синдромах через клубочковый аппарат проходят IgG и IgA, но в нем задерживаются более крупные молекулы IgM, уровень которого в сыворотке остается почти в пределах нормы. Выработка антитела не нарушается, и чувствительность к инфекциям не повышается (склонность детей, страдающих нефротическим синдромом, к развитию пневмококкового перитонита, по-видимому, связана с асцитом и отсутствием в прошлом контакта с пневмококковой инфекцией, и не обусловлена иммунологическим дефектом). Аналогична ситуация при энтеропатии, сопровождающейся потерей белка. Для того и другого заболевания характерна гипогаммаглобулинемия, связанная с отеками или гипопальбуминемией. При потере организмом иммунологических материалов через лимфатическую систему (независимо от того, связаны они с врожденными дефектами лимфатических сосудов или с повреждениями лимфатической системы в результате хирургических вмешательств) речь идет о лимфоцитах и циркулирующих иммуноглобулинах. Число лимфоцитов может уменьшиться до $\frac{1}{3}$ от нормы, а уровень всех трех основных классов иммуноглобулинов снизиться в 2 раза. С помощью функциональных тестов выявляют снижение реактивности Т-клеток *in vitro*; срок приживления аллогенных кожных трансплантатов увеличивается до 2 лет. Резистентность к инфекциям, как это ни удивительно, не снижается (за исключением случаев развития хилоторакса); лимфангектазы, локализованные в грудной полости, чаще сопровождаются инфекционными осложнениями, чем в других участках тела.

Недостаточность питания. При белково-энергетической недостаточности часты диссеминированные формы терпетической инфекции и сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями. Корь при этом состоянии может закончиться смертью ребенка. Отмечается глубокая лимфопения, нарушается реактивность лимфоцитов *in vitro*, уменьшаются размеры миндалин и вилочковой железы. Функция В-клеток обычно нарушается незначительно; уровень IgE может быть значительно повышен.

Функции клеток иммунной системы зависят от двухвалентных катионов. Например, внутриклеточное движение ионов кальция вызывает пролиферацию лимфоцитов; в литературе встречаются сообщения об иммунодефицитных состояниях, связанных с изменением уровня меди, цинка, железа и кальция. Известна энтеропатическая форма акродерматита, связанная с нарушением всасывания цинка; хронический кандидоз может быть обусловлен недостаточностью биотина.

Снижение иммунитета под влиянием химических или физических факторов. Широкое использование иммунодепрессивных лекарственных препаратов при аутоиммунных заболеваниях и с целью предотвращения отторжения трансплантатов сопровождалось развитием целого ряда иммунодефицитных состояний, которые связаны и с лечением цитостатическими препаратами больных раком. Необходимо отметить, что иммунный статус, как правило, сохраняется на том уровне, который был до начала лечения, если только не применяются крайне высокие дозы лекарственных средств.

Сочетание химиотерапии с облучением больных лейкозом значительно повышает уровень их смертности от инфекционных болезней. При этом у них развивается комбинированная недостаточность Т- и В-клеточных систем. После прекращения лечения восстановление иммунологического статуса может произойти лишь через 1 год.

Введение больным антилимфоцитарной сыворотки или глобулина вызывает выраженное угнетение функции Т-клеток, в результате чего повышается уровень заболеваемости инфекциями, вызванными грибами, простейшими и вирусами.

Вирусные инфекции. Внутриутробные инфекции могут приводить к нарушениям формирования лимфоидных клеток и органов, главным образом вилочковой железы, в которой происходят процессы первичной дифференцировки. Недостаточность В-клеточной системы развивается после инфицирования вирусом Эпштейна — Барр. Заболевание (болезнь Дункана) предполагается как связанное с X-хромосомой. Течение инфекции необычно тяжелое и острое. Ассоциация вирусной инфекции с приобретенным синдромом иммунологической недостаточности обсуждается в соответствующем разделе.

Ричард Хонг (Richard Hong)

Список литературы

- Ammann A. J., Hong R.* Disorders of the T cell system. — In: Immunologic Disorders in Infants and Children/Eds. E. R. Stiehm, V. A. Fulginiti. — 2nd ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1980, p. 286.
- Hadden J. W., Stewart W. E.* (eds.) The Lymphokines. — Clifton: NJ, Humana Press, 1981.
- Horowitz S. D., Hong R.* The Pathogenesis and Treatment of Immunodeficiency. — Basel: S. Karger, 1977.
- Moretta L.* (ed.) Lymphocytes. I. Sem. Hematol., 1984, 21, 223.
- Moretta L., Fauci A. S.* (eds.) Lymphocytes. II. Sem. Hematol., 1985, 22, 1.
- Ochs H. D., Wedgwood R. J.* Disorders of the B cell system. — In: Immunologic Disorders in Infants and Children/Eds. E. R. Stiehm, V. A. Fulginiti. — 2nd ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1980, p. 239.
- Oxelius V. A.* Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. — Clin. Exp. Immunol., 1974, 17, 19.
- Purtillo D. T.* Epstein-Barr virus-induced oncogenesis in immune deficient individuals. — Lancet, 1980, 1, 300.
- Reinherz E. L., Geha R., Rapoport J. M.* et al. Reconstitution after transplantation with T-lymphocyte-depleted HLA haplotype-mismatched bone marrow for severe combined immunodeficiency. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1982, 79, 6047.
- Reisner Y., Kapoor N., Kirkpatrick D.* et al. Transplantation of severe combined immunodeficiency with HLA-A, B, D, Dr incompatible parental marrow cells fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells. — Blood, 1983, 61, 341.
- Rosen F. S., Cooper M. D., Wedgwood R. J. P.* The primary immunodeficiencies (First of two parts). — N. Engl. J. Med., 1984, 311, 235.
- Rosen F. S., Cooper M. D., Wedgwood R. J. P.* The primary immunodeficiencies (Second of two parts). — N. Engl. J. Med., 1984, 311, 300.
- Shannon K. M., Ammann A. J.* Acquired immune deficiency syndrome in childhood. — J. Pediatr., 1985, 106, 332.

14.12 СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Введение. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) стал занимать значительное место в дифференциальной диагностике иммунодефицитных состояний у детей. На основании результатов эпидемиологических исследований предполагают, что дети могут заразиться от матерей-носителей возбудителя заболевания, он может быть передан при трансфузиях крови и ее препаратов, таких, как антигемофильный глобулин. Половым путем, наиболее частым у взрослых, возбудитель относительно редко передается у подростков, живущих половой жизнью. Излечение пока невозможно, но раннее распознавание и лечение могут предотвратить распространение болезни и, вероятно, продлить жизнь больного.

Этиология. СПИД в 1980 г. был впервые выделен как нозологическая форма у молодых мужчин-гомосексуалистов, проявляющаяся саркомой Капоши и упорно текущими инфекциями. Было отмечено внезапное увеличение частоты заболевания среди ранее здоровых мужчин в отдаленных географических регионах (Нью-Йорк и Сан-Франциско). Результаты исследований свидетельствуют о связи между образом жизни и риском заболевания СПИДом. К основным факторам риска относятся муж-

ской гомосексуализм при частой смене партнеров, особенно для пассивных участников ректального полового акта, внутривенное введение наркотиков. К группе повышенного риска относятся лица гаитянского происхождения. Вид передачи, идентичный таковому при инфекционном гепатите, связь с гемотрансфузиями свидетельствуют в пользу инфекционной этнологии заболевания. Есть сообщения о больных гемофилией А с упорно текущими инфекциями и саркомой Капоши, у которых с помощью дополнительных методов исследования были выявлены иммунологические нарушения, идентичные таковым при СПИДе. Эти больные получали концентрат VIII фактора. Другим свидетельством инфекционного происхождения СПИДа служит передача его детям, рожденным от матерей из группы высокого риска, т. е. злоупотреблявших внутривенным введением наркотиков, выходцев с о. Гаити.

К вирусам, сочетающимся со СПИД-инфекцией, относятся вирусы Эпштейна — Барр, гепатит В, адено- и цитомегаловирус. Некоторые из них были связаны с состоянием иммунодефицита у лиц, не страдающих СПИДом, однако не представляется правдоподобным, чтобы эти вирусы были ответственны за тяжелую текущий иммунодефицит у большого числа лиц. В 1984 г. три группы исследователей Парижа, Бетесды и Сан-Франциско выделили ретровирус от больных СПИДом. Вирусы были обозначены как человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус 111 (HTLV-111), вирус, связанный с лимфаденопатией (LAV) или ретровирус, связанный со СПИДом (ARV). Вероятно, они идентичны или по крайней мере принадлежат к одному виду ретровирусов. В настоящее время возбудитель получил название человеческого вируса иммунодефицита (HIV). Полученные недавно эпидемиологические данные, подтвержденные результатами серологических исследований и выделением вируса, свидетельствуют о том, что этот ретровирус служит наиболее вероятной причиной СПИДа. Однако одним только фактом вирусной инвазии невозможно объяснить все особенности заболевания: различия иммунологических нарушений, тяжесть инфекций в определенных популяциях, связь с саркомой Капоши только в определенных группах риска.

Патофизиология. В норме иммунная система состоит из четырех основных компонентов: Т- и В-клетки, комплемент и фагоцитарная активность. СПИД приводит к генерализованному поражению регуляторных механизмов с абerraцией всех этих компонентов.

Обратное соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров (в норме более 1,0) характерно для СПИДа. Измененное соотношение хелперов и супрессоров не представляет собой обязательного отражения изменений Т-клеточного иммунитета, так как то же состояние отмечается после острых вирусных заболеваний; персистенция этого нарушения у больных СПИДом предполагает более постоянный дефект регуляции. По мере прогресси-

рования заболевания появляются функциональные изменения Т-клеток: аномальная реакция лимфоцитов на антигены, митогены и аллогенные клетки. Т-клетки могут терять способность вырабатывать лимфокины (интерлейкин-2 и интерферон) в достаточных количествах.

Аномальная Т-клеточная регуляция приводит к нарушениям в В-клеточной системе. В типичных случаях у больных повышаются уровни IgA, IgG, IgM. Эта «поликлональная гипергаммаглобулинемия» часто связана с отсутствием способности к образованию специфических антител к антигенам, с которыми больной контактировал последнее время.

У больных повышается уровень циркулирующих иммунных комплексов, что, по-видимому, представляет собой результат хронической инфекции одним микробным агентом и более. У некоторых больных определяются нарушения хемотаксиса моноцитов, переработки антигена и цитотоксичности.

Инфекции служат основной причиной смерти больного СПИДом, вторая по частоте причина — злокачественные новообразования, главным образом саркома Капоши. Инфекции одностипны, за исключением венерических заболеваний, у больных детей и взрослых. Саркома Капоши у детей менее злокачественна, чем у взрослых. Гистологические изменения в вилочковой железе и лимфоидной ткани сходны с таковыми при хронических инфекциях и не типичны для первичного иммунодефицита. Отличительным признаком у детей служит выраженная лимфоцитарная инфильтрация легких (диффузный лимфоидный интерстициальный пульмонит), которая может быть связана с вирусом Эпштейна — Барр.

Время, прошедшее с момента контакта с предполагаемым инфекционным агентом до развития СПИДа, может составлять 3 мес — 5 лет. Причина такого различия в инкубационном периоде не известна. Это можно объяснить наличием или отсутствием других инфекций или предшествующим состоянием иммунодефицита (например, незрелость, вирусная иммуносупрессия).

Клинические проявления и диагноз. Большинство детей, больных СПИДом, рождаются от женщин из группы высокого риска (выходцы с о. Гаити или злоупотребляющие внутривенными инъекциями наркотиков). Отличительным признаком этой формы заболевания служит тот факт, что при нарушенной иммунологической регуляции (снижение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, дисфункция Т-клеток) мать остается клинически здоровой. У нее и у ребенка обнаруживают антитела к ретровирусу, определяемому при СПИДе. Несколько детей, рожденных от одной и той же матери, заболели СПИДом.

Больные новорожденные дети могут не соответствовать гестационному возрасту, у них медленно увеличивается масса тела, иногда отмечается микроцефалия. Признаки заболевания обычно развиваются на 3—5-м месяце жизни, но могут проявиться и в возрасте около 5 лет. Заболевание часто проявляется

гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, замедленным увеличением массы тела, хронической интерстициальной пневмонией (особенно при заражении *Pneumocystis carinii*). У них могут рецидивировать средние отиты, хронические инфекции придаточных пазух носа и легких, слизистые оболочки подвержены заражению грибами рода *Candida*, развивается хроническая диарея. Хроническое воспаление околоушных слюнных желез может быть признаком СПИДа у детей старшего возраста и у взрослых. Саркома Капоши нехарактерна для детей.

Распознать заболевание, связанное с трансфузиями, затруднительно из-за длительного инкубационного периода (до 5 лет от момента заражения). Если же оно диагностировано, необходимо обследовать и реципиента(ов), и донора(ов), так как кровь одного донора нередко получают несколько реципиентов. Результаты исследований случаев заболевания, обусловленного трансфузиями, свидетельствуют о том, что тромбоцитная масса более других препаратов крови несет в себе риск передачи заболевания. Не все лица, которым перелили кровь донора, больного СПИДом, в дальнейшем заболевают.

Более чем у 80% больных гемофилией, леченных концентратом VIII фактора, появляются антитела к ретровирусу, связанному со СПИДом. У них выявляют иммунологические нарушения, идентичные нарушениям иммунитета при СПИДе и иммунологическим нарушениям у лиц из групп высокого риска. У впервые выявленных больных гемофилией с развившимся СПИДом были отмечены пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, и саркома Капоши. У больного может развиваться лимфаденопатия с рецидивирующим лихорадочным состоянием, ночными потами, уменьшением массы тела, хронической диареей и гепатоспленомегалией. При биопсии лимфатического узла не выявляют специфической причины хронической лимфаденопатии. У больных гемофилией, леченных концентратом VIII фактора, отмечают признаки других инфекций (вирусами Эпштейна — Барр, гепатита В или цитомегаловирусом) из группы риска. Было предложено считать детей больными СПИД, если у них выявлены: 1) фактор риска; 2) «поликлональная гипергаммаглобулинемия»; 3) Т-клеточный иммунодефицит; 4) факты заражения ретровирусом, связанным со СПИДом. Определенный иммунологический профиль Т-клеточного иммунодефицита с «поликлональной гипергаммаглобулинемией» и антителами к ретровирусу, связанному со СПИДом, не встречается при других первичных и вторичных состояниях иммунодефицита.

К наиболее информативным в отношении диагностики лабораторным методом следует отнести количественное определение иммуноглобулинов классов G, M и/или A, реакцию мононуклеаров периферической крови на митогены или антигены с целью выявления Т-клеточного иммунодефицита, подсчет Т-хелперов и Т-супрессоров с целью выявления их соотношения. У большинства больных после иммунизации не образуются специфические

антитела. Кроме того, у них выявляют циркулирующие иммунные комплексы, снижение цитотоксичности лимфоцитов, продукции интерлейкина-2 и интерферона и активности естественных киллеров.

Профилактика. В большинстве случаев трудно предотвратить заболевание СПИДом у лиц из групп риска. Женщина может иметь одного и более инфицированных детей и, однажды заразившись, может стать хроническим носителем инфекции. Многие доноры из этой группы относительно здоровы и могут считать себя таковыми.

Важно свести к минимальной возможности передачи инфекционного агента. В большинстве банков крови введены скринирующие программы с целью исключения из числа доноров лиц с факторами риска по СПИД и методы исследования с целью выявления антител к ретровирусу, связанному со СПИДом (HTLV-III, LAV, ARV). Скринирующие методы позволяют определить антитела, но не позволяют идентифицировать антиген (вирус) позитивных и антителонегативных доноров. Разрабатываются методы инаktivации ретровирусов в концентрате VIII фактора, что предусматривает снижение риска заболевания для больных гемофилией. Есть надежда, что VIII фактор, полученный на основе метода рекомбинантной ДНК, будет без риска использоваться при гемофилии. Врач должен объяснить лицам из группы риска, что они играют роль в развитии потенциально фатального заболевания, лечение при котором в настоящее время отсутствует. Должны быть предприняты усилия по изменению образа жизни. Данные, полученные в последнее время, позволяют предполагать, что СПИД может передаваться при гетеросексуальных половых связях, но отсутствуют данные о его передаче со слюной или другими секретами и экскретами.

Лечение. СПИД — заболевание необратимое. Требуются поддерживающие мероприятия при лечении больных с упорно текущими инфекциями и предупреждение реинфекции, что позволит продлить жизнь больного. К мероприятиям, необходимым для изоляции и идентификации возбудителя, относится прямая биопсия легочной ткани. Это наиболее достоверный метод диагностики пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* (основной возбудитель интерстициальной пневмонии у больных СПИДом). Больного в этом случае следует лечить бактримом. Профилактическое лечение им проводят с момента установления диагноза, при этом у большого процента больных появляются пятнисто-папулезная сыпь и цитопения, развивается лихорадочное состояние. Эти реакции на препарат могут быть настолько выраженными, что исключают возможность его применения как с лечебной, так и с профилактической целью. Интерстициальную пневмонию могут вызывать также цитомегаловирус и вирус Эпштейна — Барр. Присоединяется также угрожающая жизни диарея, вызванная *Cryptosporidium*.

Основные возбудители инфекций у больных СПИДом

Вirusы	Isospora (<i>I. cryptosporidium</i>)
Связанные со СПИД (HIV, HTLV-III, LAV, ARV)	<i>Giardia lamblia</i>
Герпеса (тип 1 и 2)	<i>Entamoeba histolytica</i>
Цитомегаловирус	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Ветряной оспы	<i>M. avium intracellulare</i>
Аденовирус	<i>M. Kansasii</i>
Эпштейна — Барр	<i>Legionella</i>
Гепатита В	<i>Sp. Treponema</i> (включая <i>T. pallidum</i>)
Грибы	<i>Campylobacter</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Neisseria</i> (включая <i>N. gonorrhoeae</i>)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Shigella</i>
Простейшие	<i>Str. pneumoniae</i>
<i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Staph. aureus</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>	Разнообразные грамотрицательные микроорганизмы

Хронический кандидоз может оказаться резистентным к обычным противогрибковым средствам и потребовать применения кетоконазола. Этот препарат следует использовать с осторожностью, так как он может спровоцировать гепатит. Амфотерицин В необходим при тяжелых системных грибковых инфекциях. У детей увеличивается частота заболеваний тяжелыми бактериальными инфекциями, вызванными пневмококками, разнообразными грамотрицательными микроорганизмами, золотистым стафилококком и др. С помощью внутривенного введения иммуноглобулина в дозе 100—200 мг/кг в месяц можно предупредить развитие у них как бактериальных, так и вирусных инфекций. Поддерживающая терапия должна быть направлена на такие осложнения хронической инфекции, как анемия, тромбоцитопения, истощение. Как и при лечении больных с первичными состояниями иммунодефицита, все препараты крови, вводимые больным СПИДом, должны подвергаться облучению во избежание реакции «трансплантат против хозяина»; они должны быть, кроме того, серонегативны по отношению к цитомегаловирусу. Не следует подвергать иммунизации больных детей.

Попытки корригировать иммунологические нарушения путем трансплантации костного мозга или использования факторов вилочковой железы и интерлейкина-2 не увенчались успехом. В настоящее время изучается несколько противовирусных препаратов. Большинство из них представляют собой ингибиторы обратной транскриптазы (например, азидотимидин).

Прогноз. Результаты длительного наблюдения за больными свидетельствуют о том, что летальность среди взрослых и детей приближается к 80—90% к концу 3-го года. В течение длительного времени выживать могут больные с ограниченными проявлениями заболевания, такими, как хроническая лимфаденопатия.

Консультирование. Создается впечатление, что СПИД не ассоциируется с какими-либо специфическими генетическими факторами, в частности с антигенами гистосовместимости. Заболевание более чем у одного ребенка в семье предполагает верти-

звание каскада по аналогии с системой свертывания крови; активация каждого компонента (за исключением первого) непосредственно зависит от активации предшествующего компонента (ов).

Взаимодействие компонентов протекает по двум путям: классическому, т. е. в последовательности антиген — антитело — C1, 4, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, и альтернативному, т. е. в последовательности антитело — система пропердина — C3, 5, 6, 7, 8, 9. Антитела повышают скорость активации альтернативного пути, однако некоторая его активация может происходить в их отсутствие. Классический и альтернативный пути взаимодействуют между собой на уровне C3, так как каждый из них обладает способностью активировать этот компонент комплемента.

Взаимодействие начальных компонентов комплемента (C1, 4, 2, 3) приводит к образованию целой серии активных ферментов — C1, C4, 2 и C4, 2, 3. Таким образом, под активацией следует понимать трансформацию компонентов в составные части активных ферментов. В отличие от этого взаимодействие C5b, C6, C7, C8 и C9 по своей природе не относится к ферментативным. Активация C1 происходит в результате его взаимодействия с антителом, а C4, C2, C3 и C5, а также фактора В альтернативного пути — вследствие расщепления предшествующего компонента (ов) комплемента. Таким образом, активация начальных компонентов комплемента приводит к формированию ферментов, связывающихся с комплексами антиген—антитело и катализирующих реакцию превращения следующего компонента, в то время как конечные компоненты комплемента (C6—C9) адсорбируются на иммунных комплексах или клеточной поверхности в результате взаимодействия, обусловленного изменением конфигурации этих компонентов.

Более подробный анализ последовательности активации компонента позволяет проиллюстрировать эти принципы.

Последовательность активации. На рис. 14-2 схематически изображена последовательность взаимодействия компонентов классического пути, характер взаимодействия между классическим и альтернативным путями, химические и функциональные побочные продукты этих реакций и факторы, регулирующие функцию системы в целом.

Цепь событий начинается со связывания C1 (после образования комплексов антиген—антитело) при участии C1q с Fc-фрагментом, представляющим собой часть молекулы антитела, не реагирующую с антигеном. Тройной комплекс C1 меняет свою конфигурацию, в результате чего субкомпонент C15 становится активным ферментом C1 эстеразой.

Реагирующий с C-углеводами микроорганизмов C-реактивный белок (СРБ), уровень которого при определенных воспалительных состояниях может повышаться, способен, как антитела, связывать C1q и тем самым запускать всю цепь реакций.

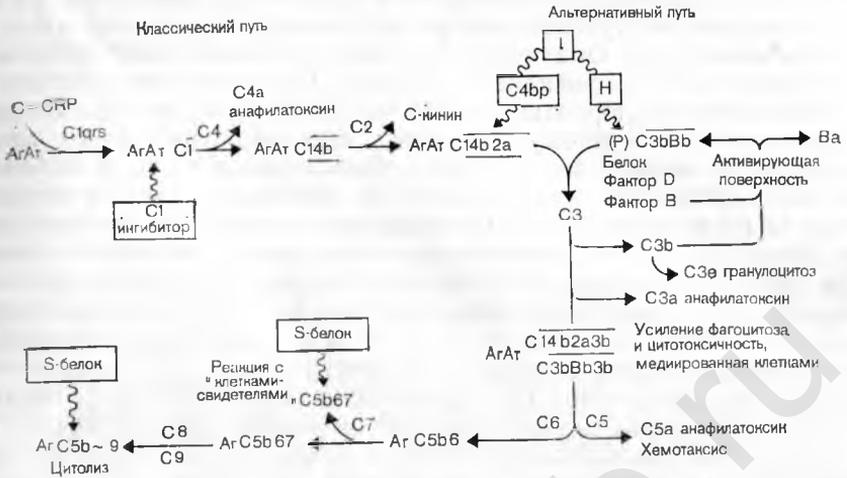


Рис. 14-2. Последовательность активации компонентов классического пути комплемента и взаимодействия с альтернативным путем.

Ag — антиген (бактерия, вирус, опухолевая клетка или эритроцит); Ат — антитело (только классов IgG и IgM); C-CRP — C-углевод — C-реактивный белок; I — фактор I, ингибитор C3b; H — фактор H, β H C4-Вр — белок, связывающий C4. Регуляторные белки заключены в рамку.

Таким образом, несмотря на то что СРБ реагирует лишь с ограниченным кругом специфических антигенов и по размеру и структуре весьма отличается от антител, в отношении активации комплемента он действует как антитела. Эта реакция обеспечивает развитие воспалительного процесса при отсутствии антител. К другим агентам, способным непосредственно активировать C1 в отсутствие антител, относятся некоторые РНК-содержащие вирусы, кристаллы мочевой кислоты, липидный А-компонент бактериального эндотоксина и мембраны некоторых внутриклеточных органелл.

В процессе двух следующих ступеней классического пути в результате ферментативного воздействия C1 на компоненты C4 и C2, в результате чего происходят активация и фиксация этих компонентов, от них отщепляются полипептидные фрагменты. Один из них, еще не до конца охарактеризованный, по-видимому, представляет собой кининоподобный пептид, способный повышать проницаемость сосудов, воздействуя непосредственно на посткапиллярные вены, что способствует развитию отека. Пептид C4a обладает активностью анафилатоксина; он реагирует с тучными клетками, в результате чего высвобождаются химические медиаторы гиперчувствительности немедленного типа, в том числе гистамин. Фиксация основной части молекулы C4b к иммунному комплексу способствует прикреплению последнего к целому ряду видов клеток млекопитающих, в том числе к нейтрофилам, моноцитам и эритроцитам, — фено-

мен, известный под названием иммунного прилипания.

Следующая ступень — это расщепление компонента С3 с обозначением С3b. Она особенно важна в плане биологической активности. С3 расщепляется С1,4,2, С3-конвертазой классического или альтернативного пути, С3bBb (см. далее). После фиксации к иммунному комплексу С3b обеспечивает его прикрепление к клеткам, несущим рецепторы к С3b, а именно к В-лимфоцитам, эритроцитам и фагоцитам (нейтрофилы, моноциты и макрофаги). Прикрепление иммунных комплексов к фагоцитирующим клеткам вызывает фагоцитоз. Более того, *in vitro* большинство микроорганизмов фагоцитируются крайне неэффективно, особенно нейтрофилами, если на их поверхности не фиксирован С3. Судя по тяжести течения гнойных инфекций у больных с недостаточностью С3, фагоцитоз *in vivo* также протекает неэффективно. По прошествии определенного времени белок сыворотки, называемой С3b-инактиватором, расщепляет С3b на С3с, высвобождающийся в кровь, и С3d, остающийся связанным с иммунными комплексами или микроорганизмами. Связывание иммунных комплексов с В-лимфоцитами может быть осуществлено за счет С3d, а также С3b. В результате дальнейшего расщепления С3с образуется С3е, индуцирующий выброс гранулоцитов из костного мозга.

Пептид С3а, образующийся за счет расщепления С3 при любом пути активации комплемента, обладает активностью анафилатоксина. Действие С4²3 или С5-конвертазы альтернативного пути на С5 приводит к высвобождению С5а, третьего анафилатоксина. Он представляет собой мощный аттрактант фагоцитарных клеток.

Последовательность событий «атаки на мембраны», ведущей к цитолизу, начинается с применения С5b к С4²3, ферменту, активирующему С5 (или к ферменту альтернативного пути). Не подвергаясь предварительному расщеплению, С6 прикрепляется к С5b, что обуславливает стабилизацию активированного фрагмента С5b. Затем комплекс С5b6 отделяется от С4²3 и реагирует с С7. Для сохранения активности комплексы С5b67 должны немедленно прикрепиться к мембране клеток, в противном случае они теряют ее и сохраняются в жидкой фазе; С8, а затем и С9 прикрепляются к комплексу С5b67. Собранный в результате этих превращений комплекс С5b6789 проникает в клеточную мембрану и запускает процесс лизиса.

Целый ряд звеньев этой цепи событий находится под влиянием контролирующих механизмов, предотвращающих реакции, способные привести к нежелательным или даже вредным последствиям для организма. Альфа₂-глобулин, ингибитор С1 (С1 INH) угнетают ферментативную активность С1s и тем самым расщепление компонентов С4 и С2. Период полураспада активированной формы С2 при температуре 37°C составляет 8 мин.

Такая относительная нестабильность ограничивает время эффективного действия С4,2 и С4,2,3. Фермент альтернативного пути, С3b8b, активирующий С3, отличается также коротким периодом полураспада, длительность которого может быть увеличена за счет прикрепления пропердина (P) к ферментативному комплексу. Сыворотка содержит особый белок, инактиватор анафилатоксинов, представляющий собой фермент, отщепляющий аргинин от С-конца компонентов С3а и С5а и тем самым значительно снижающий их анафилатоксическую активность и хемотаксическую активность С5а.

Фактор I инактивирует С4b и С3b, выполняя роль регулятора обоих путей активации. Фактор H (β H) ускоряет инактивацию С4b фактором I.

Аналогичный фактор С4-связывающий белок (С4-bp) ускоряет распад С4b фактором I. Два белковых компонента клеточной мембраны (CR1) и фактор ускорения распада (DAF) определяют ускоренный разрыв С3- и С5-конвертаз, локализованных на мембранах. Сывороточные липопротеины или находящийся в крови С8 тормозят фиксацию комплекса С5b67 на мембранах. Фиксация также угнетается связыванием комплекса С5b67 с s-белком, получившим это название в связи с тем, что он взаимодействует конкурентно с точкой связывания комплекса с клеточной мембраной. Этот белок тормозит и полимеризацию С9, от которой зависит образование трансмембранных каналов и соответственно процесс лизиса.

Альтернативный путь активации комплемента. Альтернативный путь может быть активирован с помощью компонента С3b, образующегося в результате последовательных превращений классического пути. Кроме того, альтернативный путь может быть активирован протеазами лейкоцитов, высвобождающимися при дегрануляции этих клеток, а также в результате активации тромбина или плазмينا во время свертывания крови или за счет спонтанной реакции С3 с молекулой воды, которая всегда присутствует в плазме. После своего образования С3b может связываться с фактором В. Последний, прикрепленный к С3b в плазме или на поверхности частицы, может быть расщеплен до Вb под действием фактора D, существующего в виде активной формы протеолитического фермента. Комплекс С3bВb превращается в эффективную С3-конвертазу, которая способствует еще большему образованию С3b посредством амплификационной петли (см. рис. 14-2). Пропердин может связываться с С3bВb, тем самым повышая стабильность фермента и защищая его от действия инактиватора I и H, выполняющих роль модуляторов амплификационной петли. При расщеплении фактора В высвобождается фрагмент Ва, обладающий слабой хемотаксической активностью.

Некоторые вещества при фиксации С3b на их поверхности усиливают активацию альтернативного пути. К ним относятся

тейхоевая кислота бактериальной оболочки, липополисахаридные эндотоксины, агрегаты иммуноглобулинов, особенно класса IgA. Активация связана со способностью ферментативного комплекса C3bBb избегать эффективного контроля, осуществляемого инактиватором I или H. Поверхность эритроцитов кролика также защищает комплекс C3bBb от инактивации. Этот феномен лежит в основе диагностического исследования сыворотки на активность альтернативного пути. Эндотоксины *in vivo* могут изменять не активирующую в норме клеточную поверхность, таким образом относительно предохраняя C3bBb от инактивации, что частично объясняет явную активацию альтернативного пути у больных с бактериемией грамотрицательными микроорганизмами. Сиаловая кислота бактериальной оболочки и клеточной мембраны препятствует образованию конвертазы альтернативного пути активации, стимулируя активность I и H. Несмотря на то что комплекс C3bBb эффективно активирует C3 лишь на ограниченном числе поверхностей, этот путь может играть большую роль в активации C3, причем в итоге возникают те же виды биологической активности, что и в результате активации с помощью C142 (см. рис. 14-2).

Участие в защитных механизмах организма. Данные о специфической активности системы комплемента в защите организма против инфекции в суммарном виде приведены в

Таблица 14-5. Активность системы комплемента, играющая роль в защите организма от инфекций

Компонент или ферменты	Вид функциональной активности
C14, C1, 4, 2, 3 C4a, C3a, C5a	Нейтрализация вирусов Анафилатоксины (высвобождение медиаторов, расширение капилляров)
C5a	Хемотаксис нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов
C3b	Усиление иммунного ответа Опсонизация
C3a	Усиление клеточной цитотоксичности
C3e	Стимуляция продукции В-клеточных лимфокинов
C1~5	Угнетение иммунного ответа
(? дополнительные компоненты)	Индукция гранулоцитоза
C1~9	Инактивация эндотоксина
	Лизис вирусных частиц, клеток, инфицированных вирусами, опухолевых клеток, микоплазм, простейших, спирохет и бактерий

Из: Johnston R. B. Jr., Stroud R. M. — J. Pediatr., 1977, 90: 169.

табл. 14-5. Процесс нейтрализации вирусов антителами может быть усилен под влиянием C1 и C4. При малой концентрации антител для усиления процесса нейтрализации необходима до-

полнительная фиксация С3b к комплексу вирусный антиген—антитело посредством классического или альтернативного пути; компоненты С5 и С6 не оказывают существенного влияния на эффективность этих процессов. Следовательно, система комплемента может играть особую роль в ранние фазы развития вирусных инфекций, когда антител еще мало. Антитела и комплемент могут губительно действовать на некоторые виды вирусов, создавая в вирусной оболочке типичные комплементарные дыры, выявляемые при электронной микроскопии. Онкогенные РНК-содержащие вирусы животных, по-видимому, непосредственно взаимодействуют с С1q компонентом комплемента человека в отсутствие антител, в результате чего активируется классический путь и происходит лизис вирусных частиц. Этот феномен может быть естественным механизмом резистентности, ограничивающим инфекционность этих вирусов для человека.

Компоненты С4а, С3а и С5а способны связываться с тучными клетками, запуская тем самым выброс гистамина, который в свою очередь приводит к расширению сосудов, отеку и покраснению, характерным для воспалительных процессов. Компонент С5а представляет собой основной химический стимул для привлечения в очаг воспаления нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов, т. е. клеток, эффективно фагоцитирующих микроорганизмы, покрытые (опсонизированные) С3b. Инактивация связанного с клеточной поверхностью С3b путем его расщепления до С3d устраняет опсонизирующую активность этого компонента по крайней мере для большинства фагоцитирующих клеток. Фиксация компонента С3b на клетке-мишени усиливает ее лизис киллерной клеткой посредством зависимой от антител клеточной цитотоксичности.

Нерастворимые иммунные комплексы могут быть солюбилизованы *in vitro* путем инкубации с комплементом. Возможным механизмом служит разрыв сетки антиген—антитело компонентом С3. Эта закономерность, очевидно, сопряжена с частотой иммунокомплексной болезни у детей с дефицитом С1, С4, С2 или С3.

Система комплемента может участвовать в некоторых специфических иммунных реакциях, осуществляемых В- или Т-лимфоцитами. Например, *in vitro* В-лимфоциты связываются с частицами, покрытыми С3b и С3d. С3а угнетает выработку антител, а С5а усиливает иммунный ответ; С3е, продукт расщепления, образующийся при инактивации С3, обладает свойством повышать число циркулирующих гранулоцитов. Для нейтрализации эндотоксина *in vitro* и защиты экспериментальных животных от его летального действия необходимы конечные компоненты комплемента, по крайней мере до С6. Наконец, активация всей системы комплемента может привести к лизису клеток, инфицированных вирусами, раковых клеток и большинства видов микроорганизмов. Бактерицидная активность комплемента, по-видимому, не играет важной роли в защите организма,

за исключением инфекции, вызванной нейссериями у больных с недостаточностью или отсутствием конечных компонентов комплемента.

Список литературы

- Fearon D. J. Complement. — *Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 71:520.
Hugli J. E. Complement and cellular triggering reactions. — *Fed. Proc.*, 1989, 43:2450.
Muller-Eberhard H. J., Miescher P. A. Complement. — Berlin: Springer-Verlag, 1985.
Pangbum M. K. Activation of complement via, the alternative pathway. — *Fed. Proc.*, 1983, 42:139.
Smith J. F., Johnston R. B. The complement system. Implications for pediatrics. — In: *Pediatrics update/Ed. A. J. Moss.* — N. Y.: Elsevier, 1981, p. 305.

14.14 БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С ДИСФУНКЦИЕЙ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Первичная недостаточность системы

В литературе есть сообщения о врожденных состояниях, проявляющихся недостаточностью всех 11 белковых компонентов классического и недостаточности фактора D альтернативного путей (табл. 14-6).

Полная недостаточность C1q выявлена у детей с синдромом, проявляющимся септицемией или менингитом, кожными инфекциями и яркой макулопапулезной сыпью. При биопсии элементов сыпи обнаружено отложение иммунных комплексов в базальном слое эпидермиса и стенках мелких кровеносных сосудов. Дисфункция компонента C1q отмечена у детей, у которых активность C1q не определяется. При этом в сыворотке у них снижен уровень измененного в антигенном отношении C1q. У некоторых родственников был выявлен синдром, подобный системной красной волчанке, тогда как другие были здоровы.

У больных с недостаточностью компонентов C1q, C1r, C1s, C4, C2, C5, C6, C7 и C8 увеличена частота сосудистых синдромов (см. табл. 14-6), особенно системной красной волчанки или синдрома, подобного ей, при котором не удается обнаружить противоядерные антитела. Сравнительно редко встречающаяся у детей недостаточность компонентов C3, C5, C6, C7 и C8 также может быть связана с синдромами, подобными системной красной волчанке, однако клиника у них представлена в основном рецидивирующими инфекциями. Причина сочетания недостаточности компонентов комплемента и аутоиммунных заболеваний не ясна; однако если учесть, что эти заболевания провоцируются инфекциями, то подобная связь может быть результатом отсутствия каких-то свойств защитной системы организма, перечисленных в табл. 14-8. Система комплемента способствует удалению из организма иммунных комплексов, поэтому неэффективность этого процесса может служить альтернативным или дополнительным объяснением указанной связи.

Таблица 14-6. Генетически обусловленная недостаточность компонентов комплемента

Компонент комплемента	Клинические проявления	
	болезни сосудов и соединительной ткани	инфекции
C1q	Системная красная волчанка, кожные васкулиты, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, дискоидная красная волчанка	Рецидивирующие бактерии грибковые (дерматиты, менингиты)
C1q (дисфункция)	Системная красная волчанка	
C1r	Хронический гломерулонефрит, системная красная волчанка, кожные васкулиты	Пневмония, менингит
C1s	Системная красная волчанка	
C4	Системная красная волчанка, болезнь Шенлейна — Геноха, синдром Шегрена	Бактериemia, менингит
C2	Системная или дискоидная красная волчанка, мембранозно-пролиферативный или хронический гломерулонефрит, болезнь Шенлейна — Геноха	Рецидивирующая бактериemia, особенно пневмококковая, менингит, пневмония
C3	Кожные васкулиты, дерматомиозит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, системная красная волчанка, кожные васкулиты	Тяжелопотекающие генерализованные бактериальные инфекции
C5	Системная красная волчанка	Диссеминированные гонококковые и менингококковые, пиодермия, менингит
C6	Системная или дискоидная красная волчанка, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, синдром Шегрена	Диссеминированные гонококковые и менингококковые
C7	Системная красная волчанка, склеродермия, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит	То же
C8	Системная красная волчанка	» »
C9		Менингококковый менингит
Фактор D		Рецидивирующие синуситы, бронхиты, бронхоэктазы

У некоторых больных с недостаточностью С2 зарегистрированы повторные, угрожающие жизни, септицемии, вызываемые пневмококками. У большинства из них отсутствует повышенная чувствительность к инфекции, очевидно, в результате защитной функции альтернативного пути. Однако недостаточность С2 может сочетаться со снижением примерно на 50 % уровня фактора В; лица с недостаточностью того и другого белка подвержены особенно высокому риску развития тяжелых инфекций.

Поскольку С3 может быть активирован как С142, так и альтернативным путем, недостаточность функции одного из этих путей активации может быть компенсирована по крайней мере частично. Однако без С3 не образуется хемотаксический фрагмент из С5, в связи с чем опсонизация бактерий становится неэффективной. Можно предположить, что больные с такими дефектами особенно уязвимы в отношении тех микроорганизмов, для эффективного удаления которых из организма необходима высокая степень опсонизации; именно так обстоит дело в действительности. Врожденное отсутствие С3 сопровождается тяжелыми рецидивирующими гнойными инфекциями, такими, как пневмококковая пневмония и менингококковый менингит. У некоторых больных при этом снижена реакция нейтрофилов на инфекцию; это вполне согласуется с данными о том, что фактор С3е, образующийся в результате расщепления С3, способствует увеличению числа нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови.

Первой больной с гомозиготной формой недостаточности С5, о которой появилось сообщение в литературе, была девочка с развившейся у нее в позднем детском возрасте классической системной красной волчанкой и в течение всей жизни страдающей повторными гнойными инфекциями преимущественно кожных покровов, что, по-видимому, было связано с отсутствием важнейшего хемотаксического фактора, а именно продукта расщепления С5. *In vitro* хемотаксическая активность сыворотки у нее была резко снижена. У других больных отмечались повторные диссеминированные гонококковые инфекции и многократные атаки менингококкового менингита. В литературе встречаются сообщения о детях грудного возраста, страдающих болезнью Лейнера (генерализованный себорейный дерматит, изнуряющая диарея и повторные инфекции, вызванные кишечными палочками и стафилококками) в сочетании с дисфункцией С5, которая проявлялась сниженной способностью сыворотки опсонизировать дрожжевые клетки и генерировать хемотаксическую активность. Их сыворотка обладала нормальной гемолитической активностью комплемента, однако специальные методы исследования позволили выявить аномальное поведение компонента С5, выделенного из сыворотки одного больного.

Почти у половины из 90 больных с врожденным дефицитом компонентов С6, С7 и С8 развились менингококковый менингит или экстрагенитальные формы гонококковой инфекции. Около

10% страдали сосудистыми заболеваниями, относящимися к диффузным болезням соединительной ткани. Остается неясным механизм их предрасположенности именно к инфекциям группы нейссерий. Возможно, что для защиты от них основное значение имеют процессы сывороточного бактериолиза.

Вместе с тем у многих больных инфекции не развиваются.

У однойяцевых сестер-близнецов отмечался изолированный дефицит фактора D альтернативного пути. У обеих из них были рецидивирующие синуситы и бронхиты, у одной из сестер сформировались бронхоэктазы. Гемолитическая активность комплемента оставалась в пределах нормы, активность альтернативного пути была заметно снижена.

Дисфункция C1q и недостаточность C1g, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9, факторов I и H предположительно передаются как аутосомный кодоминантный признак, т. е. от каждого родителя передается ген, кодирующий синтез компонента комплемента на уровне половины его концентрации в сыворотке.

Тип наследования недостаточности C1q и C1s остается не выясненным.

Дефицит пропердина передается как признак, связанный с полом.

Первичная недостаточность белков-регуляторов системы комплемента

Известна врожденная недостаточность пяти белков-регуляторов системы комплемента (четыре сывороточных и одного связанного с клетками) (табл. 14-7). Недостаточность фактора первоначально трактовалась как дефицит C3, обусловленный

Таблица 14-7. Генетически обусловленные дефициты белков-регуляторов системы комплемента

Компонент комплемента	Клинические ассоциации
Ингибитор C1	Ангioneвротический отек, системная красная волчанка
Фактор I	Тяжелопотекающие гнойные инфекции
Фактор H	Гемолитико-уремический синдром
Пропердин	Менингококковый менингит
C3b рецептор (CRI)	Системная красная волчанка

его гиперкатаболизмом. Первый из выявленных больных страдал множественными тяжелопротекающими пиогенными инфекциями подобно тем больным, у которых отмечен врожденный дефицит C3 или агаммаглобулинемия. Результаты дальнейших исследований свидетельствуют о том, что первичный дефицит

относится именно к фактору I, регулирующему альтернативный путь. Вследствие этой недостаточности продлевается действие C3b в C3-конвертазе альтернативного пути, C3bBb, приводящее затем к постоянной активации альтернативного пути и трансформации C3 в C3b по принципу замкнутого круга. Внутривенное введение плазмы или очищенного фактора I приводит к быстрому повышению уровня C3 и нормализации функций, зависимых от C3, например опсонизации.

Один из первых больных с недостаточностью фактора H страдал гемолитико-уремическим синдромом, другой был здоров. Дети с дефицитом пропердина предрасположены к менингококковой инфекции с менингитом. Все выявленные больные были мужского пола, а в их семьях были случаи смерти мужчин от менингита. Такая предрасположенность к инфекции убеждает в необходимости участия альтернативного пути в противоинфекционной защите. Предрасположенность исчезает при появлении антител. Ни больные с недостаточностью пропердина, ни их родственники не страдают болезнями соединительной ткани.

Рецептор к C3b (комплементарный рецептор 1: CRI) на поверхности клеточных мембран способствует распаду иммунных комплексов, включающих в себя C4b или C3b. У больных с системной красной волчанкой и здоровых членов их семей выявляют частичную недостаточность CRI, наследуемую по аутосомно-кодминантному типу. Его дефицит увеличивает риск развития иммунокомплексной болезни, занимающей важное место в патогенезе системной красной волчанки.

Врожденный ангионевротический отек

Врожденный ангионевротический отек развивается в том случае, если у больного отмечается врожденное отсутствие способности синтезировать нормально функционирующий ингибитор C1. В 85 % семей у больных значительно снижен уровень ингибитора (до 5—30 % от нормы); в остальных 15 % случаев уровень в сыворотке иммунологически перекрестно реагирующего, но функционально неполноценного белка находится в пределах нормы или повышен. Обе формы заболевания наследуются по аутосомно-доминантному пути.

При отсутствии этого α_2 -глобулина активация C1 приводит к бесконтрольному усилению активности C1s, расщеплению C4 и C2 и высвобождению из одного из этих субстратов или обоих вазоактивного пептида (кинин). Сосудорасширяющий эффект кинина на уровне посткапиллярных венул проявляется эпизодическими локализованными отеками. Механизм активации C1 в этих случаях неизвестен.

Отек части тела быстро увеличивается, не сопровождаясь уртикарной сыпью, зудом, изменением цвета кожи или ее покраснением, часто отсутствует сколько-нибудь выраженная болезненность. Следует помнить, однако, что при отеке стенки

кишечника могут появляться интенсивные схваткообразные боли в животе, сопровождающиеся рвотой и диареей. Перечисленные признаки зачастую не сопровождаются отеком подкожной ткани, в связи с чем больные иногда (до постановки правильного диагноза) подвергаются ненужным хирургическим вмешательствам на органах брюшной полости или обследованию психиатром. Отек гортани может привести к летальному исходу. Приступы продолжаются 2—3 дня, после чего постепенно затухают. Отек может развиваться в участке травмы, после тяжелой физической нагрузки, во время менструаций и при эмоциональном стрессе. Приступы могут отмечаться уже в первые 2 года жизни, однако тяжелыми они становятся, как правило, только у детей старшего возраста и подростков. При опухолях лимфоидной ткани ангионевротический отек может появиться как приобретенное заболевание. У больных с врожденной формой этого заболевания описана системная красная волчанка.

Вторичная недостаточность системы комплемента

Частичный дефицит C1q отмечен у больных с выраженным тяжелым комбинированным иммунодефицитом и гипогаммаглобулинемией. Недостаточность C1q в этих случаях скорее всего вызвана недостаточностью IgG, который в норме обратимо связывается с C1q, препятствуя быстрому катаболизму этого компонента.

В сыворотке больных хроническим мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом содержится белок, получивший название нефритического фактора (НФ) и способствующий активации альтернативного пути. По-видимому, он представляет собой IgG-антитело против фермента альтернативного пути, расщепляющего компонент C3, и препятствует инактивации этого фермента. В результате повышается потребление компонента C3. Следует учитывать, однако, что его уровень в сыворотке у разных больных весьма широко варьирует. При его уровне ниже 10 % от нормы могут развиваться гнойные инфекции, в том числе менингит. Это состояние отмечено у детей и взрослых с частичной липодистрофией. До сих пор не ясно, служит липодистрофия причиной или следствием аномалии НФ-C3. У больных острым постинфекционным нефритом и системной красной волчанкой определяется IgG-нефритический фактор, связывающийся с C4-2 конвертазой C3 классического пути, тем самым защищая ее. Потребление C3 при постстрептококковом нефрите и волчанке может быть обусловлено его действием, активацией комплемента иммунными комплексами или тем и другим.

Известно, что для новорожденных характерна незначительная или умеренно выраженная недостаточность большинства компонентов классического пути комплемента, а также

фактора В и пропердина. Опсонизирующая и хемотаксическая активность сыворотки доношенных новорожденных, обусловленная функцией как классического, так и альтернативного пути, может быть значительно снижена. У больных с нарушением питания, нервной анорексией и общепринятыми ожогами также может наступить дефицит компонентов и снизиться функциональная активность комплемента. При этих состояниях уменьшается синтез компонентов комплемента, а в сыворотке некоторых больных с недостаточностью питания содержатся иммунные комплексы, способствующие ускоренному истощению комплемента. На фоне лечения больных острым лимфобластным лейкозом примерно у половины из них исходно повышенные уровни С3 и фактора В становятся заметны ниже нормы, что, по-видимому, обусловлено угнетением их синтеза. Выраженный хронический цирроз печени также может быть причиной снижения синтеза С3.

У больных серповидно-клеточной анемией не изменяется активность классического пути, однако у некоторых из них снижается способность сыворотки опсонизировать пневмококки посредством альтернативного пути. Имеются сообщения о нарушениях активности альтернативного пути, выявленных с помощью других тест-систем, включая бактериолиз, опсонизацию сальмонелл и лизис кроличьих эритроцитов. Сообщается примерно о 10 % лиц с аналогичными дефектами альтернативного пути, перенесших спленэктомию, а также о некоторых больных с большой формой β -талассемии. Механизм, лежащий в основе этих функциональных дефектов альтернативного пути при указанных заболеваниях, еще не полностью изучен. У детей с нефротическим синдромом может снижаться опсонизирующая активность сыворотки и уровень в ней фактора В.

Потребление компонентов комплемента может быть индуцировано иммунными комплексами, включая те из них, которые образованы микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности. Активация происходит главным образом вследствие связывания компонента С1 с антителами и запуска тем самым классического пути. Иммунные комплексы, присутствующие в организме больных системной красной волчанкой, активируют классический путь, С3 откладывается в поврежденных участках, включая почки и кожу. При этой болезни снижается синтез С3. Образование иммунных комплексов и потребление комплемента происходит у больных лепроматозной лепрой, подострым бактериальным эндокардитом, с инфицированными вентрикулоюгулярными шунтами, малярией, инфекционным мононуклеозом, геморрагической лихорадкой денге и острым гепатитом В. В результате отложения иммунных комплексов и активации комплемента при этих инфекциях могут развиваться нефрит и артрит. Синдром, проявляющийся

повторной уртикарной сыпью, ангионевротическими отеками, эозинофилией и гипокомплементемией, который развивается вторично в результате активации классического пути, может быть обусловлен циркулирующими иммунными комплексами, однако существование такой связи окончательно не доказано. Циркулирующие иммунные комплексы и сниженный уровень компонента С3 обнаружены у некоторых больных с герпетиформным дерматитом, целиакией и синдромом Рея.

У больных, находящихся в состоянии шока, вызванного токсинами грамотрицательных бактерий, по-видимому, имеет место прямая активация альтернативного пути эндотоксином. Внутривенное введение йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов может вызвать быструю и выраженную активацию этого пути, что служит объяснением по крайней мере некоторых случаев развития реакций на их введение у 5—8 % лиц.

Ожоги могут сопровождаться массивной активацией системы комплемента, главным образом по альтернативному пути в течение первых нескольких часов. Генерация С3а и С5а стимулирует секвестрацию нейтрофилов в легких. Это определяет развитие шокового легкого при ожоге. Постперфузионный синдром может быть того же генеза, так как выключение легких и сердца активирует сывороточный комплемент с высвобождением С3а и С5а.

У больных эритропоэтической протопорфирией или поздней кожной порфирией после воздействия на кожу лучей определенного спектра по длине волны активируется комплемент и усиливаются гемотаксические свойства. Фототоксичность гистологически ассоциирована с лизисом капиллярного эндотелия, дегрануляцией тучных клеток и выходом нейтрофилов в дерму.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия связана с недостаточностью фактора, ускоряющего распад в субпопуляциях эритроцитов и лейкоцитов. Отсутствие этого мембранного белка приводит к тому, что С3b, фиксированный на мембране клеток, очень медленно инактивируется фактором I. Это позволяет С3-конвертазе С3bBb альтернативного пути активнее функционировать на поверхности клеток, где создаются условия для формирования так называемого мембраноатакующего комплекса (С5—9) с лизисом клетки.

14.15 ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Определение общей гемолитической активности сыворотки (СН₅₀) позволяет выявить большинство нарушений системы комплемента. В норме результаты этого теста свидетельствуют о том, что все 11 компонентов классического пути взаимодействуют между собой и лизируют эритроциты, покрытые антителами. Результаты определяют по разведению сыворотки, обеспечивающему лизис 50 % клеток. При врожденной недостаточ-

ности компонентов комплемента, начиная с С1 и кончая С8, уровень CH_{50} приближается к нулю; при недостаточности С9 он снижается примерно в 2 раза. При приобретенном дефиците уровня CH_{50} зависят от тяжести основного заболевания.

Однако с помощью этого теста нельзя выявить недостаточность компонентов В, D и пропердина, т. е. факторов альтернативного пути.

Дефицит компонентов I и H обуславливает потребление С3 с частичным снижением уровня CH_{50} .

При врожденном ангионевротическом отеке угнетение С4 и С2 во время приступа приводит к значительному снижению уровня CH_{50} . Концентрацию компонентов С4 и С3 в сыворотке можно определить с помощью метода радиальной иммунодиффузии. При врожденном ангионевротическом отеке снижение уровня С4 происходит на фоне неизмененного уровня С3. Концентрацию ингибитора С1 можно определить с помощью антител, однако получение нормального результата следует ожидать лишь в 15% случаев. Поскольку С1 выполняет роль эстеразы, специфический диагноз недостаточности его ингибитора может быть поставлен при определении повышенной способности сыворотки гидролизовать синтетические эфиры.

Одновременное снижение уровня в сыворотке С4 и С3 свидетельствует об активации классического пути иммунными комплексами. Снижение уровня С3 на фоне неизмененного уровня С4 свидетельствует об активации альтернативного пути. Это различие особенно значимо для идентификации нефрита, вторично обусловленного отложением иммунных комплексов, и нефрита, вызванного нефритическим фактором. В последнем случае, а также при недостаточности фактора I отмечается поглощение фактора В, концентрация которого в сыворотке, как свидетельствуют результаты радиальной иммунодиффузии, находится на низком уровне. Другие методы исследования факторов и функции альтернативного пути в настоящее время используются только в специализированных лабораториях. Относительно простой и воспроизводимый гемолитический тест основывается на том, что эритроциты кролика служат активирующей (разрешающей) поверхностью и мишенью для проявления активности альтернативного пути.

Следует иметь в виду, что функция комплемента может быть нарушена у любого больного с сосудистым или коллагеновым заболеванием, а также у больных с повторными гнойными инфекциями, инфекциями, вызванными нейссериями, или септицемией. Высокая частота нарушений в системе комплемента у этих больных с помощью относительно простого теста на гемолитическую активность комплемента служит серьезным аргументом в пользу необходимости использовать его в качестве скринингового теста.

Регулярные инфузии плазмы позволяют довольно успешно бороться с инфекцией у детей с дисфункцией С5. Поскольку

у этих больных вырабатывается компонент С5 (хотя и неполноценный с функциональной точки зрения), у них не должны продуцироваться антитела в ответ на введение плазмы, которые могли бы нейтрализовать экзогенный С5 и даже вызвать анафилактическую реакцию или сывороточную болезнь. То же самое справедливо в отношении инфузий плазмы с целью лечения врожденного ангионевротического отека, при котором у больных вырабатывается неполноценный с функциональной точки зрения ингибитор С1. С другой стороны, вместе с интактным ингибитором С1 при инфузии в организм больного поступает субстрат для него (С4 и С2, т. е. источники вазоактивного кинина), способный вызвать обострение болезни. Взрослых больных лечат метандростенолоном, синтетическим андрогеном, обладающим слабым вирулизирующим действием и умеренным анаболическим потенциалом. Этот препарат при ежедневном приеме внутрь в 3—4 раза повышает уровень ингибитора С1 и предупреждает развитие приступов. Не рекомендуется лечить этим препаратом детей.

Больных с другими первичными нарушениями системы комплемента в настоящее время можно лечить лишь поддерживающими средствами. Препаратов, содержащих очищенные компоненты комплемента, не существует, но даже если бы они и существовали, риск выработки антител против компонентов, по-видимому, воспрепятствовал бы их длительному применению. Однако следует подчеркнуть, что идентификация специфических дефектов системы комплемента может иметь важное значение для здоровья больного. Несомненно, что знание возможных осложнений будет способствовать более энергичному обследованию больного и своевременному его лечению (например, проведение бактериологического исследования и назначение соответствующих антибактериальных препаратов при лихорадке неясной этиологии). Необходимо иметь в виду возможность иммунизации больного и членов его семьи бактериальными капсульными полисахаридами. Выявление дефектов системы комплемента и тщательное их изучение несомненно будут способствовать разработке более эффективных методов лечения.

Ричард Б. Джонстон (Richard B. Johnston, Jr.)

Список литературы

Врожденная недостаточность

- Altenburger K. M., Johnston R. B. Jr.* The complement system and its disorders in man. — In: Primary and Secondary Immunodeficiency Disorders/Ed. R. K. Chandra. — Edinburgh, Churchill Livingstone, 1983, p. 113.
- Donaldson V. H., Rosen F. S.* Hereditary angioneurotic edema: A clinical survey. — *Pediatrics*, 1966, 37, 1017.
- Ellison R. T. III, Kohler P. F., Curd J. G.* et al. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 913.
- Hosea S. W., Santaella M. L., Brown E. J.* et al. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. — *Ann. Intern. Med.*, 1980, 93, 809.

- Hyatt A. C., Altenburger K. M., Johnston R. B. Jr. et al.* Increased susceptibility to severe pyogenic infections in patients with an inherited deficiency of the second component of complement. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 417.
- Ross S. C., Densen P.* Complement deficiency states and infection: Epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. — *Medicine*, 1984, 63, 243.
- Sjöholm A. G., Braconier J.-H., Söderström C.* Properdin deficiency in a family with fulminant meningococcal infections. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1982, 50, 291.
- Thompson R. A., Haeney M., Reid K. B. M. et al.* A genetic defect of the C1q subcomponent of complement associated with childhood (immune complex) nephritis. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 22.
- Wilson J. G., Wong W. W., Schur P. H. et al.* Mode of inheritance of decreased C3b receptors on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307, 981.

Вторичная недостаточность

- Anderson D. C., York T. L., Rose G. et al.* Assessment of serum factor B, serum opsonins, granulocyte chemotaxis, and infection in nephrotic syndrome of children. — *J. Infect. Dis.*, 1979, 140, 1.
- Corry J. M., Polhill R. B. Jr., Edmonds S. R. et al.* Activity of the alternative complement pathway after splenectomy: Comparison to activity in sickle cell disease and hypogammaglobulinemia. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 964.
- Edwards K. M., Alford R., Gewurz H. et al.* Recurrent bacterial infections associated with C3 nephritic factor and hypocomplementemia. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 1138.
- Gelfand J. A., Donelan M., Hawiger A. et al.* Alternative complement pathway activation increases mortality in a model of burn injury in mice. — *J. Clin. Invest.*, 1982, 70, 1170.
- Halbwachs L., Leveillé M., Lesavre P. H. et al.* Nephritic factor of the classical pathway of complement: Immunoglobulin G autoantibody directed against the classical pathway C3 convertase enzyme. — *J. Clin. Invest.*, 1980, 65, 1249.
- Johnston R. B. Jr., Altenburger K. M., Atkinson A. W. Jr. et al.* Complement in the newborn infant. — *Pediatrics*, 1979, 64, 781.
- Lim H. W., Poh-Fitzpatrick M. B., Gigli I.* Activation of the complement system in patients with porphyrias after irradiation in vivo. — *J. Clin. Invest.*, 1984, 74, 1961.

СИСТЕМА ФАГОЦИТОЗА И БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЯМИ ЕЕ ФУНКЦИЙ

14.16 ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ФАГОЦИТОЗА

Фагоцитарная система представлена малоподвижными тканевыми мононуклеарными клетками (макрофаги) и циркулирующими нейтрофильными и мононуклеарными лейкоцитами (моноциты). Адекватное число нормально функционирующих фагоцитов — важнейшее условие для защиты организма от инфекций.

Происхождение фагоцитов и их распределение в организме. Фагоцитирующие лейкоциты образуются из полипотентных стволовых клеток в костном мозге. Лейкоциты и эритроциты вырабатываются приблизительно в равных количествах, однако из-за более короткой продолжительности жизни лейкоцитов (часы, а не месяцы) обычное соотношение эритроцитов к лейкоцитам

в периферической крови составляет 200 : 1. Нейтрофильные лейкоциты поступают в кровяное русло в виде высокодифференцированных зрелых фагоцитов, а моноциты — в виде незрелых клеток. Оба вида клеток циркулируют в крови в течение 4—10 ч, а затем мигрируют в ткани.

Мононуклеарные клетки превращаются в зрелые фагоциты (макрофаги) в тканях, причем их морфологические и метаболические характеристики зависят от того, в каких органах они задерживаются. Макрофаги присутствуют в селезенке, печени, легких, лимфатических узлах, кишечнике и центральной нервной системе. Циркулирующие мононуклеарные фагоциты также мигрируют в очаги воспаления обычно после их инфильтрации нейтрофилами; мононуклеарные фагоциты играют важную роль в создании вала вокруг инфекционного очага и формировании гранулем. Макрофаги — это основные фагоцитирующие клетки грудного молока.

Обширные запасы зрелых нейтрофилов в норме определяются в костном мозге (костномозговой пул) и удерживаются в пристеночном положении в сосудах (маргинальный пул). При воспалительном процессе происходят мобилизация этих запасов, быстрое размножение клеток-предшественников и ускоренная их дифференцировка; во время острых инфекций нейтрофильные лейкоциты вырабатываются в огромных количествах. Выработка фагоцитирующих клеток костным мозгом, по-видимому, регулируется циркулирующими факторами, высвобождающимися из лейкоцитов периферической крови.

Хемотаксис. В ответ на воспалительный стимул нейтрофилы и моноциты прикрепляются к стенке капилляров и путем диапедеза проникают в ткани. В последних фагоцитирующие клетки в ответ на воздействие медиаторов воспаления и/или микробных факторов увеличивают свою активность (хемокинез) и проявляют тенденцию к направленному движению (хемотаксис). Хемотаксис происходит благодаря последовательному сокращению сегментов клеточной мембраны, сопровождающемуся колебаниями уровня кальция и изменением поверхностного заряда; цитоплазматические контрактильные белки (актин и миозин) в результате полимеризации превращаются в микрофиламенты, благодаря чему клетка передвигается в направлении наивысшей концентрации хемотаксического фактора. Поступая в очаг бактериальной инвазии, фагоцитирующие клетки распознают бактерии как «чужие», после чего начинается сложный процесс фагоцитоза.

Фагоцитоз. Факторами, подготавливающими бактерию к тому, чтобы она могла быть фагоцитирована, служат опсонины (главным образом специфические антибактериальные антитела и компоненты комплемента). Они нейтрализуют антифагоцитарные факторы на поверхности бактериальных клеток и действуют как лиганды, связывая бактериальные клетки с фагоцитами. Последние несут на своей мембране рецепторы для Fcγ-фраг-

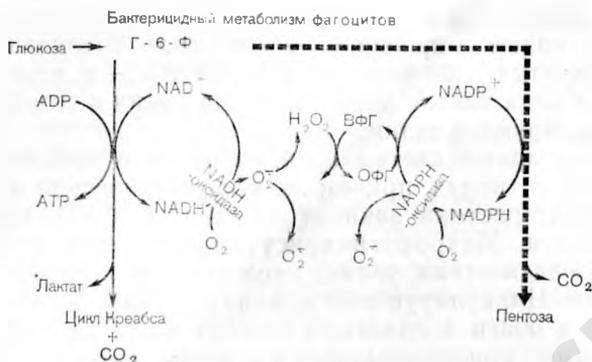


Рис. 14-3. Окислительная метаболическая реакция в процессе фагоцитоза. Усиление активности гексозомонофосфатного шунта отмечено жирной пунктирной линией. Окислительная активность, стимулируемая в этот период, обуславливает потребление кислорода, при этом электроны с NADH и NADPH участвуют в образовании супероксида (O_2^-) и перекиси водорода (H_2O_2).

Бактерицидная активность фагоцитарных клеток связана с этими реактивными радикалами кислорода.

ОФГ — окисленная форма глутатиона; ВФГ — восстановленная форма глутатиона.

мента антител и для активированных фрагментов комплемента C3b и C3b1. После завершения процессов распознавания и прикрепления происходит активация контрактивных белков, и микробные клетки или другие частицы окружаются псевдоподиями. После того как мембрана фагоцита полностью окружает инородную частицу, формируется фагоцитарная вакуоль (фагосома), мигрирующая по направлению к ядру; затем фагосома сливается с лизосомой и начинаются процессы окислительного метаболизма.

Во время фагоцитоза происходит потребление кислорода, который может восстанавливаться до супероксида или перекиси водорода. Метаболизм глюкозы смещается в сторону гексозомонофосфатного пути, происходит окисление галоидных соединений. Для быстрого уничтожения большинства видов бактерий и грибов необходимо взаимодействие в фагоцитах реактивных молекул кислорода, миелопероксидазы, входящей в состав цитоплазматических гранул, галоидных соединений, восстановленных пиридиннуклеотидов оксидаз, цитохрома b и хинонов. Состояние окислительного ответа фагоцитов можно оценить с помощью теста восстановления нитроголубого тетразолия или метода хемилюминесценции. На рис. 14-3 представлены метаболические изменения, происходящие в нейтрофильных лейкоцитах человека во время фагоцитоза.

14.17 ХРОНИЧЕСКАЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) представляет собой синдром, характеризующийся рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями, обусловленными нару-

шением бактерицидной активности фагоцитов и патологическими сдвигами окислительного метаболизма во время фагоцитоза. Морфология нейтрофилов и моноцитов не изменяется, специфический гуморальный и клеточный иммунитет остается в норме.

Этиология. Заболевают дети обоего пола, из них девочки составляет примерно 20 %. У большинства мальчиков наследование сцеплено с X-хромосомой. Например, промежуточные нарушения функции нейтрофилов отмечаются у матерей больных и их родственниц, у которых в периферической крови обнаруживаются две разновидности нейтрофилов, выявляемых при окраске нитроголубым тетразолием. Женщины-носители редко страдают от тяжелых инфекций, однако у некоторых больных ХГБ отмечались кожные лимфоцитарные инфильтраты, аналогичные таковым при дискоидной красной волчанке.

У большинства больных девочек генетическая передача болезни не установлена; предполагается, однако, что она наследуется по аутосомно-рецессивному типу. С другой стороны, результаты недавно проведенных исследований с помощью метода хемилюминесценции с целью измерения окислительного метаболизма во время фагоцитоза дают основание считать, что у женщин, как и у мужчин, передача заболевания сцеплена с X-хромосомой. У больных девочек выявлено существенное снижение хемилюминесценции нейтрофилов (менее 2 % от уровня в контрольной группе). У матерей этих больных и их родственниц во время фагоцитоза интенсивность хемилюминесценции находится на промежуточном уровне. У отцов и здоровых братьев больных эти показатели всегда находятся в пределах нормы.

Для объяснения возможности сцепленной с X-хромосомой передачи ХГБ лицам женского пола можно воспользоваться гипотезой д-ра Мэри Лион¹. С помощью гистохимического метода восстановления нитроголубого тетразолия или ауторадиографического метода, основанного на выявлении йодирования бактерий во время фагоцитоза, у матерей больных ХГБ (как мальчиков, так и девочек) можно обнаружить две разные популяции нейтрофилов. Нарушение инактивации нормальной X-хромосомы может сопровождаться появлением многочисленной популяции дефектных фагоцитов и клиническими проявлениями заболевания у женщин.

У некоторых больных на эритроцитах отсутствуют антигены системы Келл (фенотип Мак-Лауда), в подобных ситуациях чрезвычайно трудно подобрать совместимую кровь для переливания; у мальчиков антиген Kell отсутствует и на лейкоцитах, что может свидетельствовать о тесной связи антигенов системы Келл с мембранными факторами, активирующими окислительный метаболизм фагоцитирующих клеток.

¹ Произвольная инактивация X-хромосомы названа процессом лионизации по имени доктора Мэри Лион, впервые высказавшей эту гипотезу. *Примеч. пер.*

У больных мужского пола отсутствует также цитохром в нейтрофильных лейкоцитах, который необходим для электронного транспорта и восстановления кислорода до супероксида. У больных женского пола цитохром b определяется, что подтверждает самостоятельный характер аномалий окислительного метаболизма у больных с фенотипически сходной ХГБ, т. е. ее гетерогенность.

Патогенез. Процесс прикрепления бактерий и фагоцитоз при ХГБ протекают нормально, однако захваченные в процессе фагоцитоза микроорганизмы не подвергаются дальнейшему уничтожению. Размножение бактерий подавляется, однако они сохраняют способность выживать внутри клетки, что и поддерживает персистирование инфекционного процесса. Фагоцитоз не обуславливает повышения потребления кислорода, активности гексозомонофосфатного пути, хемилюминесценции или образования реактивных радикалов кислорода в нейтрофилах и моноцитах. В тех случаях, когда радикалы поступают из поглощенных микроорганизмов, продуцирующих перекись водорода (стрептококки и пневмококки), или в результате действия оксидаз, связанных с ними, нейтрофилы сохраняют обычную способность к уничтожению бактерий.

Таким образом, к основным нарушениям, лежащим в основе ХГБ, относятся изменения процесса окислительного метаболизма и выработки окислительных реактивных радикалов во время фагоцитоза. В норме стимуляция активности никотинамидаденин-динуклеотида (НАД) и никотинамидаденин-динуклеотид-фосфата (НАДФ) происходит в тот момент, когда за счет прикрепления частицы изменяется состояние плазматической мембраны фагоцита, что в свою очередь приводит к появлению электронов, необходимых для восстановления кислорода с переводом его в электронно-возбужденное состояние, например в закисное или в форму перекиси водорода. У больных НАД и НАДФ присутствуют в фагоцитирующих клетках, однако в процессе фагоцитоза активность этих коферментов не увеличивается. В таких клетках отсутствует или находится в угнетенном состоянии триггерный механизм повышения активности НАД и НАДФ.

Клинические проявления. В первые месяцы жизни дети часто страдают тяжело протекающими инфекциями. Инфицированию подвержены части тела, постоянно контактирующие с бактериями. В областях вокруг носа и рта часто образуются экзематозные очаги, которым сопутствует гнойный аденит, требующий хирургического дренирования. Почти постоянным признаком служит гепатоспленомегалия; очень часто в печени развиваются стафилококковые абсцессы. Нередко присоединяется остеомиелит, как правило, мелких, а также длинных трубчатых костей. В очагах поражения костей, а также в абсцессах мягких тканей часто обнаруживают грамотрицательные микроорганизмы, такие как *Serratia marcescens*; поэтому с целью выбора соответст-

вующего антибиотика необходимо проверять чувствительность к нему возбудителей, выделенных на питательных средах.

Инфекции провоцирует целый ряд грамположительных и грамотрицательных бактерий. Из грамположительных преобладают золотистый стафилококк, грамотрицательные часто представлены видами *Serratia marcescens* и клебселлой. Не содержащие каталазу микроорганизмы, например пневмококк *H. influenzae* и стрептококк, редко вызывают тяжелые инфекции у больных ХГБ вследствие того, что они вырабатывают перекись водорода, благодаря чему поддаются уничтожению даже неполноценными фагоцитами.

При ХГБ часто развивается пневмонит. Несмотря на проведение соответствующей антибактериальной терапии, в легких на протяжении ряда недель сохраняются инфильтраты, а остаточные изменения выявляются на рентгенограммах грудной клетки в течение многих месяцев. К типичным возбудителям пневмонита относятся золотистый стафилококк и грамотрицательные бактерии, однако в последние годы возбудителями чрезвычайно тяжелых пневмонитов стали аспергиллы.

Гранулематозные очаги и обструктивные осложнения могут распространиться на любой орган. Часто происходит обструкция антрального отдела желудка. Об этой патологии следует думать во всех случаях, если больной жалуется на стойкую рвоту. В ткани, полученной при биопсии вблизи абсцессов или воспалительных очагов, обычно содержатся скопления макрофагов, в цитоплазме которых определяются жировые вакуоли.

Лечение см. в соответствующем разделе.

14.18 СИНДРОМ ЧЕДИАКА — ХИГАСИ

Синдром Чедиака—Хигаси наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется рецидивирующими инфекциями, частичным альбинизмом глаз и кожи, фотофобией, нистагмом и нейтрофилами, содержащими гигантские цитоплазматические гранулы. Заболевают обычно дети раннего возраста, смерть, причиной которой становятся инфекции или злокачественные новообразования, часто наступает до достижения ими возраста 10 лет. У грудных детей заболевание может быстро прогрессировать, но может протекать с рецидивами инфекций, протекающих нетяжело, и у детей старшего возраста переходит в ускоренную фазу. Из неврологических нарушений следует отметить поражение длинного тракта и мозжечка, периферические невропатии и задержку умственного развития.

В цитоплазме всех клеток лейкоцитарного ряда периферической крови и костного мозга, т. е. нейтрофильных лейкоцитов, эозинофилов, базофилов и моноцитов, обнаруживают аномальные гранулы. В них содержится азурофильный и специфический гранулярный материал, представленный лизосомными ферментами, пероксидазой и кислыми фосфатазами. Аномальные гра-

нулы и включения присутствуют и в лимфоцитах, эритроцитах, кожных фибробластах, выращенных в культуре, и тромбоцитах. По мере прогрессирования заболевания часто развиваются анемия, тромбоцитопения и абсолютная лейкопения. При аутопсии обнаруживают распространенную гистиоцитарную инфильтрацию практически всех тканей организма. Гистиоциты, а также нейроны и эпителий почечных канальцев содержат цитоплазматические включения. Нейтрофилы в функциональном отношении неполноценны, что проявляется нарушениями хемотаксиса, процесса дегрануляции и внутриклеточного уничтожения микроорганизмов. Снижение хемотаксического ответа определяют *in vivo* с помощью метода кожного окна (Rebuck) и *in vitro* в камере Бойдена.

Скорость захвата частиц лейкоцитами в процессе фагоцитоза выше и активность гексозомонофосфатного шунта как покоящихся, так и фагоцитирующих клеток в 2 раза выше по сравнению с нормой (по результатам измерения окисления $I^{14}C$ -глюкозы). С другой стороны, заметно нарушается процесс дегрануляции в результате того, что гигантские лизосомы не сливаются с фагоцитирующими вакуолями. Спустя 15 мин после поглощения бактерий в фагосомах обнаруживается лишь небольшое количество пероксидазы. В отличие от нейтрофилов больных ХГБ в клетках больных с синдромом Чедиака—Хигаси нарушается способность к внутриклеточному уничтожению микроорганизмов, не содержащих каталазу (например, стрептококки). Процесс уничтожения кишечной палочки *S. albicans* нейтрофилами в первые 20 мин инкубации протекает очень медленно, но позднее нормализуется. Представление о том, что процессы дегрануляции и хемотаксиса зависят от функциональной полноценности микроканальцевой системы, дает основание предполагать, что именно ее нарушения могут привести к изменениям функции нейтрофилов. Функция микроканальцевой системы клеток регулируется циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ); холинергические агенты повышают уровень внутриклеточного цГМФ, ускоряют сборку микроканальцевой системы в нейтрофилах у здоровых и повышают функцию лейкоцитов при синдроме Чедиака—Хигаси. Уровень цАМФ в лейкоцитах больных может быть значительно повышен; у одного ребенка после введения аскорбиновой кислоты (200 мг/сут) нормализовались уровни цАМФ и функция нейтрофилов, однако это лечение не изменяет прогноз.

14.19 НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ

Диагноз врожденной недостаточности миелопероксидазы ставят на основании полного отсутствия пероксидазоположительных гранул в нейтрофилах и моноцитах, что выявляют при окрашивании мазков крови на пероксидазу. В эозинофилах она содержится в обычных количествах. Во время фагоцитоза мета-

болическая реакция этих нейтрофилов отличается от таковой нейтрофилов больных ХГБ; потребление кислорода, окисление ^{14}C -глюкозы, продукция супероксидных анионов и восстановление нитроголубого тетразолия остаются в пределах нормы или несколько повышаются (в нейтрофильных лейкоцитах ХГБ все эти метаболические реакции снижены). В начале процесса фагоцитоза в нейтрофилах уменьшаются хемилюминесценция и переваривание бактерий. Вместе с тем замедленное уничтожение бактерий, по-видимому, не нарушает защиту организма против бактериальных инфекций, поскольку больные с недостаточностью миелопероксидазы не более чувствительны к ним, чем здоровые. Однако нейтрофилы больных с врожденным отсутствием миелопероксидазы не способны к внутриклеточному уничтожению *Candida albicans*; некоторые из них страдают тяжело и длительно текущими кандидозами.

Список литературы

- Ammann A. J., Hong R.* Disorders of the T-cell system. — In: Immunologic Disorders in Infants and Children/Eds. E. R. Stiehm, V. A. Fulginiti-2-nd-ed.— Philadelphia: W. B. Saunders, 1980, p. 286.
- Hadden J. W., Stewart W. E.* (eds). The Lymphokines. — Clifton, N. J.; Humana Press 1981.
- Horowitz S. D., Hong R.* The Pathogenesis and Treatment of Immunodeficiency. — Basel: S. Karger, 1977.
- Moretta L.* (ed). Lymphocytes. — I Seminar, Hematol., 1984, 21; 223.
- Moretta L., Fanci A. S.* (eds.). Lymphocytes. II Seminar-Hematol. 1985, 22:1.
- Ochs H. D., Wedwood E. R. J.* Disorders of the B-cell system. — In: Immunologic Disorders in Infants and Children/E. R. Stiehm 2-nd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1980, p. 239.
- Oxelius V. A.* Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG and IgG4. — Clin. Exp. Immunol., 1974, 17:19.
- Purtillo D. J.* Epstein-Barr virus induced oncogenesis in immune deficient individuals. — Lancet, 1980, 1:300.
- Reinherz E. L., Geha R., Rapoport J. M.* et al. Reconstitution after transplantation with T-lymphocyte depleted HLA haplotype-mismatched bone marrow for severe combined immunodeficiency. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1982, 79:6047.
- Reisner Y., Kapoor N., Kirkpatrick D.* et al. Transplantation of severe combined immunodeficiency with HLA-A, B, D, Dr incompatible parental marrow cells fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells. — Blood, 1983, 61:341.
- Rosen F. S., Cooper M. D., Wedgwood R. J. P.* The primary immunodeficiencies (First of two partes). — N. Engl. J. Med., 1984, 311:235.
- Rosen F. S., Cooper M. D., Wedgwood R. J. P.* The primary immunodeficiencies (Second of two partes). N. Engl. J. Med., 1984, 311:300.
- Shannon K. M., Ammann A. J.* Acquired immune deficiency syndrome in childhood. — J. Pediatr., 1985, 106:332.

14.20 НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Этот вид недостаточности относится к относительно распространенным генетически обусловленным нарушениям метаболизма, прежде всего вызывающим изменения функции эритроцитов. К счастью, выраженная недостаточность Г-6-ФД (уровень

его менее 5 % от нормы) встречается крайне редко; лишь при ней нарушения функции нейтрофилов фенотипически аналогичны нарушениям при ХГБ, т. е. проявляются повторными инфекциями и гранулематозными очагами, обусловленными золотистым стафилококком и грамотрицательными бактериями. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа необходима для усиления гексомонофосфатного шунта и поддержания соответствующего уровня восстановленной формы НАДФ (источник электронов для перевода кислорода в супероксид), а также для обеспечения постоянной функции системы глутатиона. Следовательно, отсутствие субстрата, а не фермента лежит в основе нарушения респираторного взрыва во время фагоцитоза в фагоцитах с дефицитом Г-6-ФД.

14.21 НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЛУТАТИОНА

Эта система играет важнейшую роль в процессе обезвреживания активных метаболитов кислорода, в избытке образующихся во время фагоцитоза. В нейтрофильных лейкоцитах больных с недостаточностью глутатионредуктазы в начальной стадии фагоцитоза отмечается нормальное усиление активности окислительного метаболизма, но через несколько минут метаболические процессы внезапно прекращаются и клетки гибнут. Дальнейшим подтверждением защитной роли системы глутатиона послужило выявление нейтропении во время инфекции у больного с недостаточностью глутатионсинтетазы. В его лейкоцитах накапливались большие количества перекиси водорода, что приводило к их разрушению и развитию нейтропении. Недостаточность глутатионпероксидазы иногда встречается у больных ХГБ, однако у большинства из них активность ее не изменяется.

14.22 ТРАНЗИТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ БАКТЕРИЦИДНОЙ ФУНКЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

Эти состояния выявлены у больных при целом ряде клинических состояний (см. ниже), например, при генерализованных инфекциях после обширных ожогов или травм. Морфологические изменения нейтрофилов периферической крови при этом коррелируют с нарушениями бактерицидной функции. Вакуолизованные и содержащие токсичные гранулы и тельца Деле нейтрофилы обладают пониженной бактерицидной способностью. По мере выздоровления больного нормализуется фагоцитарная функция клеток.

Состояния, при которых нарушается бактерицидная функция лейкоцитов

Хроническая гранулематозная болезнь

Синдром Чедиака — Хигаси

Отсутствии Г-6-ФД

Недостаточность миелопероксидазы

Белково-энергетическая недостаточность
Недостаточность щелочной фосфатазы лейкоцитов
Двудольчатое ядро и отсутствие специфических гранул в нейтрофилах
Миелогенный лейкоз
Синдром Дауна (трисомия 21)
Обширные ожоги
Генерализованные тяжело протекающие инфекции
Вирусные инфекции
Криоглобулинемия

14.23 НАРУШЕНИЯ ХЕМОТАКСИСА ФАГОЦИТОВ

Нарушения подвижности фагоцитов выявлены у многих больных при рецидивирующих тяжелых инфекциях. Это может быть результатом дефекта самих клеток, присутствия в крови ингибиторов хемотаксиса или недостаточности его факторов (см. ниже). У некоторых больных в основе нейтропении могут лежать нарушения подвижности нейтрофилов. При так называемом синдроме ленивых лейкоцитов в костном мозге присутствуют неизменные нейтрофилы, однако их произвольная миграция и хемотаксис снижены. Дефект, по-видимому, состоит в нарушении способности мигрировать из костного мозга в сосудистое русло. Клинически он проявляется стоматитом, инфекциями кожи и верхних дыхательных путей.

Нарушения хемотаксиса

Клеточные дефекты

Синдром Чеднака — Хигаси
Пангипогаμμαглобулинемия
Нейтропения
IgE-гипериммуноглобулинемия
IgA-гипериммуноглобулинемия
Хроническая почечная недостаточность
Энтеропатический акродерматит
Маннозидоз
Лейкоз
Синдром Картагенера
Болезнь Алкоро
Синдром Швахмана
Аномалии микроканальцевой системы
Ихтиоз
Синдром Дауна (трисомия 21)
Корь
Тяжело протекающая экзема на фоне инфекций

Циркулирующие ингибиторы

Синдром Вискотта — Олдрича
Ревматоидный артрит
Болезнь Ходжкина
IgA-миелома
Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек
Периодонтит
Трансплантат костного мозга
Цирроз печени
Синдром Фелти

Недостаточная продукция хемотаксических факторов

Отсутствие компонента С5
Аномалия фактора Хагемана
Системная красная волчанка
Нарушение активации компонента С3
Недостаточность иммуноглобулинов

У новорожденных реакция нейтрофилов на хемотаксические стимулы снижена и, кроме того, они отличаются меньшей способностью изменять форму по сравнению с нейтрофилами детей более старшего возраста. Эти дефекты вместе с ограниченным резервом этих клеток в костном мозге могут иметь отношение к снижению устойчивости организма к инфекциям.

Синдром рецидивирующих инфекций и IgE-гипериммуноглобулинемии

Клинический синдром, характеризующийся необычной подверженностью тяжелым стафилококковым инфекциям, хроническими кожными поражениями, похожими на экзему и холодными абсцессами, впервые был описан в 1966 г. под названием синдрома Джоба. Несколько лет спустя у двух мальчиков с хроническим дерматитом и рецидивирующими абсцессами легких, кожи и суставов, вызванными главным образом стафилококками, были выявлены необычайно высокие уровни IgE, что позволило заподозрить взаимосвязь между дерматитом, резко повышенным уровнем IgE и подверженностью тяжелой стафилококковой инфекции. У многих (но не у всех) больных с резко повышенным уровнем IgE и рецидивирующими инфекциями снижен хемотаксис нейтрофилов и моноцитов. Для них характерны рецидивирующие стафилококковые инфекции, целлюлит, подкожные и глубокие мышечные абсцессы.

Волосы больных с синдромом IgE-гипериммуноглобулинемии часто имеют рыжий цвет. Вместе с тем сочетание рецидивирующих стафилококковых инфекций, нарушения хемотаксиса фагоцитов и IgE-гипериммуноглобулинемии встречается у мужчин и женщин, взрослых и детей с любым цветом волос. Взаимосвязь между нарушениями хемотаксиса и такими явлениями, как экзема и атопический дерматит, выражена весьма слабо; вместе с тем эти нарушения четко связаны с IgE-гипериммуноглобулинемией и рецидивирующими инфекциями. Выраженность нарушений хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов у больных с синдромом IgE-гипериммуноглобулинемии весьма широко варьирует; способность нейтрофилов отвечать на хемотаксические стимулы может быть очень низкой, слегка сниженной или не изменяться. В материале, взятом из очагов поражения у больных с синдромом рецидивирующих инфекций и IgE-гипериммуноглобулинемии, не содержатся нейтрофилы; с другой стороны, замедленное скопление фагоцитов может играть определенную роль в патогенезе этих поражений. Обычно тяжелые бактери-

альные инфекции развиваются уже в первые месяцы жизни в связи с развитием пневматоцеле, особенно тяжело протекают заболевания легких. В таких случаях нередко возникает необходимость в хирургическом удалении пораженных участков легочной ткани. Высказано предположение о генетической природе заболевания, поскольку повторные инфекции и резко повышенный уровень IgE были отмечены одновременно у нескольких членов одной семьи.

В сыворотке больных с синдромом IgE-гипериммуноглобулинемии обнаруживаются IgE-антитела к золотистому стафилококку; более того, IgE-антитела к бактериальным антигенам были впервые выявлены именно у таких больных. Тяжело протекающие инфекции могут быть вызваны и другими видами микроорганизмов. Тот факт, что у больных с крайне повышенным уровнем IgE развиваются менингит и пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, дает основание предполагать, что в основе заболевания лежит нарушение клеточного иммунитета.

Другие нарушения двигательной функции лейкоцитов

У больных с синдромом неподвижных ресничек (Картагенера) нарушена функция реснитчатого эпителия дыхательных путей. Они склонны к рецидивирующему синуситу и инфекциям нижних дыхательных путей, у них часто обнаруживается нарушение хемотаксической функции нейтрофилов. Изменения хемотаксиса и функции реснитчатого эпителия дыхательной системы могут быть обнаружены и у больных, не страдающих синдромом Картагенера; аномалия реснитчатого эпителия дает основание предполагать, что в основе его активности и передвижения нейтрофилов лежат общие физиологические механизмы. Нарушения фагоцитоза и хемотаксиса нейтрофилов встречаются у новорожденных, у которых длительно не отпадал остаток пуповины и которые страдали повторными тяжелыми бактериальными инфекциями; аналогичные изменения были выявлены у больного с нарушением функции прикрепления нейтрофилов (болезнь Анкора или дефицит гликопротеина 180).

На мембране нейтрофилов у него отсутствовал поверхностный гликопротеин с относительной молекулярной массой около 180 г. С помощью моноклональных антител удалось идентифицировать этот гликопротеин как рецептор для комплементарных опсокинов. Он имеет отношение и к процессу прилипания нейтрофилов. В его отсутствие они теряют способность прилипать к стеклу или пластику *in vitro*. Нарушения прилипания могут играть роль в увеличении числа гранулоцитов в периферической крови.

Синдром Швахмана проявляется недостаточностью функции поджелудочной железы и метафизарной хондродисплазией. Для больных характерно снижение хемотаксиса нейтрофилов и склонность к повторным инфекциям. Нарушения хемотаксиса

отмечаются как у больных, так и у их родителей; таким образом, дисфункция нейтрофилов, подобно другим проявлениям синдрома Швахмана, может наследоваться по рецессивному типу.

Транзиторные нарушения двигательной функции нейтрофилов

Транзиторные нарушения хемотаксиса нейтрофилов встречаются при целом ряде клинических состояний. Например, их подвижность уменьшается у детей, больных корью, однако после исчезновения сыпи и улучшения клинического состояния она нормализуется. Хемотаксис изменяется у реципиентов трансплантатов костного мозга во время реакций «трансплантат против хозяина». Его транзиторные нарушения наблюдаются у больных с генерализованными бактериальными инфекциями. Хемотаксис снижается при выраженной белково-энергетической недостаточности, при которой дети очень восприимчивы к бактериальным, грибковым и вирусным инфекциям. Такая восприимчивость объясняется тем, что у них снижается выработка антител, клеточный иммунитет, уровни компонентов комплемента и способность лейкоцитов к внутриклеточному уничтожению бактерий и грибов.

14.24 ИНГИБИТОРЫ ХЕМОТАКСИСА

Нарушения хемотаксиса, в основе которых лежат клеточные дефекты, и нарушения, вызванные циркулирующими ингибиторами, проявляются однотипно, т. е. рецидивами тяжело протекающих инфекций кожи и нижних дыхательных путей. Ингибитором хемотаксиса вполне может служить полимерная форма IgA, поскольку циркулирующий ингибитор его был выявлен у некоторых больных с повышенными уровнями этого класса иммуноглобулинов. Этот иммуноглобулин по отношению к нейтрофилам IgA обладает цитотоксическим свойством. Другие факторы, присутствующие в плазме, также способны угнетать хемотаксис, они обнаружены при разнообразных клинических состояниях. Например, у больных с синдромом Вискотта—Олдрича повышен уровень циркулирующих факторов, имеющих лимфоцитарное происхождение и угнетающих хемотаксис нейтрофилов и моноцитов. В плазме здоровых лиц присутствуют физиологические ингибиторы хемотаксиса. При некоторых болезнях, например при лимфогранулематозе, уровень этих белков может повышаться. Повышением уровней циркулирующих ингибиторов хемотаксиса можно частично объяснить и отсутствие гиперчувствительности замедленного типа при таких состояниях, как цирроз или саркоидоз. Циркулирующие ингибиторы могут подавлять миграцию моноцитов к месту введения антигена при про-

ведении кожных тестов, что объясняет отсутствие проявлений гиперчувствительности замедленного типа, несмотря на нормальное распознавание антигена.

14.25 НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ХЕМОТАКСИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Результатом отсутствия потенциальных хемотаксических факторов может быть нарушение процессов хемотаксиса. Поскольку большинство его изученных факторов представляет собой компоненты комплемента, то неудивительно, что у больных, страдающих недостаточностью или нарушениями функции комплемента, нарушен и хемотаксис. Из этих дефектов следует отметить отсутствие компонентов С3 и С5 и гиперкатаболизм С3. При нарушениях в системе комплемента часто развиваются тяжелые инфекции с поражением многих органов и систем, вызванные инкапсулированными грамположительными и грамотрицательными бактериями. Снижение уровня иммуноглобулинов и недостаточность компонентов комплемента приводят к нарушениям хемотаксиса в силу того, что иммуноглобулины участвуют в образовании биологически активных факторов из компонентов комплемента.

Хемотаксические компоненты С3 и С5 образуются при активации как альтернативного, так и классического пути. В связи с этим для больных с недостаточностью начальных компонентов комплемента (С1, С4, С2) не характерны необычно тяжелые или рецидивирующие инфекции. В противоположность этому больные с недостаточностью С5 страдают тяжелыми хроническими инфекциями и с трудом поддаются лечению антибактериальными средствами. Плазма больных с недостаточностью С5 обладает нормальной опсонизирующей активностью (поскольку главным источником опсонизирующей активности, связанной с комплементом, служит компонент С3), но практически не обладает хемотаксической активностью.

14.26 ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ПРОЦЕССА ФАГОЦИТОЗА

Снижение при ХГБ способности фагоцитов к внутриклеточному перевариванию бактерий позволило разработать более совершенные методы лечения больных с нарушениями функции фагоцитарной системы. Они чрезвычайно восприимчивы к рецидивирующим инфекциям мягких тканей и костей, вызванным стафилококками, грамотрицательными аэробными бактериями и грибами. Разнообразие микробных агентов, вызывающих тяжелые заболевания у этой группы больных, весьма затрудняет проведение профилактических мероприятий, поэтому все усилия необходимо направлять на идентификацию микроорганизма. Для достижения лечебного эффекта антибактериальное лечение следует начинать рано, проводить интенсивно и длительно. Абсцессы у больных с дисфункцией фагоцитов нередко приходится

вскрывать. Сапрофитные или низковирулентные микроорганизмы в инфекционных очагах у этих больных имеют столь же серьезное значение, что и высокопатогенные виды.

В тех случаях, если в основе нарушения хемотаксиса лежит какое-либо системное заболевание, по мере усиленного лечения, направленного на него, часто повышается сопротивляемость инфекциям. Например, затуханию экзематозных поражений кожи сопутствует уменьшение вероятности развития глубоких абсцессов. Нормализация функции фагоцитов часто совпадает по времени с клиническим выздоровлением больного после тяжелой формы экземы, травмы или генерализованной инфекции.

Хроническая анемия часто осложняет ХГБ, но гемотрансфузии связаны с повышенной опасностью, поскольку эти больные становятся носителями очень редкого генотипа системы Келл, называемого K_0 . Гемотрансфузия практически неизменно приводит к изоиммунизации.

При угрожающих жизни инфекциях больным с ХГБ и другими видами нарушений функции фагоцитов, не поддающимся лечению антибактериальными средствами, в качестве вспомогательной терапии можно перелить лейкоциты от здоровых доноров. С теоретической точки зрения, их извлечения можно добиться путем успешного замещения миелоцитарных клеток-предшественников при трансплантации костного мозга от здоровых доноров, совместимых по системе HLA и в смешанной культуре лимфоцитов. Больным ХГБ и с дефицитом гликопротеина 180 был пересажен костный мозг.

Поль Г. Кью (Paul G. Quie)

Список литературы

Хемотаксис

- Donabedian H., Gallin J. I.* Two inhibitors of neutrophil chemotaxis are produced by hyperimmunoglobulin E—Recurrent infection syndrome mononuclear cells exposed to heat killed Staphylococci. — *Infect. Immun.*, 1983, 40, 1030.
- Gallin J. I., Quie P. G.* (eds.) *Leukocyte Chemotaxis: Methods, Physiology, and Clinical Implications*. New York: Raven Press, 1978.
- Gallin J. I., Wright D. G., Malech H. L.* et al. Disorders of chemotaxis. — *Ann. Intern. Med.*, 1980, 92, 520.
- Schopfer K., Boerlacher K., Price P.* et al. Staphylococcal IgE antibodies, hyperimmunoglobulin E and staphylococcus infection. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 835.
- Snyderman R., Pike M. C.* Disorders of leukocyte chemotaxis. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1977, 24, 377.

Функция фагоцитов

- Babior B. M.* Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 298, 659.
- Cohn Z. A., Morse S. I.* Functional and metabolic properties of polymorphonuclear leukocytes. I. Observations on the requirements and consequences of particle ingestion. — *J. Exp. Med.*, 1960, 111, 667.
- Elsback P., Weiss J.* A re-evaluation of the roles of the O_2 -dependent and O_2 -independent microbicidal systems of phagocytes. — *Rev. Inf. Dis.*, 1983, 5, 843.

- Klebanoff S. J., Clark R. A.* (eds.) *The Neutrophil: Function and Clinical Disorders.* Amsterdam: Elsevier/North Holland, 1978.
- Root R. K., Cohen M. S.* The microbicidal mechanisms of human neutrophils and eosinophils. — *Rev. Inf. Dis.*, 1981, 3, 565.

Хронический гранулематоз

- Johnston R. B. Jr.* Recurrent bacterial infections in children. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, 1237.
- Mills E. I., Rholl K. S., Quie P. G.* X-linked inheritance in females with chronic granulomatous disease. — *J. Clin. Invest.*, 1980, 66, 332.
- Quie P. G., White J. G., Holmes B.* et al. In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes: Diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. — *J. Clin. Invest.*, 1967, 46, 668.
- Quie P. G., Davis A. T.* Disorders of the polymorphonuclear phagocytic system. — In: *Immunologic Disorders in Infants and Children/Eds. E. R. Stiehm, V. Fulginiti.* — 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980, p. 349.
- Segal A. W., Cross A. R., Garcia R. C.* et al. Absence of cytochrome b-245 in chronic granulomatous disease. A multicenter European evaluation of its incidence and relevance. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 245.

Синдром Чедиака—Хигаши

- Blume R. S., Wolff S. M.* The Chédiak—Higashi syndrome. Studies in four patients and a review of the literature. — *Medicine*, 1972, 51, 247.
- Boxer L. A., Watanabe A. M., Rister M.* et al. Correction of leukocyte function in Chédiak—Higashi syndrome by ascorbate. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 1041.

Другие аномалии

- Anderson D. C., Schmalstieg F. C., Arnout M. A.* et al. Abnormalities of polymorphonuclear leukocyte function associated with a hereditary deficiency of a high molecular weight surface glycoprotein (GP 138). — *J. Clin. Invest.*, 1984, 74, 536.
- Eliasson R., Mossberg B., Camner P.* et al. The immobile cilia syndrome: A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 1.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Аллергические болезни представляют собой извращенные физиологические реакции в результате взаимодействия антигена с гуморальными антителами и/или лимфоидными клетками. Такое определение исключает возможность использования термина «аллергия» в отношении заболеваний, в развитии которых не доказано участие иммунологических механизмов. Например, неблагоприятные реакции, развивающиеся иногда при употреблении пищевых продуктов или лекарственных препаратов, могут напоминать типичные аллергические, однако в подобных ситуациях зачастую не удается доказать участие иммунологических механизмов. В ряде случаев можно установить биохимические механизмы, например при диарее после употребления молока у лиц с недостаточностью дисахаридаз. Если основания предполагать аллергическую природу наблюдаемых симптомов отсутствуют, то прибегать к помощи иммунологических методов диагностики или лечения нецелесообразно.

Термин «антиген» и «аллерген» часто употребляют как взаимозаменяемые, однако отнюдь не все антигены служат сильными аллергенами, и наоборот. Например, столбнячный и дифтерийный анатоксины — превосходные антигены, однако они лишь изредка вызывают неблагоприятные реакции. С другой стороны, белок пыльцы амброзии, один из наиболее мощных аллергенов, по иммунологическим критериям не представляет собой сильного антигена. Большинство природных аллергенов обладают рядом общих свойств. Часть их молекулы составляет белок, они относятся к кислым соединениям с изоэлектрической точкой 2—5,5 и относительной молекулярной массой (ОММ) 10 000—70 000. Молекулы с ОММ менее 10 000 не способны соединять близлежащие молекулы IgE-антител, что необходимо для высвобождения медиаторов. Молекулам с ОММ более 70 000 трудно проникать через слизистые оболочки и достигать плазматических клеток, вырабатывающих IgE.

Термины «атопия» и «атопический» относятся к аллергическим реакциям, обусловленным наследственной предрасположенностью и формирующим готовность к развитию таких заболеваний, как поллинозы, астма и дерматиты группы экзем. Больные с атопией обладают готовностью к преимущественному синтезу IgE на широкораспространенные естественные и бытовые антигены. Выработка IgE находится под генетическим контролем, что подтверждается и вероятной связью между ею и HLA-антигенами гистосовместимости.

В эксперименте на животных показано, что IgE-антитела формируются под регулирующим влиянием антигенспецифических Т-хелперов и супрессоров, секретирующих IgE-связывающие факторы, потенцирующие или подавляющие реакцию. Индивидуумы, склонные к атопическому ответу, отличаются прежде всего особенностями регуляции продукции IgE и элиминации аллергенов, контактирующих со слизистыми оболочками. Кроме того, для них свойственны дефекты контроля за генерацией, высвобождением и инактивацией медиаторов.

При атопии способность к выработке IgE-антител проявляется реакциями по типу крапивницы при проведении кожных тестов с аллергенными экстрактами. Следует иметь в виду, что IgE-антитела образуются не только у больных с атопией, поскольку этот иммуноглобулин удается определить в сыворотке и на тучных клетках практически у всех здоровых лиц. При интенсивном воздействии аллергенов, которому подвергаются работники некоторых профессий, а также в ответ на некоторые виды аллергенов, например на ткани аскарид у лиц, не страдающих атопией, могут вырабатываться большие количества специфических IgE-антител. Однако при атопии вырабатываются IgE-антитела на такие распространенные в окружающей среде вещества, как пыльца растений, домашняя пыль; именно это и отличает их от лиц, не страдающих атопией.

Перечисленные признаки атопии неодинаково выражены

у лиц, страдающих астмой, сенной лихорадкой или экземой; среди них можно выделить «высокоатопических» и других, с менее высоким уровнем атопии.

14.27 ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ АТОПИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Лимфоидная система играет основную роль в иммунных процессах, развертывающихся в ответ на инфекции, и в элиминации злокачественных клеток. Та же система, как ни парадоксально, ответственна за широкий спектр острых и хронических болезней, от таких относительно легких состояний, как сенная лихорадка, до таких тяжелых, как системная красная волчанка. Попытки нивелировать неблагоприятные последствия взаимодействия антигенов с антителами или с лимфоцитами путем иммуносупрессивного воздействия на лимфоидную систему могут спровоцировать тяжелые инфекции и злокачественные новообразования.

Аллергическое повреждение ткани может быть полностью обратимым или необратимым. Его выраженность зависит как от характера антигена, так и от свойств органа-мишени. Однако наиболее важную роль играют, очевидно, природа и степень участия разнообразных компонентов иммунной системы, к которым относятся циркулирующие антитела, лимфоидные и другие гематопозитические клетки (особенно тучные и эозинофилы), белки системы комплемента и широкий круг физиологически активных молекул, вырабатываемых или высвобождающихся в результате взаимодействия антигена с антителами или лимфоидными клетками.

Для правильной оценки механизмов повреждения тканей полезно попытаться охарактеризовать иммунологические реакции в зависимости от участия в них реактантов (классификация, предложенная Gell и Coombs). Иммунологический дефект ткани может быть следствием взаимодействия гуморальных антител с антигеном или антигена с лимфоцитами (клеточная или замедленная гиперчувствительность). Различают три реакции гуморальных антител с антигеном. Две из них протекают на поверхности клеток, а третья во внеклеточной жидкости. Из первых двух наибольший интерес для аллерголога представляет реакция, в которой участвует IgE (реакция немедленного типа, или анафилактическая). При ней циркулирующие базофилы и тканевые тучные клетки (последние занимают стратегическое положение вокруг кровеносных сосудов) становятся сенсibilизированными вследствие прикрепления к их поверхностным рецепторам IgE-антител. Такая схема достаточно полно объясняет события, запускающие весь механизм иммунного тканевого повреждения. Следует иметь в виду, однако, что конечный исход реакции во многом зависит от широкого спектра вторичных событий, в которых участвуют разнообразные типы лимфоидных

клеток, воспалительные и продуцирующие медиаторы клетки, растворимые продукты не только всех этих клеток, но и других, присутствующих в месте развития реакции (тромбоцитов; эндотелиальных клеток).

Например, особенно интенсивная, индуцированная аллергеном, кожная реакция (возможна аналогичная реакция в легких), начинаясь как быстро возникающая эритема и отек по типу крапивницы, не исчезает полностью, а через 6—12 ч переходит в воспалительную, исчезающую иногда только по истечении 24—72 ч. Эта поздняя кожная реакция связана с привлечением к очагу воспалительных клеток (полиморфноядерные лейкоциты, эозинофилы, мононуклеары) на хемотаксические факторы, освободившиеся в процессе первичной реакции.

Под терминами «реагинный IgE», «IgE-реагины» и «гемоцитотропные антитела» принято понимать молекулы, активность которых направлена на специфические аллергены, такие, как пыльца амброзии, тогда как в сыворотке и тканях здоровых лиц присутствуют молекулы неспецифического IgE. В норме роль IgE-антител, по-видимому, заключается в защите организма от паразитов, способных инвазировать ткани. У человека антигенспецифическое высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов индуцирует главным образом антитела класса IgE.

Как и IgA-антитела, IgE-антитела синтезируют плазматические клетки, расположенные преимущественно под слизистыми оболочками, в особенности респираторного и желудочно-кишечного трактов. IgE-образующие плазматические клетки образуются в результате индуцированной антигеном дифференцировки В-клеток и их предшественников.

Показано, что химически модифицированные антигены, используемые в иммунотерапии при аллергических нарушениях, способны подавлять выработку IgE. Механизмы, контролирующей выработку IgE-антител, изучались главным образом на экспериментальных животных, однако есть достаточные основания считать, что аналогичные механизмы действуют и в организме человека. Показано, что выработка IgE-антител к целому ряду аллергенов связана с Ig-генами системы HLA (антиген амброзии RA3 и HLA-A2, антиген амброзии RA5 и HLA-B7, антиген I плеведа и HLA-B8). IgE-антитела обладают уникальным свойством обратимо связываться, или фиксироваться, на поверхностных рецепторах тучных клеток и базофилов. У человека число рецепторов на этих клетках колеблется от 40 000 до 100 000, причем они характеризуются очень высоким сродством. IgE связывается с рецептором через домены C_ε4 и C_ε3 Fc-фрагмента. У лиц, не страдающих атопией, лишь 20—50 % рецепторов заняты молекулами IgE. У лиц с атопическими явлениями, сыворотка которых содержит высокие концентрации IgE, вплоть до 100 % рецепторов базофилов и тучных клеток заняты его молекулами. После прикрепления IgE базофилы и тучные клетки

становятся сенсибилизированными и при последующем контакте с ними антигена, специфичного для связанного иммуноглобулина, возникает цепь биохимических реакций, приводящая к высвобождению фармакологически активных веществ (таких, как гистамин), называемых химическими медиаторами. Они воздействуют на тканевые рецепторы, в результате чего появляется клиническая симптоматика. Эта реакция в основном носит обратимый характер; тучные клетки и базофилы, принимающие в ней участие, не подвергаются лизису, а эффекты медиаторов непродолжительны. В агрегированной форме IgE способен фиксировать конечные компоненты комплемента по альтернативному пути, однако участие системы комплемента в IgE-опосредованных реакциях гиперчувствительности не доказано.

В основе обычных тестов на ингаляционную и пищевую чувствительность лежит реакция между антигеном и IgE-антителом, протекающая на поверхности тучных клеток. Небольшие количества экстрактов пыльцы, плесени, перхоти и пищевых продуктов вводят в кожу больного путем скарификации, накалывания или внутрикожных инъекций. Если на тучных клетках больного фиксированы IgE-антитела, специфичные по отношению к тестируемому антигену, то в результате взаимодействия последнего с IgE происходит высвобождение гистамина, сильного вазоактивного вещества, вызывающего расширение и повышенную проницаемость капилляров, вследствие чего появляется реакция в виде волдыря. Прототипом анафилактической, или IgE-опосредованной, болезни служит сенная лихорадка на пыльцу амброзии.

При другом типе взаимодействия между антигеном и антителом на поверхности клетки IgG или IgM реагируют с антигенными детерминантами¹, представляющими собой составную часть клеточной мембраны, либо включившиеся в структуру мембраны извне или же адсорбировавшиеся на мембране. В отличие от реакции анафилактического типа эта реакция вызывает в большинстве случаев активацию системы комплемента, в результате чего клетки разрушаются. Примером такого типа иммунологического повреждения служит реакция при переливании несовместимых эритроцитов. Изогемагглютинины реципиента (антитела против детерминант на поверхности эритроцитов) реагируют с несовместимыми клетками, что приводит к активации системы комплемента и последующему лизису клеток компонентами комплемента. Аналогичная иммунная реакция может повреждать тромбоциты и лейкоциты, причем иногда это индуцируется лекарственными препаратами.

¹ Антигенная детерминанта представляет собой ограниченный участок молекулы антигена, определяющий специфичность реакции антиген — антитело. Она может состоять всего лишь из 4—5 аминокислотных остатков. На поверхности сложных антигенов, встречающихся в природе, например пыльцы, может присутствовать несколько сотен детерминант, каждая из которых способна вызывать иммунный ответ и вступать в реакцию со специфическим антителом.

Еще один тип иммунологического повреждения тканей также происходит при взаимодействии гуморальных антител и антигенов, но не на поверхности клеток, а во внеклеточном пространстве. При определенных соотношениях концентраций антигена и антител образуются комплексы антиген—антитело, оказывающие токсическое действие на ткани, в которых откладываются. Например, комплексы могут оседать в фильтрующих органах, таких, как почки и легкие, или же инфильтровать стенки мелких кровеносных сосудов, активируя тем самым каскад системы комплемента. В результате высвобождаются биологически активные вещества, включая факторы, обладающие хемотаксическим действием на нейтрофильные лейкоциты, вследствие чего последние скапливаются в участках отложения иммунных комплексов. После фагоцитоза иммунных комплексов нейтрофильные лейкоциты подвергаются лизису, в результате чего основные белки и протеолитические ферменты высвобождаются в ткани, вызывая их повреждение. У человека до 90 % случаев иммунологически обусловленного гломерулонефрита относятся к иммунокомплексным болезням.

Повреждение тканей токсичными комплексами зависит от взаимодействия между различными антителами. Отложение иммунных комплексов, содержащих IgG1, IgG2, IgG3 и IgM, в мелких кровеносных сосудах почек у животных с экспериментальной сывороточной болезнью зависит от повышения проницаемости этих сосудов. Проницаемость увеличивается под влиянием гистамина, высвобождающегося в процессе взаимодействия IgE-антител с антигеном; этот процесс делает капилляры более проницаемыми и подготавливает их к поступлению токсичных комплексов. В экспериментах на животных показано, что предварительное введение антигистаминных препаратов может существенно замедлить отложение комплексов.

При опосредуемой клетками гиперчувствительности замедленного типа изменения проявляются вслед за взаимодействием между антигеном и по меньшей мере двумя из пяти известными в настоящее время функциональными субпопуляциями Т-лимфоцитов (хелперные и супрессорные клетки, клетки-амплифайеры, цитотоксические и клетки, продуцирующие лимфокины). Механизмы, лежащие в основе тканевого поражения при классических клеточных иммунных реакциях, изучены далеко не полностью; известно, однако, что в этих процессах важную роль играют макрофаги и цитотоксические клетки. Базофилы и эозинофилы принимают участие в реакциях гиперчувствительности замедленного типа; кроме того, они и привлекаемые ими другие воспалительные клетки могут вносить свой вклад в повреждение тканей. Прототипом аллергических заболеваний, опосредованных гиперчувствительностью замедленного типа, служит контактная аллергия (химический контактный дерматит). Контактные реакции у человека проявляются инфильтрацией базофилами, следовательно они представляют

собой разновидность кожной базофильной гиперчувствительности. Другими примерами заболеваний, опосредованных Т-клетками, могут служить лекарственные реакции с вовлечением в процесс печени, легких и почек. Клеточный иммунитет участвует также в патогенезе некоторых инфильтративных заболеваний легких, морфологическим признаком которых служит образование гранулемы.

14.28 ХИМИЧЕСКИЕ МЕДИАТОРЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

Тучные клетки играют основную роль в развитии реакции гиперчувствительности немедленного типа. Популяции тучных клеток и базофилов у человека отличаются большой гетерогенностью. Это может быть констатировано с помощью морфологических, иммунологических, биохимических и функциональных критериев.

Тучные клетки и базофилы не только вовлекаются в аллергические реакции немедленного типа, но и участвуют в развитии ряда хронических воспалительных заболеваний, например, энтероколитов, ревматоидного артрита, паразитарных инфекций.

Решающим пусковым событием в процессе дегрануляции тучных клеток и высвобождения химических медиаторов аллергических реакций служит образование перскрестных связей между фиксированными на рецепторах IgE-антителами (которые можно рассматривать как продолжение структуры рецепторов) и поливалентными специфическими антигенами. Антиген обычно представляет собой основной фактор, вызывающий сближение IgE-рецепторов, однако этот процесс может протекать в его отсутствие и даже в отсутствие IgE-антитела, например при воздействии на тучные клетки очищенными антителами против самих рецепторов IgE. Другие стимулы также могут вызывать активацию тучных клеток без участия антигена и связанного с клеткой IgE. К такого рода стимулам относятся продукты активации системы комплемента (C3a, C5a), кинины, основные белки из лизосом нейтрофилов и лимфокины. Независимо от природы сигналов, поступающих на поверхность тучной клетки и стимулирующих дегрануляцию, разворачивается цепь биохимических реакций, в результате которых происходит выброс гранул. Активация серинэстеразы, утилизация внутриклеточных энергетических запасов, приток кальция в клетку или ремобилизация внутриклеточного кальция, изменения цитоскелета тучной клетки, такие, как полимеризация микроканальцевой системы, активация актиномиозиновых фибрилл, — все это происходит во время высвобождения медиатора. При этом изменяется фосфолипидный обмен в мембранах, в частности метилируются и активируются фосфолипазы и образуются побочные продукты фосфолипидного обмена, принимающие участие в процессе слияния гранул тучных клеток с их мембраной, в результате чего гра-

нулы высвобождаются во внеклеточное пространство. После этого относительно водонерастворимые гранулы на протяжении нескольких часов остаются в интактном состоянии. Ранее образовавшиеся медиаторы, например гистамин, фактор, стимулирующий эозинофилы, и другие хемотаксические вещества, быстро элюируются на матриксы гранулы и сразу же воздействуют на окружающие ткани: гладкую мускулатуру и эндотелиальные клетки кровеносных сосудов. Другие медиаторы также находятся в грануле в готовом виде, но связаны с ней; к ним относятся гепарин, арилсульфатаза, такие ферменты, как трипсин и химотрипсин, а также факторы воспаления. Считается, что эти медиаторы ответственные за симптомы поздней фазы реакции; они проявляют свою активность, либо находясь в составе интактной гранулы, либо только после начала ее растворения. Еще одна группа медиаторов образуется под действием первичных медиаторов в тканях-мишенях, например стимуляция гистамином рецепторов H_1 допускает синтез простагландинов; они также имеют важное биологическое значение. Свойства различных медиаторов перечислены в табл. 14-8.

К медиаторам относятся продукты метаболизма арахидоновой кислоты, вазоактивные и сокращающие гладкую мускулатуру лейкотриены (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4), стимулирующий полиморфноядерные лейкоциты и супрессирующий Т-клетки лейкотриен LTB_4 , простагландины, простагландин-генерируемый фактор анафилаксии ($PGF-A$) и тромбосаны.

Необходимо знать о взаимосвязи изменений циклических нуклеотидов (α АМФ и α ГМФ) с процессом активации тучных клеток, для того чтобы понимать механизм действия лекарственных препаратов при IgE-опосредованных нарушениях. Результаты изучения действия *in vitro* фармакологических агентов (катехоламинны, теофиллин и др.) дают основание считать, что для высвобождения медиаторов из тучных клеток необходимо снижение уровня внутриклеточного α АМФ, повышение уровня внутриклеточного α ГМФ или же и то и другое. Согласно данным других исследований, существуют отдельные пулы α АМФ, независимо друг от друга увеличивающиеся под воздействием фармакологических агентов, однако лишь один из них способен изменять спаренный процесс активации — секреции.

Факторы (продукты не тучных клеток), участвующие в реакциях немедленной гиперчувствительности

Продуцируемые эозинофилами молекулы с потенциальной биологической активностью участвуют в процессах повреждения тканей при E-опосредованных заболеваниях.

Эозинофильные главные базальные белки вызывают зависящие от дозы повреждения трахеи морской свинки и эпителия бронхов человека. Они стимулируют и высвобождение гистамина из базофилов человека и местную кожную реакцию по

Т а б л и ц а 14-8. Медиаторы тучных клеток

Медиатор	Структурная характеристика	Функция/активность
<i>I. В основном вазоактивный эффект и сокращение гладкой мускулатуры</i>		
Гистамин (преформированный)	5-β-имидазол-этиламн с ОММ III	<p>H₁: повышение проницаемости венул Сокращение гладкой мускулатуры Повышение уровня цГМФ Образование простагландинов Положительное хемотаксическое действие на нейтрофилы и эозинофилы¹ Положительное хемотаксическое действие на нейтрофилы и эозинофилы Стимуляция рецепторов раздражения бронхов Зуд</p> <p>H₂: увеличение проницаемости сосудов Положительное хемотаксическое действие на нейтрофилы и эозинофилы¹</p>
Арахидоновая кислота ² (вновь образующаяся)	Лейкотриены (LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄) — SRS-A (липоксигеназозависимые производные арахидоновой кислоты) с ОММ 400—600	<p>Отрицательное хемотаксическое действие на нейтрофилы и эозинофилы Угнетение Т-клеточных реакций Угнетение выделения медиаторов из базофилов (но не из тучных клеток) Усиление секреции кислоты желудком Стимуляция секреции слизи в дыхательных путях Повышение уровня цАМФ Усиление хронотропного и инотропного действия на сердце Сужение бронхов, особенно периферических воздухоносных путей Увеличение секреции слизи Сужение сосудов (LTC₄), преимущественно крупных Увеличение проницаемости мелких сосудов</p>
Фактор активации тромбоцитов (вновь образующий)	AGEPC ³ с ОММ 551 (гексадецил) и 523 (октадецил)	<p>Агрегация тромбоцитов и секреция аминов Агрегация нейтрофилов и высвобождение ферментов Выработка тромбоцитами простагландинов и тромбоксанов Повышение проницаемости сосудов Имитация физиологических и внутрисосудистых последствий IgE-опосредованной системной анафилаксии</p>
PGI _{2α} (простагглин) ² (вновь образующий) PGD ₂ (вновь образующий)	Продукты окислительного метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути	<p>Расширение сосудов Расслабление гладкой мускулатуры Увеличение проницаемости сосудов Сокращение гладкой мускулатуры Сужение бронхов</p>

Медиатор	Структурная характеристика	Функция/активность
PGF _{2α} (вновь образующий)	Продукты окислительного метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути	Расширение периферических сосудов (кожа)
PGE ₂ (вновь образующий)		Хемокинез гранулоцитов Ринорея
ТхА ₂ (тромбоксан А ₂) (вновь образующий)		Хронотропное действие на сердце Сужение бронхов Расслабление гладкой мускулатуры Расширение бронхов Расширение сосудов Сужение бронхов Сужение сосудов Агрегация тромбоцитов

II. Преобладание хемотаксической активности

ЕСF-A-тетрапептиды (преформированные)	Вал/Ала/Гли/Сер/Глу ОММ 400—500	Хемотаксическое прикрепление и дезактивация эозинофилов и нейтрофилов
ЕСF-олигопептиды (преформированные)	Пептиды ОММ 1500—3000	То же
НМW—NCF (преформированный)	Нейтральный белок ОММ 600 000	Хемотаксическое прикрепление и дезактивация нейтрофилов
Факторы липидного происхождения (вновь образующие в процессе липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты)	Гидроксиэйкозотетраеновые кислоты Гидроксигептадекатриеновые кислоты ОММ 400—400 LTV ₄	Хемотаксис и хемокинез эозинофилов и нейтрофилов То же Высвобождение лизосомных ферментов Склеивание, агрегация, образование супероксида, ингибция Т-клеток

III. Ферменты⁴

Химаза (преформированная)	Белок ОММ 25 000	Протеолиз субстратов химотрипсина
Арилсульфатаза (преформированная)	Белок ОММ 100 000 ОММ 60 000	Инактивация лейкотриенов (LTC, LTD, LTE)
N-ацетил-β-d-глюкозаминидаза (преформированная)	Белок ОММ 150 000	Расщепление гликозаминогликанов
β-глюкуронидаза (преформированная)	Белок ОММ 300 000	Отщепление остатков глюкуроида
β-d-галактозидаза (преформированная)	Белок	Отщепление галактозидных остатков Отщепление фактора Хагемана Образование кинина из кининогена

Медиатор	Структурная характеристика	Функция/активность
IV. Структурные компоненты		
Гепарин (преформированный)	Кислый гликопротеид ОММ 60 000 (у человека)	Антикоагулянт (антитромбин III связывание) Антикомплемментарная активность (в нескольких точках приложения) Усиление инактивации гистамина

¹ Для хемотаксической миграции необходим градиент концентрации на стороне стимула. Движение при отсутствии градиента называется положительным хемотаксизмом.

² Строго говоря, эти продукты метаболизма арахидоновой кислоты не относятся к продуктам тучных клеток в том смысле, как это касается гистамина, они вырабатываются во время аллергических воспалительных реакций разными клетками (нейтрофилами, эндотелиальными клетками, тромбоцитами).

³ AGEPC-0-1-гектадецил/октадецил-2-ацетил — sn-глицерил-3-фосфорилхолин.

⁴ Не все эти ферменты определяются у человека; известны, однако, их аналоги.

типу крапивницы при введении в кожу. В различных клетках *in vitro* (бактерии, паразиты, опухолевые) пероксидаза эозинофилов вызывает повреждения. Эозинофильный нейротоксин и катионный белок эозинофилов оказывают токсическое действие на миелинизированные клетки животных.

Кинины представляют собой другую систему белков, активируемых при воспалении и обладающих как усиливающими, так и эффекторными свойствами. Они вызывают хемотаксис, повышают проницаемость сосудов и способствуют сокращению гладкой мускулатуры. Брاديкинин (нонапептид) — это наиболее важный продукт кининовой системы. Системы кинина, комплемента и свертывания тесно взаимосвязаны. Исходным событием в процессе образования и усиления системы кинина служит активация фактора Хагемана (фактор XII), при этом образуются положительные обратные связи подобно тому, что происходит в системе комплемента. Фактор Хагемана активируется при повреждении ткани и воздействии ряда агентов, включая агрегированный IgG и иммунные комплексы, в результате чего происходит его связывание с комплексами высокомолекулярного кининогена и прекалликреина, а также высокомолекулярного кининогена и фактора XI. Фактор Хагемана, по-видимому, подвергается самоактивации, в связи с чем образуется его активированная форма (XIIa), превращающая прекалликреин в калликреин. Последний расщепляет высокомолекулярный кининоген с высвобождением вазоактивного пептида брاديкинина. Он обладает выраженным контрактильным действием на гладкую мускулатуру, повышает проницаемость сосудов и расширяет периферические артериолы. Кроме того, брاديкинин стимулирует болевые рецепторы. По меньшей мере два других вида кининов плазмы обладают биологической активностью, аналогичной таковой брاديкинина. Его роль в аллергических заболе-

ваниях остается невыясненной. У нескольких больных с холодовой крапивницей было выявлено повышение его уровня в плазме.

Фактор, активирующий тромбоциты, представляет собой фосфолипид и синтезируется различными гемопоэтическими, лимфоидными и эндотелиальными клетками после их адекватной стимуляции *in vitro*. Он может обладать широким спектром биологической активности и играет важную роль в патогенезе анафилаксии и холодовой крапивницы.

Серотонин (5-гидрокситриптамин) — вазоактивный амин, у экспериментальных животных вызывающий сокращение гладкой мускулатуры и повышающий проницаемость сосудов; 90 % его запасов в организме сосредоточены в желудочно-кишечном тракте, остальное количество распределено между ЦНС и тромбоцитами. У грызунов его обнаружили в тучных клетках кожи и соединительной ткани. В тучных клетках человека серотонин отсутствует. Клетки гладкой мускулатуры человека значительно менее чувствительны к серотонину *in vitro*, чем те же клетки крысы. Имеются сообщения о том, что он способен вызывать сужение бронхов у больных астмой, но не у здоровых. В процессах гиперчувствительности немедленного типа у человека серотонин не играет существенной роли. Примечательна его связь с развитием диареи при карциноидном синдроме.

Некоторые компоненты системы комплемента, не будучи медиаторами в том понимании, которое имеют в виду, говоря о продуктах, выделяемых тучными клетками и базофилами, способны тем не менее играть определенную роль в развитии аллергических реакций. Во-первых, взаимодействие антигена с IgE не приводит к активации классического пути комплемента, однако агрегатные формы иммуноглобулина могут инициировать *in vitro* активацию альтернативного пути; *in vivo* подобные реакции, очевидно, не происходят, так как они требуют больших количеств IgE. Во-вторых, некоторые продукты расщепления компонентов комплемента, такие, как C3a и C5a, способны индуцировать высвобождение медиатора (гистамин) из базофилов и тучных клеток кожи, в результате чего в качестве реакции появляется волдырь. Компоненты C3a и C5a получили название анафилатоксинов в связи с тем, что они способны вызывать высвобождение гистамина и напоминают компоненты сывортки, которые, как было показано много лет назад, вызывают анафилактические реакции у морских свинок. C5a и в значительно меньшей степени C3a вызывают хемотаксис лейкоцитов разного типа. Нейтрофилы, привлеченные C5a в очаг активации комплемента, могут подвергаться дегрануляции, высвобождая при этом основные лизосомные белки, которые в свою очередь запускают механизм высвобождения медиаторов из тучных клеток. В результате на коже появляются уртикарные элементы, имитирующие эффект взаимодействия антигена с IgE. Небольшие N-формилированные пептиды, представляющие собой продукты жизнедеятельности бактерии, также обладают выражен-

ной хемотаксической активностью по отношению к гранулоцитам и способны играть роль, аналогичную роли С5а в развитии уртикарных элементов. В-третьих, считается, что кининоподобный пептид, образующийся при расщеплении компонента С2 в результате снижения функциональной активности ингибитора С1-эстеразы (С1с), способен вызывать ангионевротический отек, который наблюдается при врожденной форме этого заболевания.

Все изложенное четко свидетельствует о том, что симптомы типичных аллергических реакций немедленного типа, например анафилаксии, чаще всего связаны с IgE-зависимыми механизмами, но могут быть и результатом действия других (помимо IgE) иммунологических и не иммунологических механизмов.

14.29 ОБЩИЕ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Аллергический анамнез. К наиболее важным методам диагностики аллергических заболеваний относится тщательный сбор анамнеза. После получения общих сведений следует приступить к поискам информации, представляющей особый интерес для аллерголога, например о переносимости симптоматики в течение всего года или ее сезонном характере. В последнем случае этиологическую роль играют сезонные аллергены, например пыльца, тогда при постоянной симптоматике приходится думать либо о воздействии аллергенов, присутствующих в разные сезоны, либо о факторах, не связанных с временем года. При выяснении условий, в которых больной находится дома, следует заострить внимание на вопросах относительно отопительной системы, материалов, из которых изготовлена мебель, а также ковров, убранства детской комнаты (подушки, матрацы, ковры, драпировки и др.) и домашних животных. Необходимо определить, носят симптомы постоянный или интермиттирующий характер, изменяются ли они в течение суток, влияет ли на них перемена места. Ответы на эти вопросы способствуют выявлению конкретного этиологического фактора. При оценке роли пищевых продуктов важно четко разграничивать реальные проявления, которые наблюдали родители больного ребенка после употребления им пищевого продукта, и впечатления, которые, возможно, были ненамеренно навязаны родителям лечащим врачом в результате, как это часто бывает, неверной интерпретации результатов кожных тестов с пищевыми аллергенами. Особую осторожность при этом следует соблюдать при интерпретации причинно-следственных связей, поскольку родители очень легко могут прийти к неверному заключению относительно связи между употреблением конкретного пищевого продукта и появлением симптоматики. Неоценимое значение имеет проведение провокационных проб методом двойного контрольного исследования. Выраженное улучшение состояния ребенка после применения противоаллергических препаратов, например противогистаминных, симпатомиметиков,

ксантинов и кортикостероидов, свидетельствует в пользу того, что в основе заболевания лежит аллергическая реакция; к сожалению, симптомы, имеющие не иммунологическую природу, также затухают при лечении этими средствами.

Тесты in vitro. Наличие или отсутствие эозинофилии может быть установлено путем подсчета числа лейкоцитов в периферической крови и определения лейкоцитарной формулы. Подсчет общего числа эозинофилов позволяет получить более точные данные. Оно подвержено суточным колебаниям, достигая наибольших цифр в ранние утренние часы. Поскольку эозинофилия может носить интермиттирующий характер, вывод об ее отсутствии следует делать только после получения не отличающихся от нормы результатов двух-трех анализов. Об эозинофилии следует говорить, если в мазках периферической крови выявляется 5% эозинофилов, или более $0,25 \cdot 10^9/\text{л}$. К полезным диагностическим признакам относится выявление этих клеток в выделениях из респираторного тракта у ребенка с кашлем или ринитом. Приготовление мазков из отделяемого слизистой оболочки носовых ходов или бронхов и их окрашивание желательно эозином с метиленовым синим не представляют труда. Эозинофилы в количестве более 5—10% подтверждают диагноз аллергического ринита. Выявление их в слизи бронхов служит убедительным доказательством в пользу бронхиальной астмы. При аллергических состояниях число эозинофилов в периферической крови обычно не превышает 15—20%, однако у детей даже при отсутствии других заболеваний, способных вызывать эозинофилию, оно может достигать 35%. Помимо аллергических заболеваний, эозинофилия выявляется при паразитарных инвазиях, лекарственных реакциях и некоторых инфильтративных болезнях легких. Кортикостероиды вызывают эозинопению, сохраняющуюся в течение 6 ч после введения препарата; в связи с этим этот факт следует учитывать при определении времени забора крови.

Для диагностики аллергических заболеваний используют целый ряд иммунологических тестов in vitro. К ним следует отнести измерение уровня в сыворотке общего IgE и специфических IgE-антител, определение чувствительности лейкоцитов больного к индуцированному антигеном высвобождению гистамина. Определить количество общего IgE можно с помощью радиоиммуносорбентного метода на бумаге или радиоиммунологического метода. В табл. 14-9 представлены данные об уровне IgE в сыворотке здоровых лиц разного возраста. Средние показатели его при таких аллергических заболеваниях, как сенная лихорадка, астма и аллергический дерматит, превышают норму, однако достаточно у большого числа лиц с аллергическими реакциями они не отличаются от нормы и находятся ниже нормы. Выявление заметного повышения уровня IgE при атипичном аллергическом дерматите (очень часто при активном атопическом дерматите) подтверждает диагноз. Повышенный

Таблица 14-9. Уровни сывороточного IgE у здоровых лиц разного возраста¹

Возраст	Число обследованных	Диапазон, МЕ/мл	Средние геометрические показатели (СГП), МЕ/мл	СГП - 2SD, МЕ/мл	СГП + 2SD, МЕ/мл
0 дней	24	0,1—1,5	0,22	0,04	1,28
6 нед	17	0,1—2,8	0,69	0,08	6,12
3 мес	15	0,3—3,1	0,82	0,18	3,76
6 мес	15	0,9—28,0	2,68	0,44	16,26
9 мес	16	0,7—8,1	2,36	0,76	7,31
1 год	12	1,1—10,2	3,49	0,80	15,22
2 года	18	1,1—49,0	3,03	0,31	29,48
3 года	6	0,5—7,7	1,80	0,19	16,86
4 года	7	2,4—34,8	8,58	1,07	68,86
7 лет	18	1,6—60,0	12,89	1,03	161,32
10 лет	17	0,3—215	23,66	0,98	570,61
14 лет	19	1,9—159	20,07	2,06	195,18
18—83 года	96	1—178	21,20	(модальные значения 10—20 МЕ/мл) ²	

¹ Данные по возрастной группе 0—14 лет заимствованы у *Kjellman N.-I. M., Johansson S. G. O., Roth A.*, Clin. Allergy, 1976, 6: 51; по возрастной группе 18—83 года — у *Nye L., Merrett T. G., Landon J., White E. J.* Clin. Allergy, 1975, 1: 13.

его уровень у детей грудного и раннего возраста позволяет прогнозировать вероятность развития в последующем atopических заболеваний.

Заболевания, сопровождающиеся повышением уровня IgE в сыворотке

Аллергическая (экзогенная) бронхиальная астма (40—60% больных)

Бронхолегочная форма аспергиллеза

Гемосидероз легких

Синдром IgE-гипериммуноглобулинемии (повышенный уровень IgE, дерматит, склонность к инфекциям)

Синдром Вискотта — Олдрича

Некоторые Т-клеточные иммунодефициты

Лимфогранулематоз

IgE-миелома

Атопический дерматит, сочетающийся с аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой

Буллезный пемфигоид

Хронический акродерматит

Паразитарные инвазии, вызываемые *Ascaris*, *Toxocara*, *Necator*, *Echinococcus* и *Capillaris*

В настоящее время в распоряжении клиницистов имеются наборы для определения с помощью радиоаллергосорбентного теста (РАСТ) уровней IgE, направленных на специфические антигены, например на пыльцу амброзии и других растений, домашнюю пыль и другие агенты, попадающие в организм через дыхательные пути, а также на разнообразные пищевые продукты. Принципы, лежащие в основе РАСТ, показаны на

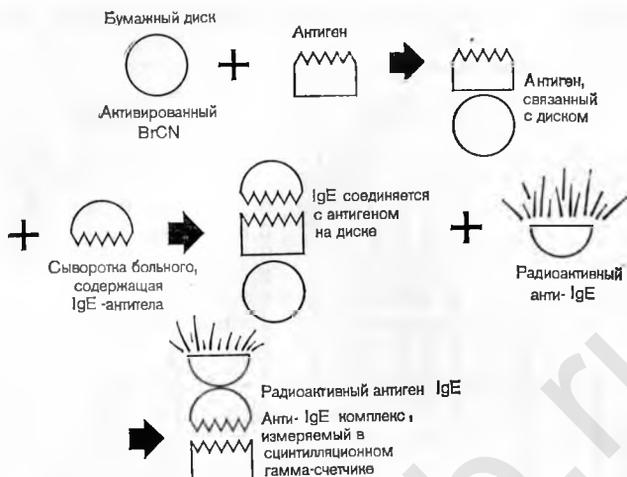


Рис. 14-4. Принцип, лежащий в основе радиоаллергосорбентного теста (РАСТ). Конечная фаза отражает количество меченого связанного анти-IgE, отличающегося от количества IgE в сыворотке больного, что специфично для тест-антигена.

рис. 14-4. Сравнительный анализ его достоинств и недостатков и кожных тестов в диагностике IgE-опосредованных нарушений приведен в табл. 14-10.

Существует выраженная корреляция между результатами, полученными при проведении РАСТ, других проб *in vitro* для определения специфических антител, например на высвобождение лейкоцитарного гистамина, провокационных проб на слизистых оболочках, и вероятностью появления симптомов при контакте с исследуемым аллергеном. Вместе с тем результаты РАСТ, получаемые при исследовании одной и той же пробы крови в разных лабораториях, заметно варьируют. В связи с этим крайне важно выбрать лабораторию, в которой будет проводить исследование. Неадекватная трактовка результатов может быть обусловлена тем, что проводится клиницистом, не имеющим большого опыта в наблюдении за больными аллергологического профиля. Для опытного аллерголога кожные пробы представляют собой надежный метод определения специфических IgE.

С помощью теста на высвобождение лейкоцитарного гистамина определяют чувствительность лейкоцитов больного к индуцированному антигеном высвобождению гистамина. Например, при инкубации лейкоцитов (базофилы) больных амброзиевой формой сенной лихорадки в присутствии разных концентраций антигена E амброзии (основной аллерген пыльцы амброзии) при определенных условиях *in vitro* в культуральную среду из них высвобождается гистамин. Лейкоциты лиц с высокой степенью клеточной чувствительно-

Таблица 14-10. Сравнительная характеристика РАСТ и кожных проб, используемых с целью диагностики аллергических реакций, опосредованных IgE

РАСТ	Кожная проба
<i>Достоинства</i>	
Безопасен Удобен Полуколичественный анализ Результаты не зависят от влияния лекарственных препаратов Полезен при обследовании младенцев и больных с распространенными формами дерматита и дерматографизмом Аллергены на бумажном диске стабильны Корреляция результатов с клиническими симптомами, результатами кожных проб по конечным разведениям, данными бронхиальных провокационных проб и высвобождения <i>in vitro</i> лейкоцитарного гистамина	Немедленное получение результатов Широкий выбор аллергенов Относительно низкая стоимость Высокая чувствительность
<i>Недостатки</i>	
Ограниченный выбор аллергенов Высокая стоимость Межлабораторная вариабельность результатов Переоценка низких величин Опасность развития «почтовых» форм аллергологического консультирования	Разведенные аллергены не стабильны Результаты зависят от приема лекарственных препаратов Возможно развитие системной реакции Возможность ошибочной интерпретации результатов, переоценки данных

Из: Yunginger J. W., Gleich G. J. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1975, 22 : 3.

сти выделяют гистамин при контакте с очень небольшими количествами специфического антигена, тогда как лейкоциты с меньшей чувствительностью выделяют его сравнимые количества лишь при большой концентрации антигена. При аллергии к пыльце амброзии чувствительность лейкоцитов к высвобождению гистамина при контакте с антигеном заметно коррелирует с количеством специфических IgE-антител, измеряемым с помощью РАСТ, их титром при проведении пробы пассивного переноса, результатами провокационных проб и клиническими проявлениями чувствительности к антигену.

Пробы *in vivo*. Определение аллергической реактивности с помощью кожных проб относится к важным средствам диагностики IgE-опосредованной чувствительности. Небольшие количества аллергенных экстрактов вводят в кожу с помощью скарификации, укола/накалывания или внутрикожной инъекции. Если на поверхности тучных клеток больного есть IgE-антите-

ла, специфичные для какого-то аллергена, то взаимодействие аллерген—IgE запускает цепь биохимических реакций, кульминационным моментом которых служит высвобождение из клеток гистамина и других медиаторов. Гистамин действует на гистаминовые рецепторы капилляров, вызывая их расширение и повышение проницаемости, и стимулирует аксон-рефлексы, результатом чего становится клинически выраженная реакция в виде волдыря. У этих больных может наблюдаться двухфазная реакция поздней стадии; она начинается с притока нейтрофилов на протяжении 2—8 ч с последующим (через 24—48 ч) образованием мононуклеарного инфильтрата. Реакция поздней стадии связана с действием медленно выделяющихся из гранул тучных клеток воспалительных факторов анафилаксии, привлекающих в зону реакции нейтрофилы и мононуклеарные клетки. Развитие немедленной реакции по типу волдыря свидетельствует о том, что на тучных клетках тканей клинически пораженного органа присутствуют специфические IgE-антитела. Однако это отнюдь не означает обязательного развития клинической симптоматики при контакте с аллергеном. У значительного числа лиц, страдающих атопией, при контакте с аллергенами в естественных условиях симптомы не разворачиваются, хотя те же аллергены вызывают у них положительные реакции в виде волдыря при проведении кожных проб. Необходимо придерживаться следующего общего правила при интерпретации результатов кожной пробы: чем больше размер очага гиперемии и волдыря, тем больше клиническое значение исследуемого антигена. Однако при этом следует избегать гипердиагностики.

Положительные результаты кожных проб, проведенных методом наколки, в большей степени, чем при внутрикожном введении антигена, коррелируют с результатами измерения специфических IgE-антител и появлением клинических симптомов. При внутрикожном введении столь же значимая корреляция отмечается лишь при положительных результатах, полученных при больших разведениях (слабые концентрации) аллергена. Если для получения положительного результата при этом необходимо использовать концентрированные растворы аллергенных экстрактов (например, 1:100 или 1:10), то он чаще всего имеет весьма ограниченное клиническое значение. Чрезмерно широкое использование аллергенных экстрактов в США обусловлено тенденцией к гипердиагностике.

Различные лекарственные препараты, экстракты, содержащие раздражающие материалы, а также погрешности метода могут обусловить неиммунологическое, или токсическое, высвобождение гистамина из тучных клеток. Возникающая при этом реакция в виде волдыря неотличима от обусловленной взаимодействием аллерген—IgE; это может привести к ошибочному выводу об IgE-чувствительности. Другие лекарственные препараты способны затушевывать проявления клинически значимых

положительных результатов кожных проб. К ним относятся некоторые адренергические препараты, например адреналин и эфедрин, и противогистаминные, особенно сильнодействующие, такие, как гидроксизин. Лечение этими препаратами (эфедрин — по крайней мере за 12 ч, а противогистаминными не позднее чем за 24 ч) следует прекращать перед постановкой кожной пробы. Для того чтобы убедиться в способности кожи больного реагировать на эндогенный гистамин, следует всегда проводить контрольную пробу с введенным гистамином (1% раствор гистамина фосфата). Кортикостероидные препараты в количестве, эквивалентном дозе преднизолона 60 мг/сут, не вызывают заметного угнетающего эффекта на IgE-опосредованные реакции в виде волдыря, поэтому нет необходимости прекращать лечение ими перед постановкой кожных проб.

Проба на пассивный перенос (реакция Прауснитца—Кюстнера) состоит в том, что сыворотку больного, страдающего аллергией, вводят внутрикожно здоровому реципиенту. Специфические IgE-антитела донора пассивно сенсибилизируют в участке инъекции тучные клетки реципиента. В пассивно сенсибилизированные участки спустя 24—48 ч вводят различные аллергены, после чего эффект высвобождения гистамина оценивают так же, как при постановке прямой кожной пробы. Проба на пассивный перенос требует больших затрат времени. По сравнению с кожными пробами она менее чувствительна; кроме того, при ее проведении возможна передача гепатита В.

В связи с тем что развертывание симптомов при контакте с антигеном в естественных условиях может слабо коррелировать с результатами кожных проб, значительное распространение, особенно в скандинавских странах, получили провокационные пробы, при которых исследуемый аллерген (обычно в форме экстракта) наносит на слизистую оболочку пораженного органа. Чаще всего к их помощи прибегают при обследовании больных астмой, реже с целью диагностики аллергического ринита. В соответствии с распространенной методикой больной должен последовательно вдыхать возрастающие концентрации экстрактов различных аллергенов после их распыления с помощью соответствующих устройств. Положительная реакция проявляется усилением обструкции воздухоносных путей, которую оценивают с помощью прибора, измеряющего скорость выдыхаемого потока воздуха. Для подбора исходных концентраций аллергенных экстрактов до проведения провокационной пробы необходимо оценить степень чувствительности больного с помощью кожных проб. При соблюдении соответствующих мер предосторожности этот метод не представляет опасности для больного, результаты его коррелируют с клиническими данными. С другой стороны, он требует больших затрат времени и непригоден для использования в обычных условиях клиники или консультативного кабинета. Бронхиальную провокационную пробу, по-видимому, целесообразнее проводить при

обследовании больных с положительными результатами кожных проб на большое число аллергенов, поскольку она позволяет подобрать для гипосенсибилизирующей смеси именно те аллергены, которые для этого больного имеют наибольшее клиническое значение. Подбор аллергенов с помощью этого метода позволяет включать в состав смеси, имеющие для больного наибольшее клиническое значение, в большей концентрации, чем это было бы возможно при включении всех аллергенов, в ответ на которые была получена положительная реакция при проведении обычной кожной пробы. В последнее время выявлена четкая корреляция результатов бронхиальной провокационной пробы, РАСТ и количественных внутрикожных проб (метод конечного разведения); в связи с этим вряд ли следует ожидать расширения применения бронхиальной провокационной пробы. С другой стороны, использование при ней метахолина и гистамина имеет важное значение в случаях, когда необходимо определить степень реактивности воздухоносных путей у больных астмой или подтвердить диагноз астмы.

При провокационных пробах с пищевыми аллергенами их вводят как подкожно, так и сублингвально в виде пищевых экстрактов; полученные результаты, однако, весьма противоречивы. Согласно некоторым сообщениям, положительные результаты сопровождаются симптомами со стороны разнообразных органов и систем, которые затем нейтрализуются с помощью инъекции экстрактов тех пищевых продуктов, которые, будучи введенными в меньшей концентрации, вызвали первоначальную реакцию. Это трудно объяснить иммунологически или какими-либо иными механизмами. Возможность появления симптомов у лиц с IgE-опосредованной чувствительностью к пищевым продуктам после перорального приема соответствующего продукта или инъекции его экстракта не вызывает больших сомнений; однако нейтрализация этой реакции убедительно не доказана. Взаимосвязь ее с провокационными пищевыми пробами остается неясной; кроме того, изложенная методика до сих пор не подвергалась критической оценке с помощью адекватных исследований.

14.30 ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Успех лечения зависит от соблюдения следующих четырех принципов: прекращения контактов с аллергенами, фармако- и иммунотерапии (гипосенсибилизация или десенсибилизация) и профилактики.

Если из анамнеза или на основании результатов грамотно проведенных кожных аллергических проб выявлены конкретные аллергены, то лечение во многих случаях при IgE-опосредованных заболеваниях может быть сведено к прекращению контакта с ними больного. Например, если данные анамнеза и

результаты кожных проб указывают на реактивность к таким аллергенам, как домашняя пыль или плесень, а также перхоть собак или кошек, контакт с ними следует исключить. Однако рекомендацию избавиться от домашнего животного часто бывает трудно выполнить, поскольку в некоторых случаях они так же тесно вплетены в социальную ткань семьи, как и ребенок. Если, однако, аллергическое заболевание носит серьезный характер (например, бронхиальная астма), а у ребенка результаты кожных проб с перхотью домашнего животного положительны, родителей обычно удается убедить в том, чтобы его удалить из дома. При отрицательных результатах кожных проб проблему решить труднее; большинство аллергологов считают желательной профилактической мерой удаление потенциально сенсибилизирующих домашних животных из семьи, в которой ребенок страдает аллергией.

Инструкцию по созданию «свободной от аллергенов» домашней обстановки, особенно в комнате ребенка, можно найти в обычных учебниках по аллергологии и памятках, прилагаемых к коммерческим аллергенным экстрактам. Доказано, что экспозиция к веществам, раздражающим дыхательные пути, усиливает аллергические проявления, поэтому в окружении ребенка не должно быть курящих. Состояние большого числа больных можно существенно улучшить, не прибегая к гипосенсибилизации, с помощью мероприятий по контролю за средой обитания и адекватного использования фармакологических средств без применения иммунотерапии.

Фармакотерапия — один из основных элементов лечения при аллергических болезнях. Препараты, используемые при этих заболеваниях, специфически блокируют механизмы, обуславливающие повреждение тканей в результате взаимодействия антиген—антитело. Одни лекарственные препараты модулируют индуцированное антигенами высвобождение медиаторов (гистамин, лейкотриены), другие воздействуют на тонус гладкой мускулатуры, третьи препятствуют миграции к месту аллергической реакции воспалительных клеток, способных вызывать повреждение тканей. У некоторых больных, страдающих ринитом и бронхиальной астмой, не удается найти доказательств участия в них иммунологических факторов. В таких случаях устранение аллергенов или попытки повысить толерантность к ним (гипосенсибилизация или иммунотерапия) безуспешны. Однако лечение, как правило, эффективно независимо от того, участвует в патогенезе заболевания аллергический механизм или нет. У больных бронхиальной астмой, не обусловленной иммунологическими или аллергическими факторами, фармакотерапия может быть так же эффективна, как у больных астмой, в патогенезе которой важную роль играет аллергия.

Иммунотерапию проводят при аллергических заболеваниях, обусловленных взаимодействием IgE-антитела и аллер-

гена, контакт с которым невозможно предотвратить или удастся предотвратить лишь частично.

При atopическом состоянии, при котором организм предрасположен к выработке IgE-антител против веществ, обладающих высоким аллергическим потенциалом, целесообразно предупредить контакты с аллергеном детей из группы высокого риска. В связи с этим детей, родившихся в семьях, у членов которых в анамнезе есть указания на сennую лихорадку, бронхиальную астму или аллергический дерматит, рекомендуется как можно дольше оставлять на грудном вскармливании и начинать прикармливать не ранее чем с 6-месячного возраста. При этом особую осторожность следует проявлять в отношении пищевых продуктов, обладающих высоким аллергенным потенциалом, таких, как яйца, изделия из пшеничной муки, рыба, арахисовое масло. До сих пор точно не установлено, можно ли предупредить развитие аллергии на коровье молоко, аллергические заболевания вообще и аллергический дерматит в частности путем более позднего введения коровьего молока в пищу детей, страдающих atopией (некоторые данные, однако, свидетельствуют о возможности получения такого эффекта). Кормящая женщина не должна потреблять высокоаллергенные продукты, так как есть подтверждения возможной сенсибилизации ребенка через женское молоко. Отсутствуют также убедительные доказательства того, что предохранение детей с atopией от контактов с ингаляционными аллергенами (например, с перхотью собак и кошек) снижает вероятность их сенсибилизации, однако подобный вывод напрашивается чисто интуитивно.

Фармакотерапия

Правильно проводимая фармакотерапия может способствовать значительному улучшению состояния ребенка с аллергическим заболеванием. К лекарственным средствам, представляющим особый интерес, относятся адренергические средства, теofilлин, противогистаминные препараты, кромолин-натрий и кортикостероиды.

Адренергические средства. Препараты проявляют активность при связывании со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Адренергические рецепторы находятся в динамическом состоянии, их число и свойства зависят от влияния целого ряда гормональных и других факторов. Различают два основных типа адренергических рецепторов (альфа и бета). За редким исключением, лекарственные препараты, воздействующие на α -рецепторы, вызывают физиологические реакции возбуждения, тогда как влияющие на β -рецепторы оказывают угнетающее действие. Реакция на лекарственный препарат той или иной ткани зависит не только от количественного соотношения α - и β -рецепторов, но и от свойств самого препарата, т. е. от его способности стимулировать преимущественно α - или

β -рецепторы или же и те, и другие. Выявление адренергических рецепторов стало возможным главным образом благодаря созданию лекарственных препаратов, способных специфически блокировать разные их типы. Адреноблокаторы заняли важное место при лечении больных, у которых необходимо блокировать некоторые виды физиологических реакций, обусловленные стимуляцией рецепторов определенного типа.

Различия в чувствительности β -рецепторов отдельных органов к β -агонистам (стимуляторам) и варибельность реакции на β -блокирующие препараты с разной химической структурой позволили разделить β -рецепторы на два подтипа (β_1 и β_2): β_1 -рецепторы обладают приблизительно одинаковым сродством к адреналину и норадреналину, тогда как β_2 -рецепторы характеризуются примерно в 10 раз большим сродством к адреналину, чем к норадреналину. Препараты с более выраженной избирательной активностью в отношении β_2 -рецепторов оказывают бронхорасширяющее действие при астме, не сопровождающееся одновременным повышением частоты сердечных сокращений (что наблюдается при использовании изопротеренола или адреналина, стимулирующих как β_2 -рецепторы бронхов, так и β_1 -рецепторы сердца, повышая тем самым частоту сердечных сокращений). Однако при этом важно учитывать, что избирательное действие в отношении β_2 -рецепторов относительно, в связи с чем у некоторых больных могут развиваться типичные реакции, например повышение частоты сердечных сокращений после введения препарата, обладающего такой избирательностью. Открытие недавно β_2 -рецепторов в сердце может объяснить этот эффект. Избирательно стимулирующие их препараты практически не обладают α -адренергической активностью и поэтому не оказывают прессорного действия; у больных они не вызывают бледности кожных покровов, что отмечается при введении адреналина. Существует по меньшей мере два подтипа α -рецепторов — α_1 и α_2 ; значение подтипов α -адренергических рецепторов еще не выяснено.

Результаты проведенных *in vitro* экспериментов с тканями человека свидетельствуют о том, что адренергические средства способны угнетать индуцированное аллергеном высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов, однако при аллергических заболеваниях их используют главным образом из-за воздействия этих препаратов на гладкую мускулатуру кровеносных сосудов и бронхов. Стимуляция α -адренергических рецепторов снижает отек слизистой оболочки носовых ходов за счет сужения сосудов и уменьшения проницаемости капилляров, тогда как при стимуляции β -адренергических рецепторов расслабляется гладкая мускулатура, в связи с чем устраняется по крайней мере один из компонентов механизма обструкции воздухоносных путей при астме.

К адренергическим препаратам относятся катехоламины (адреналин, изопротеренол) и другие (эфедрин, альбутерол,

метапротеренол и тербуталин). Препараты первой группы не следует назначать перорально, поскольку они быстро инактивируются ферментами желудочно-кишечного тракта и печени. В связи с этим адреналин и изопротеренол вводят главным образом парентерально, в ингаляциях и путем местных аппликаций на слизистые оболочки. Эфедрин, наиболее старый и широко используемый симпатомиметик некатехоламиновой группы, обладает относительно слабой β -стимулирующей активностью и часто вызывает побочные эффекты, в основном со стороны ЦНС. Более новые адренергические препараты некатехоламиновой группы (метапротеренол, тербуталин), которые можно вводить перорально, действуют несколько дольше (до 6 ч), чем эфедрин (4 ч), и достаточно избирательно влияют на β_2 -рецепторы воздухоносных путей. В результате они оказывают не столь выраженное побочное действие на сердечно-сосудистую систему, как изопротеренол и адреналин. Поскольку эффективные дозы адренергических препаратов, вводимых в виде аэрозоля, в несколько раз ниже, чем при их пероральном введении, применять их желательнее, если возможно, в виде аэрозолей, с тем чтобы свести к минимуму побочные эффекты.

Недавно удалось выявить аутоантитела к β_2 -адренорецепторам у больных с аллергическим ринитом и астмой. При этом у них отмечалась низкая чувствительность β_2 -рецепторов. Нельзя считать аутоантитела этиологическим фактором заболеваний, но они могут быть причиной выявляемых при аллергических болезнях нарушений функций вегетативной нервной системы.

Побочные эффекты адренергических средств могут включать в себя тремор скелетных мышц, тахикардию, усиление гипоксемии, увеличение обструкции дыхательных путей, возбуждение ЦНС, нарушения функции желудочно-кишечного тракта и толерантность к адренергическим средствам (рефрактерность).

Метилксантины (теофиллин). Это единственный метилксантин, используемый при бронхиальной астме. Механизм его действия остается неясным. Концентрации препарата, обеспечивающие ингибирование фосфодиэстеразы, циклического АМФ, оказывают токсическое действие *in vivo*, а более мощные ее ингибиторы (например, папаверин) неэффективны у больных бронхиальной астмой. Другие возможные гипотезы в отношении механизма действия предполагают антагонизм к аденозину: простагландинам, блокирование мембранного транспорта кальция, ускорение связывания цАМФ специфическим белком. Как лечебный, так и токсический эффект теофиллина связан логарифмической зависимостью с его концентрацией в сыворотке. Контроль за ней служит гарантией эффективного и безопасного использования этого лекарственного средства. Метод анализа концентрации теофиллина — быстрый, высокоспецифичный, чувствителен и для его проведения требуется небольшой объем крови. Его должны применять во всех детских больницах.

Фармакокинетика. Как быстро всасывающиеся, так и замедленно освобождающиеся лекарственные формы теофиллина становятся более широкодоступными. Быстро всасывающиеся можно принимать вместе с пищей. При этом время и полнота его всасывания не посягаются. Вместе с тем формы с замедленным освобождением значительно меняют свои характеристики в случае приема их с пищей, а с ультразамедленным освобождением у детей, у которых пищевые массы быстро проходят по кишечнику, могут не обеспечить достаточного насыщения препаратом.

Для детей с быстрой метаболизацией теофиллина предпочтительно применение форм с замедленным освобождением. Его всасывание в ночное время происходит медленнее, чем днем. После всасывания около 60% теофиллина связывается белками (несколько меньше у недоношенных). Свободный препарат распределяется в жидкостях организма, равновесие между сывороткой и тканями устанавливается примерно через 1 ч после внутривенного введения. Концентрация в слюне составляет около 60% от концентрации в сыворотке. Ее определение в правильно собранной порции слюны вполне достаточно для большей части клинических целей.

Теофиллин свободно проникает в пуповинную кровь, женское молоко (не имеет значения для ребенка) и снижает мозговую жидкость.

Метаболизируется препарат в печени при участии цитохрома P₄₄₈ — зависимой микросомальной оксидазы. Метаболизм осуществляется как по закону линейной зависимости, так и с нелинейной связью. У некоторых больных уровень в сыворотке непропорционален дозе, особенно при введении препарата в больших дозах. Это свидетельствует о нелинейной элиминации. Около 10—15% теофиллина выводится с мочой в неизменном виде (у недоношенных детей до 50%). Имеются выраженные индивидуальные различия в скорости его клиренса. Элиминация теофиллина, как и других лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется в печени, тесно зависит от широкого круга средовых воздействий и сопутствующих заболеваний (табл. 14-11). Большинство этих факторов обуславливает уменьшение клиренса и увеличение концентрации теофиллина и риска его токсического воздействия. Степень влияния может быть различной. Наибольшую роль играют курение, интеркуррентные заболевания, некоторые лекарственные препараты (антибиотики-макролиды, циметидин). Менее выраженное влияние оказывают фенобарбитал, соотношение в продуктах питания белков и углеводов и копчености.

Токсичность. Проблема токсичности приобретает все большую остроту в связи с тем, что теофиллин используется все более широко и во все более высоких дозах. Симптомы интоксикации варьируют от легкой тошноты до судорожного статуса и наступления смерти. Признаки нарушения функции желу-

Таблица 14-11. Факторы, влияющие на клиренс теофиллина

Фактор	Уменьшение клиренса	Увеличение клиренса
Возраст	У недоношенных, новорожденных, лиц в возрасте старше 50 лет?	В возрасте от 1 года до 16 лет
Масса тела	Ожирение (в связи с общим содержанием воды в организме)	
Диета	Присутствие пищевых метилксантин, большие количества углеводов	Небольшие количества белков, молочные мясные изделия
Привычки		Курение (табак, марихуана)
Лекарственные препараты	Олеандомицин, эритромицин, циметидин, противогриппозная вакцина	Фенобарбитал, изадрин, рифампицин
Заболевания	Цирроз печени, застойная сердечная недостаточность, острые вирусные инфекции, хроническая бронхиальная обструкция, острый отек легких	

дочно-кишечного тракта обычно появляются первыми и предшествуют неврологическим проявлениям. Однако изредка именно судороги первыми свидетельствуют о токсичности препарата. Постоянны нарушения сердечного ритма (тахикардия) и проводимости. Признаки интоксикации обычно коррелируют с уровнями препарата в сыворотке, однако не отмечено постоянного уровня, при котором они появляются. У взрослых с судорогами средний уровень составляет около 50 мкг/мл с колебаниями от 20 до 70 мкг/мл. У некоторых детей с теофиллининдуцированными судорогами обнаружены очень высокие концентрации (180 мкг/мл у одного ребенка). Здоровые подростки, использующие теофиллин с суицидальными целями, переносят при соответствующей помощи концентрации его до 100 мкг/мл без видимых отдаленных последствий. Однако у детей, переживших тяжелую интоксикацию эуфиллином, могут быть выраженные проявления вовлечения в процесс головного мозга по аналогии с последствиями аноксической энцефалопатии.

Лечение при интоксикации первоначально направлено на провоцирование рвоты или промывание желудка с введением в него около 30,0 г активированного угля в качестве сорбента теофиллина. При отравлении медленно освобождающимися препаратами уголь дается каждые 2—3 ч. Кроме того, вводят невсасывающиеся солевые слабительные.

Для выведения из организма всосавшегося препарата проводят перитонеальный диализ или гемосорбцию на специальных угольных колонках. Показания к гемосорбции строго пока не определены. Они могут быть установлены, исходя из высокого

уровня теофиллина в крови или исключительно из клинических особенностей случая.

Противогистаминные препараты. В эту группу входят препараты различной химической структуры, конкурирующие с гистамином за связывание с рецепторами тканей. В настоящее время известны два вида гистаминовых рецепторов — H_1 и H_2 . Вплоть до последнего времени при аллергических заболеваниях использовались только блокаторы H_1 -рецепторов. В настоящее время считается, что комбинированное лечение H_1 - и H_2 -антагонистами может быть эффективным у некоторых больных с хронической крапивницей, анафилактическими реакциями, например, вызванными контрастными препаратами при внутривенной пиелографии. Циметидин, H_2 -антагонист, угнетает кожные реакции гиперчувствительности замедленного типа; это свидетельствует о способности препаратов, блокирующих H_2 -рецепторы, модулировать повреждения, опосредованные клеточным иммунитетом. Противогистаминные средства, блокирующие H_1 -рецепторы, в целом по структуре напоминают гистамин и представляют собой азотистые основания с алифатическими боковыми цепями. Последние соединены с циклическими или гетероциклическими кольцами разной конфигурации. С клинической точки зрения противогистаминные лекарственные средства можно разделить на следующие типы:

- тип I — этилендиамины (трипеленамин, метапирлен)
- тип II — этаноламины (дифенгидрамин, карбиноксамин)
- тип III — алкиламины (хлорфенирамин, бромфенирамин, трипролидин)
- тип IV — пиперазины (циклизин, меклизин)
- тип V — пиперидины (ципрогептадин)
- тип VI — фенотиазины (прометазин).

Гидроксизин, обладающий выраженной противогистаминной активностью, не принадлежит ни к одному из перечисленных типов. В коммерческих препаратах могут содержаться отдельные противогистаминные средства или их комбинации.

В целом H_1 -антагонисты быстро всасываются после перорального приема; их действие начинается через 30 мин после приема, пик концентрации в плазме достигается через 1 ч, полностью абсорбция завершается через 4 ч. Они элиминируются за счет биотрансформации в печени; в моче присутствуют небольшие количества неизмененного препарата. Некоторые противогистаминные препараты (дифенгидрамин и хлорциклизин) стимулируют микросомные ферменты печени, участвующие в метаболизме лекарственных веществ. При этом усиливается метаболизм как самих противогистаминных, так и других лекарственных средств. Изучение действия противогистаминных препаратов было предметом относительно небольшого числа фармакологических исследований, и в большинстве случаев их назначают эмпирически, основываясь на клиническом опыте.

Дифенгидрамин (димедрол) обладает относительно коротким периодом полувыведения из сыворотки (3—4 ч). Тем не менее он в течение 24 ч эффективно подавляет местные реакции при проведении кожных проб. Таким образом, существует слабая корреляция между его концентрацией в сыворотке и вызываемым им терапевтическим эффектом. Результаты проведенного недавно исследования показали, что период полувыведения хлорфенирамина у детей составляет в среднем 13,7 ч (диапазон 6—34 ч). Выраженное подавление клинических симптомов аллергического ринита после однократной инъекции наблюдалось в течение 30 ч, причем к этому времени препарат уже не удавалось обнаружить в сыворотке. Отрывочные данные указывают на то, что привычное введение противогистаминных препаратов 3—4 раза в сутки не обязательно, достаточно вводить их 1—2 раза в сутки. Помимо антагонистического действия по отношению к гистамину, они влияют на экзокринную секрецию, ЦНС и сердечно-сосудистую систему.

Поскольку противогистаминные препараты действуют как конкурентные антагонисты, они более эффективны при профилактическом применении, а не при использовании для устранения эффекта гистамина. Для получения эффекта их следует вводить в таких дозах и с такими интервалами, которые обеспечивают блокаду гистаминовых рецепторов. Высвобождение гистамина в месте развития IgE-опосредованной реакции носит взрывной характер; поэтому противогистаминные препараты блокируют действие эндогенного гистамина менее эффективно, чем экзогенного. Относительная их неэффективность при бронхиальной астме обусловлена как этим обстоятельством, так и тем, что в аллергических реакциях, протекающих в легких при астме, помимо гистамина, участвуют и другие медиаторы, вызывающие сужение бронхов. Многие противогистаминные препараты обладают антихолинергической активностью, что способствует более эффективному подавлению ринореи при аллергическом рините. В некоторых случаях именно с проявлениями антихолинергической активности связан их эффект при бронхиальной астме. В одной из хорошо спланированных работ показано, что эти препараты в дозах, обычно применяемых для лечения больных сенной лихорадкой, не оказывают ни положительного, ни отрицательного влияния на течение бронхиальной астмы у детей.

Нет почти никакого смысла предпочитать один противогистаминный препарат другому. Этанолламины (например, дифенгидрамин) и фенотиазины, по-видимому, оказывают более выраженное седативное действие, чем алкиламины (например, хлорфенирамин); поэтому при чрезмерном седативном эффекте можно попробовать заменить препарат одной группы препаратом другой группы. Желательно эффективно применять один-два лекарственных препарата вместо эпизодического использования каждого из многочисленных препаратов этой группы.

В целом противогистаминные средства безопасны, поэтому их продают в аптеках без рецепта. С другой стороны, они не лишены побочных эффектов, особенно если используются в больших дозах. Чаще всего они оказывают седативное действие, по отношению к которому может развиваться некоторая толерантность. Не следует комбинировать их с другими депрессантами ЦНС, такими, как алкоголь. При использовании их в больших дозах, а также у некоторых чувствительных больных, нежелательные побочные реакции могут быть связаны с их антихолинергическим действием. Из побочных реакций следует отметить возбуждение, нервозность, тахикардию, сердцебиение, сухость во рту, задержку мочи и запоры. Отравление противогистаминными препаратами часто сопровождается судорогами. В редких случаях появляются кожные высыпания, гематологические нарушения, развиваются лихорадочные состояния и нейропатия.

Кромолин-натрий (кромогликат). Препарат представляет собой двунариевую соль 1,3-бис (2-карбоксихромон-5-илокси)-2-гидроксипропана. Это — химический аналог келлина, обладающего свойством расслаблять гладкую мускулатуру. Препарат растворим в воде, но не в жирах. Только 1% его всасывается из желудочно-кишечного тракта. Кромолин-натрий вводят в виде порошка (интал) с помощью специального турбоингалятора в основном при астме, однако он вызывает определенный эффект при аллергических рините и конъюнктивите и весеннем конъюнктивите. Кромогликат-натрий применяли для лечения больших с афтозными язвами, пищевой аллергией, системным мастоцитозом, язвенным колитом и хроническим проктитом. Он не расширяет бронхи, поэтому его применяют не для купирования острых приступов, а в профилактических целях 2—4 раза в день. Препарат не обладает антимаediatorными или противовоспалительными свойствами. Он предупреждает как опосредованные, так и неопосредованные антителами процессы дегрануляции тучных клеток и высвобождения медиаторов. Этот эффект может быть обусловлен его способностью блокировать стимулируемые антигеном процессы транспорта кальция через мембрану этих клеток. Подавление высвобождения гистамина может быть связано и с регуляторным действием кромолин-натрия на фосфорилирование белков тучных клеток. Он обладает слабовыраженной ингибирующей активностью в отношении фосфодиэстераз, ингибирует сужение бронхов в ответ на такие стимулы, как холодный воздух, физическая нагрузка и двуокись серы. Поскольку эти стимулы не сопровождаются высвобождением медиаторов из тучных клеток, кромолин-натрий, по видимому, обладает уникальным свойством воздействовать на систему контроля со стороны нервной системы за состоянием воздухоносных путей.

Наибольшую ценность препарат представляет для больных с аллергической или экзогенной формой бронхиальной астмы;

он, однако, может оказаться эффективным и при неаллергической или эндогенной форме заболевания. В той или иной степени он улучшает состояние примерно 70% больных астмой. Токсические реакции крайне редки; обычно побочное действие проявляется сухостью во рту и транзиторным сужением бронхов. Последнее обусловлено скорее всего воздействием сухого порошка на возбудимые воздухоносные пути и не связано со свойствами самого препарата. Есть сообщения о редких случаях уртикарной сыпи, ангионевротического отека и легочной эозинофилии; никаких противопоказаний к его применению не существует. Однако у некоторых больных во время острого астматического приступа порошок может вызвать раздражение воздухоносных путей.

Кортикостероидные препараты. Кортикостероиды — наиболее сильно действующие средства при аллергических заболеваниях. Некоторые препараты всасываются с трудом, но после приема хорошо всасывающихся таблеток преднизона максимальная концентрация его в плазме достигается через 1—2 ч. После этого следует интенсивное одноступенчатое превращение препарата в активный метаболит — преднизолон. Более 80% пероральной дозы превращается в активную форму. Независимо от пути введения в организме происходят превращения преднизона и преднизолона, при этом концентрация последнего в 4—10 раз превышает концентрацию преднизона. Болезни печени и почечная недостаточность, по-видимому, не оказывают значительного влияния на превращение преднизона в преднизолон, а также на распределение последнего. Повышение объема распределения, увеличение метаболического и почечного клиренса преднизона, наблюдаемые по мере увеличения дозы, обусловлены связыванием преднизолона транскортином плазмы, что приводит к увеличению количества не связанного препарата при более высоких концентрациях его в плазме.

Некоторые эффекты преднизолона проявляются уже через 2 ч после перорального или внутривенного введения (уменьшение числа эозинофилов и лимфоцитов в периферической крови), другие же эффекты, например гипергликемия и повышение дыхательной функции у больных астмой, проявляются спустя 8 ч и более. Замедленный эффект обусловлен непрямым механизмом действия глюкокортикоидов. Активность стероида зависит от: 1) простой диффузии через клеточную мембрану; 2) связывания с глюкокортикоидными рецепторами цитозоля, существующих в большинстве клеток млекопитающих; 3) транслкации комплекса стероид—рецептор к ядру клетки; 4) связывания комплекса с хроматином, что влияет на процессы экспрессии генов; 5) последующего синтеза матричной РНК и белков, обладающих ферментативной активностью. Именно вновь синтезируемые ферменты обуславливают эффекты глюкокортикоидов. Биологический период полувыведения стероида определяется временем оборота вновь синтезированных ферментов,

поэтому концентрация стероида в плазме не имеет прямого отношения к длительности его действия. Период полувыведения из плазмы широко используемых стероидов варьируется от 1,5 до 5 ч, тогда как их биологический период полувыведения составляет 8—54 ч.

При изучении фармакокинетики преднизолона у мужчин и женщин, взрослых и детей не было выявлено различий в распределении, связывании с белками и клиренсе из плазмы несвязанного препарата. Больные бронхиальной астмой, зависящие от стероидов, не отличаются от здоровых лиц в отношении связывания преднизолона, его распределения и клиренса. Важное клиническое значение имеет взаимодействие препарата с фенобарбиталом и фенитоином, поскольку оба они повышают клиренс стероидов. Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов объясняется тем, что они, во-первых, изменяют численность и активность лейкоцитов (перераспределение, подавление миграции в зоны воспаления, снижение ответа на митогены и цитотоксичности и подавление кожной реакции гиперчувствительности замедленного типа); во-вторых, подавляют высвобождение медиаторов (снижение синтеза и высвобождения гистамина, синтеза простагландинов и других продуктов метаболизма арахидоновой кислоты); в-третьих, усиливают ответ на препараты, повышающие уровень цАМФ (PGE_2 и гистамин через H_2 -рецепторы); в-четвертых, усиливают ответ на катехоламины (увеличение синтеза β -адренергических рецепторов, повышение доступности адреналина, связанное с меньшим потреблением катехоламинов вненейронными структурами).

В дозах, обычно применяемых при аллергических заболеваниях, глюкокортикоиды оказывают слабое действие на синтез гуморальных антител. Длительное их применение может привести к снижению общей концентрации иммуноглобулинов.

Кратковременное лечение кортикостероидами при таких аллергических состояниях, как контактный дерматит, вызванный действием суммах, риноконъюнктивит, связанный с IgE-опосредованной аллергией к пыльце деревьев, или редкие, тяжело протекающие приступы бронхиальной астмы, обычно не сопровождается выраженными побочными эффектами. Однако длительное лечение может сопровождаться выраженными побочными реакциями. У детей они чаще всего выражаются в задержке роста. У длительно получающих стероиды дети иногда развиваются субкапсулярные катаракты заднего отдела хрусталика.

Прежде чем принять решение о начале длительного лечения кортикостероидами, следует испробовать все другие его виды. Однако у небольшой части детей, в основном больных астмой, негормональное лечение оказывается безрезультатным, они часто пропускают занятия в школе, не могут полноценно участвовать в играх. Осторожное применение глюкокортикоидов, особенно их назначение через день, позволяет добиться

значительного улучшения состояния этих детей без сколько-нибудь выраженных побочных эффектов.

Особого внимания заслуживает системное введение кортикостероидных препаратов. В эквивалентных в отношении противовоспалительного действия дозах существующие препараты качественно не отличаются один от другого. Преднизон или преднизолон предпочтительнее вводить перорально, метилпреднизолон или гидрокортизон — внутривенно. Другие стероидные препараты, характеризующиеся более длительным биологическим действием, чаще вызывают побочные эффекты, не пригодны при применении через день и более дорогостоящи. В начале лечения с целью купирования симптоматики необходимо вводить достаточное количество препарата дробными дозами. По достижении этой цели следует скорректировать дозу и интервалы между введениями, чтобы предотвратить побочные проявления. При малейшей возможности следует пытаться перейти к применению преднизона или преднизолона через день. При таком режиме препарат вводят однократно каждые 48 ч между 6 и 8 ч утра. При необходимости ежедневного введения стероидных препаратов однократную дозу вводят также между 6 и 8 ч утра; этот режим соответствует ритму эндогенной секреции кортизола, менее угнетает гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему и реже вызывает другие побочные эффекты, чем дробное введение той же суточной дозы. Если на фоне поддерживающего лечения низкими дозами течение болезни обостряется, то появляется необходимость дробного введения препарата в высоких дозах (в течение нескольких дней), с тем чтобы быстро вернуться к введению низких доз через день, как только удастся подавить острый процесс.

Создано новое поколение кортикостероидных препаратов, обладающих выраженной поверхностной активностью; их выпускают в аэрозольной форме, они предназначены для лечения большой стероидозависимой бронхиальной астмы. Высокая поверхностная активность позволяет вводить их в минимальных дозах, которые при обычных схемах лечения оказывают незначительный системный эффект. В настоящее время еще отсутствуют сравнительные данные о достоинствах и недостатках лечения низкими дозами через день и аэрозольного применения кортикостероидов.

Список литературы

- Allounyan R. E. C.* Review of clinical activity and mode of action sodium cromoglycate. — *Clin. Allergy*, 1980, 10 (Suppl.), 481.
- Berman B. A.* Cromolyn: past, present and future. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1983, 30, 915.
- Bernstein J. L.* Cromolyn sodium in the treatment of asthma: changing concepts. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 68, 247.
- Editorial Histamine H₁ and H₂ antihistamines, and immediate hypersensitivity reactions. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 63, 371.

- Fauci A. S., Dale D. C., Balow J. E.* Glucocorticosteroid therapy: Mechanism of action and clinical considerations. — *Ann. Intern. Med.*, 1976, 84, 304.
- Harper T. B., Strunk R. C.* Techniques of administration of metered-dose aerosolized drugs in children. — *Am. J. Dis. Childr.*, 1981, 135, 218.
- Hendeles L., Weinberger M., Johnson G.* Monitoring serum theophylline levels. — *Clin. Pharmacokinet.*, 1978, 3, 294.
- Hendeles L., Weinberger M.* Theophylline, a "state of the art" review. — *Pharmacotherapy*, 1983, 3, 2.
- Jack D., Harris D. M., Middleton E. Jr.* Adrenergic agents. — In: *Allergy: Principles and Practice*/Eds. E. Middleton, Jr., C. E. Reed, E. F. Ellis. St. Louis, CV Mosby, 1978, p. 404.
- Morris H. G.* Mechanisms of action and therapeutic role of corticosteroids in asthma. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 1.
- Ogilvie R. I.* Clinical pharmacokinetics of theophylline. — *Clin. Pharmacokinet.*, 1978, 3, 267.
- Rebuck A. S., Gent M., Chapman K. R.* Anticholinergic and sympathomimetic combination therapy of asthma. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 71, 317.

Иммунотерапия

Исторические аспекты. Иммунотерапия (гипосенсибилизация) была впервые проведена в 1912 г. для лечения больных сенной лихорадкой, вызванной пылью травы. Основанием к этому послужило ошибочное представление о том, что ее симптомы вызваны токсином, присутствующим в пыльце, и что положительные результаты, полученные при инъекции экстракта пыльцы, обусловлены действием антитоксина. С тех пор, однако, оригинальная методика подверглась лишь незначительным изменениям.

Иммунологические изменения. В первые недели после начала регулярных инъекций экстракта пыльцы амброзии уровень IgE-антител к ее антигенам повышается; однако по мере продолжения лечения титр специфических IgE-антител снижается. У нелеченых больных сенной лихорадкой, обусловленной антигенами амброзии, в течение года отмечаются периоды повышения и снижения уровня специфических IgE-антител (повышение совпадает во времени с сезонным воздействием пыльцы амброзии). Инъекции, по-видимому, уменьшают анамнестическое повышение уровня IgE-антител. По мере продолжения лечения в сыворотке больных появляются антитела, принадлежащие к классу IgG (блокирующие, или антигенсвязывающие); достигаемый в конечном итоге их уровень зависит от количества введенного экстракта амброзии, однако не обязательно коррелирует с клиническими изменениями, если таковые вообще имеются.

Под влиянием лечения изменяется также способность лейкоцитов (базофилов), чувствительных к амброзии лиц, высвобождать гистамин при инкубации *in vitro* с антигеном Е амброзии. Для того чтобы вызвать высвобождение того же количества гистамина, что и до лечения, лейкоциты леченых больных приходится инкубировать с большим количеством антигена Е. В некоторых случаях лейкоциты ведут себя так, будто они полностью десенсибилизированы и не выделяют гистамин при инкубации с антигеном Е в любой концентрации. Фундаментальные механизмы, лежащие в основе этих изменений клеточной

чувствительности, еще не выяснены; они, по-видимому, не имеют отношения к титрам IgE- и IgG-антител к антигенам амброзии. Считается, что изменения происходят в самих IgE-рецепторах или биохимических путях высвобождения гистамина. В экспериментах на животных удается специфически подавить выработку IgE-антител и создать толерантность к некоторым химически модифицированным или конъюгированным антигенам.

Оценка эффективности лечения. Критический анализ работ, относящихся к лечению амброзиевой сенной лихорадки путем инъекций экстракта амброзии, показывает, что лишь у некоторых лиц отмечается некоторый положительный эффект. Данные, подтверждающие эффективность иммунотерапии при аллергическом рините с помощью экстрактов пыльцы травы и деревьев, не столь многочисленны, однако результаты, по-видимому, аналогичны наблюдаемым при лечении больных с аллергией на пыльцу амброзии. Веских подтверждений эффективности гипосенсибилизирующего лечения при бронхиальной астме нет, несмотря на его широкое проведение; имеются, однако, некоторые данные, свидетельствующие о том, что оно способствует улучшению состояния больных астмой, вызванной домашней пылью или пылью трав. Необходимо дополнительно провести четко спланированные и тщательно контролируемые исследования, прежде чем адекватно оценивать иммунотерапию при аллергической астме и рекомендовать ее к широкому применению. При проведении метода двойного контрольного исследования убедительно показано, что у больных с анафилактической чувствительностью к антигену пчелиного яда лечение пчелиным ядом предотвращает развитие анафилактической реакции при последующих укусах пчел.

Следует учесть стоимость лечения, неудобства при его проведении для больного, возможность обострения болезни, а также целый ряд других факторов. Не существует однозначных данных, подтверждающих эффективность лечения с помощью инъекций других аллергенов. Следует отметить, что инъекции экстрактов дерхоти (кошки, собаки, лошади), плесени, бактериальных вакцин и пищевых продуктов не оказывают положительного влияния на течение ринита или астмы.

Показания, материалы и методы. Иммунотерапия показана лицам, страдающим аллергическим ринитом, IgE-опосредованной формой бронхиальной астмы или аллергией к жалящим насекомым. При аллергическом дерматите и пищевой аллергии лечение экстрактами аллергенов не сопровождается эффектом. Конкретному больному пробный курс лечения показан при выраженной корреляции между появлением у него симптомов и контактами с ингаляционными аллергенами (если контакта с ними нельзя избежать). Иммунотерапия показана также при доказанной с помощью кожных проб *in vivo* или РАСТ *in vitro* у больного IgE-опосредованной аллергией и тяжелых проявлени-

ях болезни, мешающих больному вести нормальный образ жизни и не поддающихся коррекции фармакопрепаратами. Кроме того, необходима достаточная уверенность в том, что больной будет соблюдать режим лечения, поскольку оно предусматривает инъекции аллергенных экстрактов через регулярные промежутки времени на протяжении целого ряда лет.

Наиболее широко применяют водные экстракты аллергенов. Экстракты пыльцы, адсорбированные на алюминиевые квасцы и адсорбированные на них препараты, экстрагированные пиридином (алпирал), не обладают какими-либо преимуществами перед водными экстрактами аллергенов. Более того, некоторые исследователи высказали сомнение в иммуногенности ряда алпирал-экстрактов (в частности, содержащих антигены амброзии). В США в продаже были экстракты для диагностических и лечебных целей, в которых при проверке с помощью РАСТ вообще не удалось обнаружить какой-либо аллергенной активности. Некоторые антигены, присутствующие в аллергенных экстрактах (например, антиген Е амброзии), очень лабильны. Активность аллергенных экстрактов и срок их годности во многом зависят от методов экстракции, концентрации антигенов и температуры хранения. Предпринимаются попытки модифицировать экстракты пыльцы с целью снижения их аллергенности без снижения иммуногенности. После полимеризации с глутаральдегидом аллергены сохраняют иммуногенность, но становятся менее аллергенными. Это позволяет значительно повысить исходную дозу экстракта, достичь поддерживающей дозы за 2 мес вместо 5—6 мес при проведении обычной терапии; кроме того, при лечении полимеризованными аллергенами значительно реже развиваются местные и общие реакции.

Иммунотерапия с применением водных экстрактов заключается в повторных инъекциях увеличивающихся количеств аллергенного экстракта вплоть до достижения оптимальной для больного поддерживающей дозы. Ее оптимальность часто устанавливают произвольно; в упомянутых клинических исследованиях аллергенов амброзии более результативны были высокие дозы. Лечение ими возможно лишь при включении в состав экстракта ограниченного числа аллергенов. Однократно не следует вводить более 4—5 аллергенов. Дети переносят те же дозы, что и взрослые.

Экстракты вводят 1—3 раза в неделю до достижения поддерживающей дозы (обычно 5—6 мес). При скоростном методе иммунотерапии, получившем распространение в скандинавских странах, начальный период лечения сокращают до нескольких дней. При этом получают вполне удовлетворительные результаты. Затем интервалы между инъекциями увеличивают до 2, 3 и, наконец, 4 нед. Если между ними прошло более 4 нед, последующую дозу снижают, с тем чтобы избежать развития системной реакции. Представляются нецелесообразными еженедельные инъекции в течение длительного времени, так как это

значительно повышает стоимость лечения. В начальном периоде за больным внимательно наблюдают для предупреждения у него чрезмерно выраженных местных реакций. Считается, что они служат предвестниками системных реакций, однако полной уверенности в этом нет. При чрезмерной их выраженности или системной реакции последующую дозу снижают, а затем осторожно повышают, ориентируясь на состояние больного. Отсутствии местных реакций на протяжении всего курса лечения указывает на то, что больной не страдает аллергией к компонентам, входящим в экстракт, или что экстракт неактивен.

Лечение на протяжении всего года предпочтительнее сезонного, при котором инъекции возобновляют ежегодно за несколько месяцев до наступления сезона, когда появляется пыльца. В этот период поддерживающую дозу обычно не изменяют, за исключением тех случаев, когда у больного развиваются системные реакции, вызванные, по-видимому, сочетанным воздействием природных и инъецируемых аллергенов. При этом иногда приходится снижать дозу.

Оптимальная продолжительность лечения не известна и, очевидно, варьирует у разных больных. Многие аллергологи считают, что если через 3 г лечения состояние больного значительно улучшается, то его следует прекратить и проводить наблюдение за больным с целью выявления повторной симптоматики.

Некоторые дети на протяжении многих лет получали так называемые прививки против аллергии без какого-либо улучшения состояния. Иммунотерапию не следует продолжать при отсутствии выраженного уменьшения симптомов. Поскольку кожная реактивность в первые годы лечения изменяется незначительно, то необязательно ежегодно проводить ребенку кожные пробы.

Меры предосторожности и побочные реакции. Экстракты аллергенов необходимо всегда вводить в медицинских учреждениях, оснащенных всем необходимым для лечения больного с развившимися системной реакцией или анафилактическим шоком. После каждой инъекции больной должен не менее 20 мин находиться под наблюдением медицинского персонала, поскольку вероятность угрожающих жизни реакций наиболее велика именно в этот период. Иногда у детей развиваются более поздние осложнения, например обострение течения бронхиальной астмы может наступить вечером того дня, в который ребенку был введен экстракт. Из-за отдаленности места жительства ребенка от медицинского учреждения может возникнуть необходимость в проведении инъекций в иных условиях. В подобном случае лица, выполняющие инъекции, должны быть подготовлены к лечению больных с системными реакциями. За исключением реакций, носящих конституциональный характер, какие-либо ближайшие или отдаленные побочные эффекты иммунотерапии у детей не отмечены.

Список литературы

- Editorial.* A re-evaluation of immunotherapy for asthma. — *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1984, 129, 657.
- Hendrix S. G.* A multi-institutional trial of polymerized whole ragweed for immunotherapy of ragweed allergy. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 66, 486.
- Norman P. S.* An overview of immunotherapy: Implications for the future. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 65, 87.
- Patterson R. O.* Clinical efficacy of allergen immunotherapy. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 64, 155.
- Sadan N., Rhyne M. B., Mellits E. D.* et al. Immunotherapy of pollenosis in children: Investigation of the immunologic basis of clinical improvement. — *N. Engl. J. Med.*, 1969, 280, 623.
- Warner J. O., Soothil J. F., Price J. F., Hey E. N.* Controlled trial of hyposensitization to dermatophagoides pteronyssines in children with asthma. — *Lancet*, 1978, 2, 912.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

14.31 АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

У детей дыхательные пути наиболее подвержены аллергическим процессам.

Сезонные аллергический ринит, поллиноз и сенная лихорадка — все эти термины относятся к симптомокомплексу у детей, сенсibilизированных к пыльце деревьев, трав и водорослей, которая разносится воздушными потоками. Согласно оценкам, у 5—9% детей симптоматика соответствует диагностическим критериям аллергического ринита. Распространенность болезни зависит от возраста (сенная лихорадка, вызванная амброзией, редко встречается у детей в возрасте менее 4—5 лет).

При круглогодичной форме аллергический ринит проявляется у ребенка на протяжении всего года. Аллергены, если их удастся идентифицировать, как правило, представляют собой агенты, с которыми больной контактирует более или менее постоянно, хотя интенсивность контакта на протяжении года может варьировать. Чаще всего ринит вызывают ингаляционные аллергены, присутствующие в помещениях, такие, как домашняя пыль, перья, шерсть и перхоть домашних животных; в некоторых климатических зонах, особенно в условиях повышенной влажности, роль аллергенов часто играют споры различных грибов. У некоторых больных симптомы аллергического ринита могут появляться после потребления определенных пищевых продуктов, однако их роль необходимо дополнительно изучить. Имеются данные о том, что некоторые больные без всяких последствий употребляют на протяжении года определенные виды пищевых продуктов, и лишь в сезон пыльцы они вызывают обострение ринита.

Диагноз. К симптомам аллергического ринита относятся чиханье, часто пароксизмального характера, ринорея, зачастую

профузная с водянистыми выделениями, заложенность носа, ощущение зуда в носу, небе, глотке и ушах. Иногда присоединяются зуд в глазах, конъюнктивит и слезотечение.

В типичных случаях отмечается двусторонняя обструкция носовых ходов, вызванная отеком слизистой оболочки. Она выглядит голубоватой с бледным оттенком, из носовых ходов выделяется прозрачная слизь. Ребенок нередко гримасничает из-за зуда или пытается улучшить проходимость носовых ходов. Он часто морщит нос («нос кролика») или же характерным образом потирает его («аллергический салют»). Постоянное трение носа по направлению снизу вверх может привести к образованию горизонтальной складки на спинке носа вблизи его кончика. Темные круги под глазами у некоторых больных обычно связывают с венозным стазом, обусловленным препятствием оттоку крови, создаваемым отеочной слизистой оболочкой носовых ходов. Часто отмечается ротовое дыхание. Подтверждением аллергического ринита служит преобладание эозинофилов в мазках из отделяемого носовых ходов. Самым эффективным способом получения слизи служит сморкание ребенка в вошеную бумагу. Ее переносят затем на предметное стекло и избирательно окрашивают на предмет выявления эозинофилов.

Дифференциальный диагноз. Недавно появились сообщения об эозинофильном не аллергическом рините у взрослых, протекающем с круглогодичной симптоматикой подобно аллергическому риниту; слизистые оболочки при этом бледные, нередко выявляются полипы и/или вовлечение в процесс пазух. Эозинофилы в отделяемом из носа присутствуют, но результаты кожных аллергологических проб отрицательны.

Первичный мастоцитоз носа также свойствен обычно взрослым. Клинически он проявляется постоянным нарушением носового дыхания и ринореей. В мазке из носа определяются тучные клетки, результаты кожных проб с аллергенами также отрицательны.

Нейтрофильный (инфекционный) ринит развивается в первые годы жизни и в дошкольном возрасте, т. е. в то время, когда аллергические риниты редки. Заложенность носа, затруднение носового дыхания и ринорея появляются только в холодное время года. Отделяемое из носа обычно слизистогнойное, а в мазках преобладают нейтрофилы, бактерии и продукты их распада. На задней стенке глотки всегда можно видеть гнойное отделяемое. При рентгенологическом исследовании верхнечелюстных пазух часто выявляют признаки их воспаления. Чаще заболевание развивается после повторных вирусных респираторных инфекций, осложненных бактериальной инфекцией. Следует помнить о возможности более глубоких и системных изменений. Необходимо исключить дефицит образования гуморальных антител, синдром неподвижных ресничек и муковисцидоз.

Под термином «вазомоторный ринит» понимают малоизученное состояние, по клинике напоминающее аллергический ринит, но при котором не удается доказать аллергическую этиологию. Предполагается ведущая роль дисфункции вегетативной регуляции сосудов слизистой оболочки носа. Доминирующим симптомом служит обструкция носовых ходов, при этом зуд, чиханье и ринорея выражены минимально. Обструкция усиливается под влиянием таких факторов окружающей среды, как температура или влажность, и при контакте с раздражающими факторами (табачный дым и другие виды ингаляционных раздражителей). Характерно отсутствие эозинофилов в выделениях из носа.

Среди других причин обструкции носовых ходов следует отметить одностороннюю атрезию хоан у грудных детей, для которой характерны односторонние выделения, искривление перегородки носа, гипертрофию аденоидной ткани, энцефалоцеле, полипоз носа. Последний встречается примерно у 20% детей, страдающих муковисцидозом. В аллергологической практике носовые полипы, обусловленные аллергическими причинами, встречаются менее чем у 5% больных. Помимо муковисцидоза, полипоз носа отмечается при синдромах Картагенера и неподвижных ресничек, при иммунодефицитах. Полипоз носа, астму и непереносимость ацетилсалициловой кислоты называют «астматической триадой». Односторонние зловонные гнойные или окрашенные кровью гнойные выделения дают основание заподозрить инородное тело. Постоянные кровянистые выделения всегда заставляют думать о злокачественном новообразовании, обструкция носовых ходов и носовые кровотечения у мальчиков старшего детского или подросткового возраста могут свидетельствовать о доброкачественной назофарингеальной фиброме, известной также под названием ангиофибромы. Обструкция носовых ходов встречается и при гипотиреозе. У девочек подросткового возраста может быть так называемый ринит беременных. Профузные прозрачные выделения из носовых ходов появляются при ликворной форме ринореи (выделение через нос спинномозговой жидкости), которую можно подтвердить при измерении уровня глюкозы в выделениях. Чрезмерно частое употребление сосудосуживающих капель или аэрозолей может обусловить медикаментозный ринит, при котором обструкция носовых ходов бывает очень выраженной. Выраженные застойные явления в них могут быть связаны с применением резерпина.

Аллергический ринит у детей часто сопровождается отеком слизистых оболочек синусов, что можно видеть на рентгенограммах; иногда в синусах обнаруживаются уровни жидкости. Однако на рентгенограммах столь часто выявляются отклонения от нормы, причем не только у детей с аллергическим

ринитом, но и у детей с вирусными инфекциями верхних дыхательных путей и даже у совершенно здоровых, что ценность этого метода исследования представляется весьма сомнительной. Аллергический ринит может осложняться инфекцией в синусах; при этом обычно появляются такие симптомы, как чувство распирания в них, дискомфорта и постоянные слизистогнойные выделения из носа.

Лечение. Лечение при постоянной и сезонной формах аллергического ринита заключается в предохранении от контактов с соответствующими аллергенами, иммунотерапии в тех случаях, когда подобных контактов избежать невозможно, и использовании лекарственных средств.

Способы предохранения от контакта. Трудно или практически невозможно полностью избежать контакта с пылью. С другой стороны, вполне можно обеспечить их прекращение с такими бытовыми аллергенами, как домашняя пыль, перхоть животных и плесень. Борьба с домашней пылью, особенно в детской комнате, зачастую способствует уменьшению симптомов у ребенка с аллергией на нее. Прекращение контактов с перхотью и перьями обязательно в тех случаях, когда они усугубляют состояние ребенка, страдающего круглогодичным аллергическим ринитом. При выраженной чувствительности к плесени ребенок не должен посещать сырые подвальные помещения. Мероприятия, направленные на прекращение роста плесени в доме, часто приводят к улучшению его состояния. К таким мероприятиям относятся применение осушителей, кондиционеров, снабженных эффективными фильтрами, аппаратов для очистки воздуха, работающих по принципу электроосаждения или оборудованных специальным фильтром. В помещениях, которые можно плотно закрыть, например сырой погреб, подавить рост плесени часто удается путем испарения параформальдегида (25—50 г в зависимости от объема помещения), который оставляют в открытых банках. Для детей грудного и раннего возраста со стойкой ринореей и обструкцией носовых ходов были рекомендованы элиминационные диеты, в состав которых не входило, в частности, коровье молоко. Они редко бывают эффективными, но непродолжительные манипуляции с ними не причиняют вреда ребенку и к ним можно прибегнуть в попытке обнаружить аллерген.

Иммунотерапию см. в соответствующем разделе.

Фармакотерапия. Правильное использование лекарственных средств обычно способствует облегчению состояния при аллергическом рините. Особенно эффективны противистаминные средства при сезонной разновидности аллергического ринита. Для получения желаемого эффекта часто приходится использовать дозы, превышающие обычно рекомендуемые. Эти препараты обычно устраняют зуд, чиханье и ринорею и менее эффективны в отношении обструкции носовых ходов. Основным побочным эффектом служит сонливость,

обычно уменьшающаяся по мере продолжения лечения. Иногда из-за нее приходится переходить на противогистаминные препараты других классов.

В тех случаях, когда особое беспокойство больному причиняет заложенность носа, можно использовать симпатомиметики в чистом виде или в комбинации с противогистаминными средствами. Следует избегать длительного применения носовых капель или аэрозолей, содержащих симпатомиметики; постоянное их введение может обусловить нарастающую обструкцию носовых ходов вследствие реактивного расширения сосудов. При этом требуются прекращение применения этих препаратов и замена их физиологическим раствором.

Определенное улучшение состояния наблюдается у больных с сезонным и круглогодичным ринитом при закапывании раствора кромолин-натрия (4%). Достаточно результативно это лечение и при сенной лихорадке.

К наиболее эффективным средствам лечения при аллергическом рините в настоящее время относятся представители нового поколения местно действующих кортикостероидных препаратов. Беклометазон или флунизолид следует использовать для лечения детей, у которых не наступает улучшение состояния после лечения противогистаминными и сосудосуживающими препаратами. Вначале препарат впрыскивают дважды в каждую половину носа 3—4 раза в день. Через 3—4 дня по мере затухания симптоматики дозу и частоту введения можно довести до минимума, обеспечивающего поддерживающее лечение, что обычно соответствует одно- или двукратному впрыскиванию 1—2 раза в день. Иногда у детей с сенной лихорадкой и выраженной глазной симптоматикой появляется необходимость временно использовать глазные капли, содержащие кортикостероиды. Детям с персистирующим инфекционным ринитом, сопровождающимся синуситом или без него, бывает целесообразно провести 2-недельный курс лечения антибиотиками широкого спектра действия. Слизистую оболочку носа рекомендуется орошать теплым солевым раствором.

Список литературы

- Broder I., Higgins M. W., Matthews K. P. et al. Epidemiology of asthma in allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. IV, Natural history. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1974, 54, 100.
- Meltzer E. O., Zeiger R. S., Schaz M., Jalowayski A. A. Chronic rhinitis in infants and children: Etiologic, diagnostic and therapeutic considerations. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1983, 30, 847.
- Mullarkey M. F., Hill J. S., Webb D. R. Allergic and non-allergic rhinitis: Their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 65, 122.
- Mygind N. *Nasal Allergy*. — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1978.

Бронхиальная астма представляет собой одно из основных хронических заболеваний у детей. Она служит причиной значительного числа пропущенных школьных занятий. Считается, что в том или ином возрасте клинические симптомы ее отмечаются у 5—10% детей. В препубертатном периоде мальчики болеют приблизительно в 2 раза чаще; позднее половые различия в уровне заболеваемости стираются. Астма связана с большими психосоциальными проблемами в семье, однако при правильном лечении ситуацию удастся значительно облегчить. Единого общепринятого определения понятия «астма» не существует, ее можно рассматривать как диффузное обструктивное заболевание легких, характеризующееся, во-первых, повышенной реактивностью воздухоносных путей к целому ряду стимулов и, во-вторых, высокой обратимостью обструктивного процесса. Обратное развитие может наступить как спонтанно, так и в результате лечения.

В процесс в той или иной степени вовлечены как крупные воздухоносные пути (диаметр более 2 мм), так и мелкие (диаметр менее 2 мм). Их раздражимость или повышенная реактивность выражается бронхоспазмом после нагрузки, контакта с веществами, обладающими резким запахом, и раздражающими газами, например двуокисью серы (SO_2), табачным дымом или холодным воздухом. Бронхоспазм наступает и при вдыхании в лабораторных условиях таких парасимпатомиметических средств, как метахолин и гистамин. Повышенная реактивность воздухоносных путей отмечается практически у всех больных астмой, хотя и не ограничивается этой группой больных. Этот наиболее чувствительный и объективный признак бронхиальной астмы обнаруживается в той или иной степени и присущ больным, у которых отсутствуют симптоматика заболевания и физикальные данные и на фоне неизменных результатов спирометрии. Повышенная реактивность воздухоносных путей, в целом коррелирующая с тяжестью заболевания, может варьировать у разных больных, но обычно сохраняется на стабильном уровне у одного и того же больного. Исключение составляют вирусные респираторные инфекции, контакт с загрязнителями воздуха и аллергенами и химическими веществами на производстве (в данном случае речь идет о сенсibilизированных лицах), введение антагонистов β -рецепторов. Выраженное снижение реактивности воздухоносных путей наступает после введения агонистов β -рецепторов, теофиллина, антихолинэргических веществ и длительного применения кромолин-натрия и кортикостероидов.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что наследование бронхиальной астмы носит полигенный, или мультифакториальный, характер. Лабильность бронхоспазма при нагрузке конкордантна у идентичных, но не у двуйцовых близнецов. Она

определяется и у здоровых родственников детей, больных астмой. Насколько гиперреактивность обусловлена генетически или приобретена в результате приступов, остается неясным.

Эпидемиология. Бронхиальная астма может развиваться в любом возрасте; примерно у 80—90% детей первые признаки заболевания появились в возрасте до 4—5 лет. Его течение и тяжесть предсказать трудно. В большинстве случаев больных детей беспокоят эпизодические легко или умеренно протекающие приступы, купирующиеся достаточно просто. У небольшого числа детей развивается тяжелое, не поддающееся коррекции заболевание, изнуряющие проявления которого обычно продолжаются круглогодично; они мешают ребенку посещать школу, играть с товарищами и накладывают отпечаток на всю его жизнь. Взаимосвязь между временем появления первых симптомов и прогнозом до сих пор точно не установлена, однако результаты исследований Williams и McNichol, выполненных в Австралии, указывают на то, что у большинства тяжело больных детей первые приступы одышки возникли на первом году жизни. В большинстве таких случаев в семейном анамнезе есть указания на астму или другие аллергические заболевания (особенно атопический дерматит). Дети могут отставать в росте (что не связано с лечением кортикостероидами), у них деформируется грудная клетка (вторично в результате хронического перерастяжения), а результаты проб, с помощью которых оценивают функцию дыхания, стойко изменены.

У детей раннего возраста прогноз обычно благоприятный. У большинства из них в конечном итоге наступает ремиссия, в значительной степени обусловленная увеличением (с возрастом) просвета воздухоносных путей. Результаты длительных наблюдений свидетельствуют о том, что примерно у половины взрослых, в детстве болевших астмой, ее симптомы практически отсутствуют. Не известно, обусловлено ли это нормализацией реактивности воздухоносных путей; показано, что даже через 20 лет после исчезновения симптомов болезни у них отмечается повышенная реакция на вдыхание метахолина.

Патофизиология. Обструкция воздухоносных путей при бронхиальной астме обусловлена тремя основными факторами: спазмом гладкой мускулатуры; отеком и воспалением слизистой оболочки, выстилающей воздухоносные пути; сужением их просвета в результате скопления слизи, воспалительных клеток и клеточного детрита. Обструкция приводит к повышению сопротивления в воздухоносных путях, что в свою очередь вызывает снижение объема форсированного выдоха и скорости потока воздуха, преждевременное закрытие воздухоносных путей, перерастяжение легких, повышение работы, затрачиваемой на дыхание, а также изменение эластических свойств легких и зависящих от частоты дыхания их характеристик. При астме происходит диффузная обструкция воздухоносных путей, однако она неодинакова в разных участках легких. Это приводит



Рис. 14-5. Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры и контролирующе диаметр воздухоносных путей.

В то время как острый бронхоспазм в ответ на воздействие внешней стимуляции наступает в результате сокращения гладких мышц, при хронической астме в обструкции дыхательных путей большую роль играют отек слизистой оболочки и ее воспаление, особенно при так называемой поздней астматической реакции, обусловленной воспалением дыхательных путей, вторичной по отношению не только к действию сосудосуживающих веществ и вызывающих спазм гладкой мускулатуры, но и к гипертензии тканей, проявляющемуся инфильтрацией клеточными элементами, например лейкофилами, эозинофилами и др.

к перфузии их неадекватно вентилируемых участков и, следовательно, к изменению газового состава крови, особенно к снижению P_{O_2} . В начальном периоде острого астматического приступа P_{CO_2} артериальной крови обычно снижено вследствие гипервентиляции. По мере нарастания обструктивного процесса начинает доминировать гиповентиляция альвеол, вследствие чего повышается P_{CO_2} , а после истощения буферных механизмов снижается pH крови. Могут присоединиться легочная гипертензия, повышение нагрузки на правый желудочек сердца и снижение наполнения левого желудочка.

Этиология. Бронхиальная астма — многокомпонентное заболевание, в развитии которого у разных лиц в той или иной степени участвуют биохимические, нервные, иммунологические, инфекционные, эндокринные и психологические факторы. Диаметр просвета воздухоносных путей зависит от влияния нейрогуморальных факторов (рис. 14-5). Бронхосуживающее влияние нервной системы осуществляется через холинэргическую часть вегетативного отдела. Чувствительные окончания блуждающего нерва в эпителии воздухоносных путей (которые в зависимости от локализации называются рецепторами кашля или раздражения) представляют собой начало афферентного отдела рефлекторной дуги; окончания ее эфферентного отдела стимулируют сокращение гладкой мускулатуры бронхов. Расширение бронхов осуществляется при участии неадренергической (пуринергической) ингибирующей системы, аналогичной находящейся в ганглионарных клетках межмышечного сплетения. К гуморальным факторам относятся эндогенные катехоламины, действующие на β -адренергические рецепторы, расслабляя глад-

кую мускулатуру бронхов. При выбросе в результате иммунологических реакций таких веществ, как гистамин или лейкотриены, происходит бронхоспазм (в результате непосредственного действия этих веществ на гладкую мускулатуру или же стимуляции упомянутых чувствительных рецепторов блуждающего нерва).

Согласно одной из гипотез (Szentivanyi), бронхиальную астму считают исключительно результатом нарушения функции системы β -адренергический рецептор—аденилатциклаза, обуславливающего снижение адренергической реактивности. Недавно обнаруженное уменьшение числа β -адренергических рецепторов на лейкоцитах больных астмой, не проявлявших адренергической реактивности и получающих лекарственные препараты, вполне может объяснить с морфологической точки зрения снижение у них чувствительности к агонистам β -рецепторов. Согласно альтернативной гипотезе, основное нарушение при астме заключается в повышении холинергической активности воздухоносных путей. Предполагают, что это обусловлено какими-то врожденными или приобретенными аномалиями рецепторов раздражения у больных астмой, по-видимому, отличающихся пониженным порогом чувствительности к разнообразным стимулам. Однако ни одна из существующих гипотез не способна объяснить все имеющиеся данные. У каждого больного активность астматического процесса в той или иной степени зависит от целого ряда факторов.

Иммунологические факторы. У некоторых больных при так называемой экзогенной или аллергической астме приступы возникают после контакта с такими факторами, как пыль, пыльца растений, перхоть животных и пищевые продукты. Часто, хотя и не всегда, у них повышен уровень как общего IgE, так и специфических IgE-антител. У других больных с аналогичной клинической картиной не удается обнаружить признаков участия IgE, результаты внутрикожных проб у них отрицательны, а уровень IgE низкий. Эту форму астмы, которой чаще страдают дети первых 2 лет жизни и лица пожилого возраста (астма с поздним развитием), назвали эндогенной, или неиммунологической, хотя в том, что касается общей иммунологической реактивности, существенные различия между группами больных с экзогенной и эндогенной формами болезни не выявлены. Учитывая отрывочность данных о том, что основные нарушения носят иммунологический характер, следует признать, что чрезмерный акцент на роль аллергии в развитии астмы, а также излишнее увлечение иммунотерапией не приносит пользы больным, особенно детям.

Вирусы относятся к наиболее важным инфекционным факторам, провоцирующим развитие астмы. Дети раннего возраста чаще всего подвергаются инфекции респираторно-синтициальным вирусом (РСВ) и вирусом парагриппа; дети старшего возраста болеют риновирусными инфекциями. По мере взросления

увеличивается роль вируса гриппа. Вирусные агенты могут провоцировать астму, по-видимому, стимулируя холинергические афферентные рецепторы блуждающего нерва в воздухоносных путях. Недавно было сообщено о выработке IgE-антител на РСВ в организме младенцев и детей с РСВ-инфекцией, сопровождающейся затрудненным дыханием. У больных с РСВ-инфекцией, не сопровождающейся затрудненным дыханием, IgE-антитела не вырабатывались.

Эндокринные факторы. Обострение астматического процесса происходит во время менструаций, особенно в предменструальный период. У женщин астма может развиваться в период менопаузы. Состояние некоторых детей улучшается по достижении пубертатного возраста. Этим, пожалуй, и ограничиваются сведения о роли эндокринных факторов в этиологии и патогенезе заболевания. Тиреотоксикоз усугубляет его течение, однако механизм этого неизвестен.

Психологические факторы. Течение во многом зависит от эмоциональных факторов. Однако изменения эмоционального состояния у детей, больных астмой, отмечаются не чаще чем среди детского населения в целом. Тем не менее инциденты, связанные с повышенной эмоциональной нагрузкой, играют важную роль в обострении бронхиальной астмы у многих детей и взрослых. Это тяжело протекающее хроническое заболевание, по-видимому, пагубно влияет на самооценку детей, восприятие детей их родителями и в целом на образ жизни этих детей. Эмоциональные и поведенческие нарушения больше связаны с неэффективностью лечения, чем с тяжестью самого приступа; поэтому квалифицированная медицинская помощь играет существенную роль в психологическом статусе ребенка.

Клинические проявления. Приступ может развиваться остро или исподволь. Острые приступы чаще всего бывают обусловлены контактом с раздражающими факторами, например с холодным воздухом, табачным дымом, свежей краской или с аллергенами. Быстрое развитие обструкции воздухоносных путей в течение нескольких минут чаще всего становится результатом спазма гладкой мускулатуры крупных воздухоносных путей. Приступы, вызванные респираторными вирусными инфекциями, развиваются медленнее с постепенным нарастанием частоты и тяжести кашля и одышки на протяжении нескольких дней. К симптомам астмы относятся: 1) приступообразный кашель, вначале без мокроты; 2) свистящее дыхание, тахипноэ, одышка с удлиненным выдохом и участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры; 3) цианоз; 4) перерастяжение грудной клетки; 4) тахикардия; 5) боли в животе, в зависимости от стадии и тяжести приступа выраженные в разной степени.

У больного, находящегося в состоянии крайнего экспираторного дистресса, основной признак астмы (свистящее дыхание) может абсолютно отсутствовать; в подобных случаях условия для достаточного движения воздуха, способного вызвать свис-

тящее дыхание, создаются лишь после частичной коррекции обструкции в результате введения бронходилататоров. Одышка бывает столь выраженной, что ребенок с трудом передвигается и даже говорит. Больной принимает вынужденное положение, облегчающее дыхание. Типичным признаком служит затруднение при выдохе вследствие преждевременного закрытия воздухоносных путей, однако многие дети жалуются и на затрудненный вдох. Часто, особенно у детей младшего возраста, появляются боли в животе, по-видимому, связанные с участием в выдохе мышц брюшной стенки и диафрагмы. Вследствие перерастания легких могут пальпироваться печень и селезенка. Нередко присоединяется рвота, после которой иногда наступает временное облегчение состояния.

Во время тяжелого приступа дыхание требует огромных усилий, в связи с чем у ребенка может наступить профузное пототделение; вследствие огромной работы, затрачиваемой на дыхание, незначительно повышается температура тела; может развиться резкая слабость. В промежутке между приступами симптомы заболевания могут полностью отсутствовать, и обследование не выявляет признаков повреждения легких. Бочкообразная грудная клетка служит признаком хронической непрекращающейся обструкции воздухоносных путей при тяжелом течении астмы. При неосложненном заболевании, даже протекающем тяжело, пальцы в виде барабанных палочек встречаются редко. Они дают основание думать о других причинах хронического легочного заболевания, в частности о муковисцидозе.

Диагностика. Повторные приступы кашля и затрудненного свистящего дыхания, особенно усиливающиеся после нагрузки, настолько характерны для астмы, что диагноз в большинстве случаев устанавливается без труда. Однако у значительного числа детей раннего возраста наблюдается персистирующий хронический непродуктивный кашель, особенно после засыпания; кашель и одышка появляются у них после нагрузки, но не сопровождаются свистящим затрудненным дыханием. В таких случаях часто ошибочно диагностируют аллергический кашель, аллергический бронхит, свистящий или хронический бронхит. Williams и McNichol при длительных исследованиях, направленных на выявление этиологии астмы у детей, не смогли провести четкую грань между нею и свистящим бронхитом. В семейном анамнезе детей той и другой группы есть указания на atopические заболевания, повышенную частоту сенной лихорадки, эозинофилию и положительные результаты кожных проб с аллергенами по сравнению с детьми контрольной группы.

Данные лабораторных исследований. У больных астмой в пробах крови и мокроты выявляют присутствие эозинофилов. В крови их число обычно превышает $0,25-0,4 \cdot 10^9/\text{л}$. Предпочтение следует отдавать подсчету их общего, а не относительно-го числа. Мокрота при этом отличается белым оттенком, выра-

женной тягучестью и упругостью. В мазках, приготовленных из нее и окрашенных эозином и метиленовым синим, выявляют большое число эозинофилов и гранул из разрушенных клеток. Помимо астмы, лишь при немногих заболеваниях у детей в мокроте появляются эозинофилы. Ее посевы на питательные среды в целом не имеют практического значения у детей, поскольку бактериальные суперинфекции у них редки; кроме того, пробы мокроты часто загрязнены микроорганизмами, обитающими в полости рта и глотке. При астме уровень белка и иммуноглобулинов в сыворотке обычно находится в пределах нормы, однако уровень IgE может быть повышен.

Кожные пробы с аллергенами могут оказаться полезными для выявления потенциально важных экзогенных аллергенов.

Иногда для подтверждения клинического значения аллергенов, выявленных с помощью кожных проб, используют ингаляционный провокационный тест, но, поскольку отмечается прекрасная корреляция между результатами этого теста и РАСТ, первый показан лишь в редких случаях. Если диагноз астмы сомнителен, можно провести пробу на повышенную чувствительность бронхов к воздействию метахолина и гистамина (если возраст ребенка позволяет выполнить функциональные пробы).

Весьма характерна реакция больного на нагрузочные пробы.

Каждого ребенка с подозрением на астму необходимо подвергнуть рентгенографии грудной клетки в переднезадней и боковой проекциях. При астме легочный рисунок часто усилен. Во время острого приступа легкие перерастянуты; это может перейти в хроническое состояние при сохранении обструкции воздухоносных путей. В периоды обострения очень часто возникают ателектазы, главным образом в средней доле правого легкого, где они могут сохраняться на протяжении нескольких месяцев.

Оценка функционального состояния легких важна при обследовании детей с подозрением на астму. Если она твердо установлена, функциональные пробы помогают определить степень обструкции воздухоносных путей и нарушения газообмена, оценить их реакцию при ингаляции аллергенов и химических соединений (бронхиальные провокационные пробы), установить эффективность лечения и провести длительное наблюдение за течением заболевания. Функциональные пробы дают наиболее ценную информацию в тех случаях, когда их выполняют до использования аэрозольных бронходилататоров и после него; такой подход позволяет оценить степень обратимости обструкции воздухоносных путей.

При легких формах заболевания в стадию ремиссии результаты функциональных проб могут быть в пределах нормы, но иногда выявляются те или иные изменения их. Общая и функ-

циональная остаточная емкость, остаточный объем увеличены. Жизненная емкость обычно снижена. Такие показатели, как форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1 с и максимальный поток выдыхаемого воздуха в интервале 25—75% жизненной емкости легких, также могут быть снижены; они обычно нормализуются после применения аэрозольных бронходилататоров. Внедрение в практику портативных и относительно не дорогих аппаратов, позволяющих измерить максимальную скорость воздушного потока при выдохе, облегчает наблюдение за этим параметром в домашних условиях и помогает получить врачу объективную информацию о степени обструкции воздухоносных путей. Снижение максимальной скорости воздушного потока служит предвестником обострения процесса и указывает на необходимость применения дополнительных лекарственных средств.

Большое значение для оценки состояния больного имеет контроль за составом газов артериальной крови и ее pH. В стадии ремиссии P_{O_2} , P_{CO_2} и pH могут быть в пределах нормы, в период обострения обычно снижается P_{O_2} , сохраняясь таковым в течение нескольких дней или даже недель после окончания приступа. На ранней стадии астматического приступа P_{CO_2} обычно снижается, однако по мере нарастания обструкции оно повышается, что служит грозным признаком. До тех пор пока полностью не истощится буферная емкость крови, pH сохраняется в пределах нормы, а затем развивается ацидоз.

Дифференциальный диагноз. Большинство детей с повторными приступами кашля и одышки страдают бронхиальной астмой. К другим причинам обструкции дыхательных путей относятся врожденные аномалии (дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем), инородные тела в дыхательных путях и пищеводе, инфекционный бронхит, муковисцидоз, иммунодефициты, аллергический пневмонит, аллергический бронхолегочный аспергиллез, а также редкие заболевания, ухудшающие проходимость воздухоносных путей, такие, как эндобронхиальный туберкулез, грибковые заболевания и аденома бронхов. В США очень редко возникают ситуации, когда тропическая эозинофилия и другие паразитарные заболевания протекают под маской бронхиальной астмы.

Астма у детей раннего возраста. Свистящее дыхание у детей раннего возраста заслуживает отдельного упоминания, так как оно встречается довольно часто, а диагностика и лечение лежащих в его основе заболеваний связаны с большими трудностями. У значительного числа детей, которые впоследствии заболевают астмой, в раннем возрасте отмечаются симптомы обструкции воздухоносных путей (в 39% случаев до 1 года и в 57% случаев до 2 лет, по данным одного исследования).

К развитию у детей раннего возраста обструктивных заболеваний воздухоносных путей предрасполагает целый ряд анато-

мических и физиологических особенностей. 1. Меньший по сравнению со взрослыми объем гладкомышечной мускулатуры в периферических отделах воздухоносных путей, что приводит к снижению жесткости бронхиального дерева. 2. Гиперплазия слизистых желез главных бронхов — фактор, способствующий повышенной секреции слизи в просвет воздухоносных путей. 3. Непропорционально узкие периферические воздухоносные пути у детей в возрасте до 5 лет. Это обуславливает сниженную по сравнению со взрослыми проходимость и делает детей грудного и раннего возраста уязвимыми в отношении заболеваний, поражающих мелкие воздухоносные пути. 4. Сниженная эластичность легочной ткани ребенка способствует преждевременному закрытию воздухоносных путей во время дыхательного акта, что приводит к несбалансированности вентиляции и перфузии и в конечном итоге к гипоксемии. 5. Крайне податливая грудная клетка и невыгодный с точки зрения механики угол прикрепления диафрагмы к реберному каркасу (горизонтальный в отличие от косоугольного у взрослых). Это приводит к увеличению работы, затрачиваемой на дыхание. 6. Сниженное число в диафрагме скелетных мышечных волокон, устойчивых к утомлению. Вследствие этого диафрагма плохо приспособлена для поддержания интенсивной работы дыхания. 7. Недостаточная коллатеральная вентиляция. Поры Кона, а также каналы Ламберта малочисленны, их размеры снижены.

Указанные факторы способствуют развитию у детей грудного и раннего возраста ателектазов дистальнее участка обструкции воздухоносных путей. Сочетание этих факторов со склонностью детей грудного и раннего возраста к вирусным респираторным заболеваниям делает их особенно уязвимыми в отношении обструктивных нарушений нижних отделов дыхательных путей.

Клинические и рентгенографические данные, а также газовый состав крови у больных астмой и бронхиолитом весьма сходны. Полезно напомнить, что пик заболеваемости бронхиолитом, вызванным респираторно-синтициальным вирусом, отмечается в первые 6 мес жизни, главным образом в холодное время года; вторая и третья атаки бронхиолита отмечаются редко. Некоторые клиницисты предлагают использовать адреналин для того, чтобы отличить астму от бронхиолита; они считают, что положительный ответ на введение адреналина свидетельствует в пользу бронхиальной астмы. Достоверность этого теста до сих пор не установлена; выраженность ответа может в большей степени зависеть от тяжести обструктивного процесса, чем от его причины. Тем не менее, как будет показано ниже, тесты с использованием адреналина и других спазмолитиков заслуживают определенного внимания.

Начальные симптомы заболевания весьма характерны; многие родители умеют распознавать последовательность событий, ведущих к развитию тяжелого респираторного дистресс-синдро-

ма. В типичных случаях у ранее здорового ребенка развивается заболевание, похожее на простуду с насморком, вслед за которым быстро возникают сухой кашель, тахипноэ и свистящее дыхание. Симптомы могут нарастать с пугающей быстротой, из-за чего ребенка нередко приходится госпитализировать.

У детей раннего возраста инфекции респираторного тракта, вызванные вирусами и хламидиями, могут приводить к развитию симптомов обструкции воздухоносных путей, сходных с симптомами астмы. Бактериальные инфекции нижних отделов дыхательных путей встречаются редко. Предположение о том, что астма может быть обусловлена аллергическими реакциями на бактериальную флору, остается неподтвержденным. При повторных приступах кашля и свистящего дыхания, связанных с бактериальными инфекциями, ребенка необходимо обследовать для выявления муковисцидоза или иммунодефицитного состояния. Хроническая аспирация, вызванная нарушениями акта глотания (обычно у детей с отставанием в развитии) или желудочно-пищеводным рефлюксом, также может служить причиной повторных приступов кашля и свистящего дыхания у детей раннего возраста. У таких детей симптомы респираторного дистресса часто возникают во время приема пищи или вскоре после него. Среди других редких причин обструкции дыхательных путей в раннем возрасте следует отметить облитерирующий бронхолит (обычно являющийся следствием тяжелого вирусного, главным образом аденовирусного, поражения легких), бронхолегочную дисплазию и гомозиготную форму недостаточности α_1 -антитрипсина.

Вопрос о роли пищевой аллергии как одной из главных причин возникновения симптомов обструкции воздухоносных путей в раннем возрасте остается спорным. Для детей раннего возраста положительные результаты кожных тестов на обусловленную IgE аллергию к пищевым продуктам нехарактерны; кроме того, элиминационные диеты и провокационные тесты с пищевыми продуктами редко дают убедительные результаты. Некоторые врачи рекомендуют временно исключать из рациона у больных астмой молоко, изделия из пшеничной муки, яйца и шоколад.

Важным прогностическим фактором, свидетельствующим о возможности развития в дальнейшем бронхиальной астмы у младенца, перенесшего несколько приступов обструктивного заболевания воздухоносных путей, является наличие астмы, сенной лихорадки или атопического дерматита в анамнезе у матери, отца или одного из сибсов. Экзема также часто предшествует развитию астмы. Эозинофилия, превышающая 400 клеток в 1 мм^3 (и особенно превышающая 700 клеток в 1 мм^3), а также повышенный уровень IgE являются неблагоприятными с прогностической точки зрения факторами.

Лечение. Принципиальный подход, предусматривающий исключение контактов с аллергенами, применим к лечению не

только аллергического ринита, но и бронхиальной астмы. Поскольку у больных астмой отмечается, кроме того, повышенная реактивность воздухоносных путей, им необходимо избегать контактов с неспецифическими раздражающими веществами, такими, как табачный дым, а также с веществами, обладающими резким запахом, например с красками и дезинфицирующими средствами, следует исключить прием холодных напитков и стремиться избегать резких перепадов температуры и влажности. В зимнее время в помещениях необходимо поддерживать достаточную влажность воздуха. Если анамнез дает основание предполагать IgE-опосредованную чувствительность к ингаляционным аллергенам, контакт с которыми не может быть исключен или может быть исключен только частично, то следует рассмотреть вопрос о целесообразности гипосенсибилизирующей терапии. Показания к гипосенсибилизирующей терапии, а также сведения об ее эффективности при бронхиальной астме рассмотрены в соответствующем разделе.

Фармакотерапия занимает ведущее место в лечении астмы. Во время острого приступа большинству детей необходимо вводить кислород с помощью маски или через носовые катетеры (2—3 л/мин). Следует учитывать, что P_{O_2} во время острого приступа практически всегда снижено, а также то обстоятельство, что лекарственные препараты, используемые для купирования приступа (изопротеренол или аминофиллин при внутривенном введении), могут приводить к дальнейшему падению P_{O_2} вследствие вторичного ухудшения сбалансированности вентиляции и перфузии, которое в свою очередь является результатом вызванного этими препаратами расширения сосудов легких и увеличения сердечного выброса. На протяжении многих лет методом выбора при лечении острых приступов астмы было введение адреналина, однако в настоящее время все более широкое применение находят аэрозольные спазмолитики.

Адреналин можно вводить в дозе 0,01 мл/кг в виде водного раствора с концентрацией 1:1000. Для получения оптимального эффекта может потребоваться повторное введение таких же доз с интервалом в 20 мин. У детей грудного и раннего возраста эффект часто достигается при введении 0,05 мл адреналина. Нежелательные побочные эффекты адреналина (бледность кожных покровов, тремор и головная боль) можно свести к минимуму, если детям любого возраста вводить не более 0,2—0,3 мл. В качестве альтернативы в настоящее время можно использовать инъекционную форму тербуталина, одного из новых β_2 -агонистов избирательного действия. В обычной дозе (0,0035—0,005 мг/кг) препарат не вызывает спазма периферических сосудов и в меньшей степени, чем адреналин, увеличивает частоту сердечных сокращений. Еще одним преимуществом тербуталина является более длительное действие (до 4 ч).

У детей, возраст которых позволяет применять аэрозольные бронхорасширяющие средства, использование этих лекарств приводит к быстрому и эффективному устранению симптомов астмы. Преимуществом аэрозолей является то, что при этом способе введения эффект дает доза, существенно меньшая, чем при подкожном введении; кроме того, устраняются нежелательные побочные эффекты, наблюдаемые при инъекции таких препаратов, как адреналин. Изопротеренол (антастман, изадрин) в концентрации 1:200 (5 капель на 2 мл воды или физиологического раствора) вводят в виде аэрозоля с помощью пластикового распылителя, снабженного источником сжатого воздуха (или, что предпочтительнее, кислорода). В качестве альтернативы изопротеренолу можно использовать другие β_2 -агонисты избирательного действия — метапротеренол или орципреналина сульфат (астмопент, алупент).

При недостаточной эффективности адреналина или изопротеренола следует применять ту или иную форму теофиллина. Аминофиллин (85% теофиллина и 15% этилендиамина) можно вводить внутривенно в дозе 5 мг/кг в течение 5—15 мин, причем скорость введения не должна превышать 25 мг/мин. Такая доза безопасна для больного, который в предшествующие 4—6 ч не получал теофиллина. Исследования показали, что концентрация теофиллина в сыворотке больных в момент госпитализации в отделение неотложной помощи практически во всех случаях достаточно низка; это позволяет безопасно вводить вышеуказанные дозы препарата. Однако если есть серьезные основания считать, что концентрация теофиллина в сыворотке больного при поступлении находится на достаточно высоком уровне, то дозу для внутривенного введения следует снизить вдвое с тем, чтобы избежать токсического эффекта теофиллина.

В большинстве случаев обострение бронхиальной астмы удается купировать с помощью вышеуказанной схемы лечения.

Стероиды следует вводить только тем больным, которые получают их постоянно или получали их в недалеком прошлом и являются кортикостероидозависимыми. Однако в определенных случаях прием уменьшающихся доз преднизолона на протяжении 5—7 дней может ускорить ликвидацию обострения астмы и не вызывает вредных последствий. При выписке из отделения неотложной помощи больного необходимо обеспечить достаточным количеством пероральных препаратов для продолжения лечения в домашних условиях; такие больные должны находиться под наблюдением медицинских работников. Качественное ведение больных в амбулаторных условиях почти всегда уменьшает частоту обращения в отделения неотложной помощи по поводу острых приступов.

Астматическое состояние

Если у больного сохраняется выраженная дыхательная недостаточность, несмотря на применение симпатомиметиков и теофиллина, то следует подумать об астматическом состоянии. Астматическое состояние является клиническим диагнозом, означающим приступ астмы с нарастающей тяжестью, не поддающейся лекарственной терапии, которая обычно бывает эффективной. Больных с данным диагнозом необходимо госпитализировать, желательнее в отделение интенсивной терапии, где можно тщательно контролировать их состояние. Степень дыхательной недостаточности при поступлении больного следует сразу же оценить по шкале, предложенной Downes (табл. 14-12),

Таблица 14-12. Оценка функции дыхания в баллах

Показатель	0	1	2
P_{O_2} (кПа)	9,3—13,3	$\leq 9,3$ при дыхании воздухом	$\leq 9,3$ при дыхании 40% O_2
Цианоз	Отсутствует	При дыхании воздухом	При дыхании 40% O_2
P_{CO_2} (кПа)	$< 5,3$	5,3—8,7	$> 8,7$
Парадоксальный пульс (кПа)??	$< 1,3$	1,3—5,3	$> 5,3$
Участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры	Нет	Умеренное	Выраженное
Воздухообмен	Хороший	Сниженный	Плохой
Сознание	Нормальное	Угнетенное или возбужденное состояние	Кома

Интерпретация оценки дыхательной функции в баллах:

0—4 Непосредственная опасность отсутствует

5—6 Надвигающаяся дыхательная недостаточность

7 и выше Дыхательная недостаточность

При оценке 5—6 все лица, участвующие в лечении больных с дыхательной недостаточностью, должны быть оповещены о появлении больного, которому может понадобиться вспомогательная вентиляция легких.

По: Wood D. W. et al. J. Allergy Clin. Immunol., 4, 261, 1968.

и далее проводить повторные оценки по этой шкале через регулярные интервалы времени. Может возникнуть необходимость в установке постоянного артериального катетера. Необходимо провести исходное исследование крови и электролитов сыворотки. Учитывая тот факт, что гипоксемия и нарушение кислотно-щелочного баланса предрасполагают к развитию сердечных аритмий и ввиду необходимости использовать потенциально кардиотоксичные препараты (теофиллин, адренергические средства), почти во всех случаях показано мониторное слежение за сердечной деятельностью. Необходимо следить за показателями P_{O_2} , P_{CO_2} и pH артериальной крови. Для этих

целей можно использовать достаточно оксигенированную капиллярную кровь, однако желательнее анализировать артериальную кровь, особенно в тех случаях, когда больной получает адреналин, который вызывает спазм периферического сосудистого русла.

У всех больных, находящихся в астматическом состоянии, возникает гипоксемия. Следовательно, во всех случаях для поддержания оксигенации тканей показано применение кислорода в строго контролируемых концентрациях. Из-за гиперкапнии дополнительную оксигенацию необходимо проводить постоянно, а не время от времени. Кислород можно вводить весьма эффективно с помощью носовых катетеров или через маску со скоростью 2—3 л/мин. Оптимальной следует считать такую концентрацию вводимого кислорода, которая позволяет поддерживать P_{O_2} на уровне 9,3—12,0 кПа. Не следует использовать туманообразующие кислородные палатки, так как водяные пары обычно не достигают нижних отделов воздухоносных путей; кроме того, туман раздражает воздухоносные пути у многих больных астмой, вызывая кашель и усиливая одышку. Помимо этого, густой туман в кислородной палатке мешает наблюдению за больным.

У больных может иметь место дегидратация, вызванная недостаточным потреблением жидкости, резко усиленной неучтенной потерей воды, связанной с тахипноэ, и диуретическим действием теофиллина. При астматическом состоянии отмечается усиленная секреция антидиуретического гормона, способствующего задержке жидкости в организме, а возникающий у детей во время вдоха выраженный пик отрицательного внутриплеврального давления способствует скоплению жидкости в интерстициальном пространстве вокруг мелких воздухоносных путей. Поэтому необходимо соблюдать осторожность, с тем чтобы инфузионная терапия не привела к гипергидратации — объем вводимой жидкости не более чем в 1,5 раза может превышать объем, необходимый для поддерживающей терапии. Каждые 4—6 ч следует вводить бикарбонат натрия в количестве 1—3 ммоль/кг, при появлении признаков метаболического ацидоза интервалы между введениями сокращают.

Необходимо продолжать начатую в отделении неотложной помощи терапию с применением бронхорасширяющих средств. Каждые 6 ч следует внутривенно вводить (на протяжении 20 мин) аминофиллин в количестве 4—5 мг/кг. Альтернативная схема предусматривает введение ударной дозы этого препарата (6 мг/кг) с последующим постоянным капельным введением со скоростью 0,75—1,25 мг/(кг·ч). Если больной получил внутривенно аминофиллин в отделении неотложной терапии, ударную дозу не вводят. При астматическом состоянии нарушаются многие физиологические процессы, оказывающие влияние на распределение теофиллина в организме, поэтому важно точно

корректировать дозы аминофиллина посредством контроля за концентрацией теофиллина в сыворотке. При введении препарата с 6-часовыми интервалами пробы крови следует брать через 1 ч после каждого внутривенного введения и непосредственно перед введением следующей дозы. При постоянном капельном введении препарата его уровень необходимо определять по крайней мере каждые 12 ч. Необходимо стремиться к поддерживающему стационарному уровню препарата в сыворотке, составляющего 12—15 мкг/мл. Адренергические препараты (изопроterenол или изозтарин) лучше всего применять в аэрозольной форме. Допустимо повторное применение бронходилататоров каждые 2—3 ч и даже чаще (при необходимости). Поскольку при астматическом состоянии ответ на бронходилататоры снижен и непродолжителен, мы сокращаем интервалы между применением аэрозолей вплоть до 30 мин, такой режим применялся для лечения больных, находящихся в очень тяжелом состоянии, у которых, однако, не было показаний (на основании газового состава крови и других критериев) к интубации и вспомогательному дыханию. У таких больных удовлетворительный эффект часто достигается при внутривенном введении изопроterenола. В подобных ситуациях необходимо проводить мониторинг за сердечной деятельностью. Препарат следует вводить с помощью инфузионного насоса на протяжении 10—15 мин со скоростью 0,1 мкг/(кг·мин); при отсутствии клинических признаков улучшения дозу можно увеличить на 0,1 мкг/(кг·мин) в течение следующих 10—15 мин. Такое ступенчатое увеличение дозы можно проводить до появления клинических признаков улучшения или же улучшения газового состава крови, но при условии, что частота сердечных сокращений не превышает 200 в минуту. Перед каждым увеличением дозы препарата необходимо исследовать газовый состав крови. Такая схема лечения оказалась наиболее эффективной в тех случаях, когда P_{CO_2} было ниже 5,3 кПа, а больные, находясь в крайне тяжелом состоянии, были резистентны ко всем другим препаратам.

Кортикостероиды в форме метилпреднизолона или гидрокортизона следует вводить в больших дозах (по 2 мг/кг преднизолона или эквивалентную дозу другого препарата каждые 4—6 ч). По сравнению с гидрокортизоном метилпреднизолон оказывает менее выраженное влияние на минеральный обмен при введении в высоких дозах на протяжении нескольких дней, а также более дешев (при эквивалентном противовоспалительном действии); в связи с этим метилпреднизолону часто отдается предпочтение по сравнению с гидрокортизоном.

Лечение проводят под контролем газового состава крови и рН с интервалами в несколько часов или чаще, если это необходимо. Если результаты определения газов крови и рН свидетельствуют о надвигающейся декомпенсации дыхательной функции, то об этом необходимо уведомить анестезиолога и

подготовить инструменты и оборудование для назотрахеальной интубации и перехода к искусственной вентиляции легких.

При отсутствии контроля за газами крови введение седативных препаратов больным, находящимся в астматическом состоянии, таит в себе определенную опасность. Наиболее безопасным седативным препаратом является хлоралгидрат. Однако лучше всего успокаивает больного присутствие у его постели компетентных и чутких врачей и медицинских сестер. Во всех случаях следует делать исходные рентгенограммы грудной клетки, а при необходимости — повторные снимки для своевременного выявления таких осложнений, как медиастинальная эмфизема или пневмоторакс. Установлено, что профилактическое введение антибиотиков при астматическом состоянии у детей не оказывает существенного влияния на его течение и на частоту инфекционных осложнений.

Повседневное ведение детей, больных бронхиальной астмой

На основании данных анамнеза, клинического обследования, лабораторных данных, результатов функциональных дыхательных тестов и с учетом потребности в лекарственных препаратах больных можно подразделять на 3 группы: с легкой формой, со среднетяжелой формой и с тяжелой формой астмы. Тактика повседневного ведения больных зависит от их принадлежности к той или иной группе.

Легкая форма астмы. У детей с легким течением астмы частота приступов варьируется (но не превышает одного раза в неделю); сами приступы протекают легко и в течение 24—48 ч купируются с помощью бронходилататоров. Как правило, между приступами, когда у ребенка абсолютно отсутствуют симптомы обструкции воздухоносных путей, нет необходимости в применении лекарств. При легкой форме астмы дети почти не пропускают занятия в школе, хорошо переносят физические нагрузки, у них не отмечаются нарушения сна, связанные с приступами астмы. У детей этой группы не наблюдается перерастяжения грудной клетки; на рентгенограммах нет никаких изменений. При исследовании дыхания с помощью функциональных тестов может выявляться легкая обструкция воздухоносных путей, носящая обратимый характер, при этом объем легких не увеличен либо увеличен в минимальной степени.

Среднетяжелая форма астмы. У детей этой группы симптомы заболевания возникают чаще, чем у детей с легкой формой астмы; помимо этого, у них часто отмечаются кашель и свистящее дыхание между приступами. Эти дети часто пропускают занятия в школе, хуже переносят физические нагрузки вследствие кашля и одышки и, кроме того, хуже спят, особенно в периоды обострения заболевания. Для удовлетворительного купирования симптомов они обычно вынуждены постоянно принимать бронхорасширяющие средства. У детей этой группы нет потребности в постоянном приеме кортикостероидов. Признаки перерастяжения грудной клетки могут выявляться как при клиническом обследовании, так и на рентгенограммах. Признаки обструкции воздухоносных путей, выявляемые при функциональных тестах, носят более выраженный характер, чем при легкой форме заболевания; легочные объемы увеличены.

Тяжелая форма астмы. У детей с тяжелой формой астмы практически ежедневно отмечается одышка со свистящим дыханием, обострения возника-

ют чаще и протекают тяжелее; такие дети нуждаются в повторных госпитализациях в отличие от детей с легкой и среднетяжелой формами астмы. Посещаемость школы при тяжелой форме астмы существенно нарушена, такие дети с трудом выносят физическую нагрузку и плохо спят. Помимо изменений на рентгенограммах, у них отмечается деформация грудной клетки, вызванная хроническим перерастяжением грудной клетки. Такие дети вынуждены постоянно принимать бронхорасширяющие средства, причем схемы лечения могут включать регулярное введение кортикостероидов как системным путем, так и в виде аэрозолей. По сравнению с легкой и среднетяжелой формами астмы в данной группе функциональные тесты выявляют более выраженную обструкцию воздухоносных путей; обратимость симптомов обструкции в ответ на введение аэрозолейных спазмолитиков снижена. Значительно больше изменены лечебные объемы.

У детей с легкой формой астмы бронхорасширяющие средства следует применять только при возникновении симптомов, обострения в большинстве случаев удовлетворительно купируются с помощью адrenomергических средств, используемых в виде аэрозолей (изопротеренол), инъекций (водный раствор адреналина) или пероральных препаратов (метапротеренол, тербуталин, фенотерол). При наличии показаний к пероральным препаратам может быть добавлен теофиллин. Длительность лекарственной терапии обычно составляет несколько дней.

Детям раннего возраста, не способным пользоваться ингалятором, предпочтительно назначать адrenomергические средства в сиропах. В состав сиропа при необходимости можно ввести и теофиллин. Астма физической нагрузки требует применения адrenomергических средств перед нагрузкой.

Для детей с умеренно тяжелой астмой, нуждающихся в круглогодичном лечении, обычно достаточно двух толчков адrenomергических аэрозолей через 4—6 часов. В качестве альтернативы предлагается теофиллин. Выбор доз и схем введения препарата следует проводить на индивидуальной основе и при необходимости корректировать с помощью измерений концентраций теофиллина в плазме. Некоторые опытные аллергологи контролируют концентрацию препарата в плазме только у больных с отсутствием положительного ответа на применение бронходилататоров, а также в случае появления симптомов токсичности теофиллина (со стороны желудочно-кишечной или центральной нервной систем) при введении стандартных доз. При использовании лекарственных форм, длительно выделяющих теофиллин, пик его концентрации в плазме достигается через 3—4 ч после введения дозы; именно в это время следует брать кровь для измерения концентрации препарата. Повторно кровь следует брать через несколько дней после введения таких лекарственных форм, поскольку к этому времени достигается стационарный уровень препарата в крови. Значительные колебания концентрации теофиллина в сыворотке обычно не наблюдаются при использовании длительно выделяющих лекарственных форм, если их вводят через каждые 8 ч. Однако у некоторых детей с необычно интенсивной элиминацией теофиллина необходимо брать дополнительные пробы крови непосредствен-

но перед введением очередной дозы, с тем чтобы установить степень снижения концентрации препарата.

У детей младшего возраста (от 1 года до 9 лет) происходит в целом более быстрая элиминация теофиллина, чем у детей старшего возраста и подростков, и поэтому им необходимо вводить более высокие дозы препарата (в расчете на массу тела в сутки). Однако наиболее безопасной исходной дозой препарата для детей любого возраста следует считать дозу в 14—16 мг/(кг·сут), разделенную на 3 приема. При хорошей переносимости этой дозы можно приступить к ее ступенчатому увеличению на 25% каждые 3—4 дня, доведя максимальную суточную дозу до 24 мг/кг для детей от 1 года до 9 лет; до 20 мг/кг для детей 9—12 лет и до 18 мг/кг для детей 12—16 лет. При отсутствии эффекта от применения максимальных доз препарата или появлении побочных реакций схему лечения следует скорректировать посредством определения концентрации теофиллина в сыворотке. Быстро всасывающиеся жидкие лекарственные формы, содержащие теофиллин и таблетки, не покрытые оболочками, пригодны только для лечения детей с легкой формой астмы, которые принимают их лишь несколько дней во время обострения болезни. В связи с отмечаемыми выраженными колебаниями в концентрации теофиллина в сыворотке при использовании таких лекарственных форм последние не пригодны для детей, которые вынуждены принимать теофиллин круглосуточно. При обострении астмы у больных, получающих теофиллин круглосуточно, следует использовать адренергические препараты, так как это описано в отношении детей с легкой формой астмы. При необходимости одновременного применения теофиллина и адренергического бронходилататора их следует применять отдельно и стремиться избегать использования комбинированных лекарственных форм; это позволит индивидуально подобрать дозу каждого препарата.

Использование кромолина оправдано у больных с астмой легкой и средней тяжести. Он ингалируется 4 раза в день. Раствор кромолина в настоящее время применяется и через домашние распылители для маленьких детей.

У некоторых детей с легкой и среднетяжелой формами астмы время от времени возникают выраженные обострения, для купирования которых может потребоваться применение кортикостероидов в течение нескольких дней. Раннее использование кортикостероидов для лечения обострения может уменьшить необходимость в госпитализации. Стероидные препараты следует вводить в адекватных дозах [1—2 мг/(кг·сут) преднизолона в 2—3 приема]; как только станет возможно, например через 5—7 дней, лечение кортикостероидами необходимо прекратить; длительное «поэтапное отвыкание» от кортикостероидов после острого приступа астмы представляется небезоснованным. У больных, которые получают стероиды лишь в редких случаях, резкое прекращение введения этих препаратов по-

сле купирования острого приступа ускоряет нормализацию функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

У небольшого числа детей с тяжелой формой астмы, несмотря на лечение самыми лучшими противоаллергическими препаратами, сохраняются тяжелый кашель и одышка, которые существенно ограничивают физическую активность ребенка и вынуждают его пропускать занятия в школе. Введение таким детям кортикостероидов через день зачастую значительно снижает выраженность симптомов и позволяет вести нормальный образ жизни, но не вызывает побочных эффектов. При наличии показаний к лечению кортикостероидами через день (хроническая инвалидизация или частые и тяжелые приступы астматического состояния) сначала проводят интенсивный ежедневный курс терапии в течение 5—7 дней, после чего переходят на введение стероидов через день, используя препараты с коротким действием (преднизолон, преднизон или метилпреднизолон). Так, 12-летнему ребенку в случае обострения астмы следует в течение 5 дней ввести соответственно 60, 40, 30, 20 и 10 мг преднизона, а затем перейти на введение препарата через день (по 20 мг однократно в 7—8 ч утра каждые 48 ч). При положительном эффекте такой схемы лечения дозу преднизона следует снижать на 5 мг каждые 10—14 дней, вплоть до достижения той минимальной дозы, которая обеспечивает удовлетворительный контроль симптомов заболевания; обычно такая доза составляет 5—10 мг через день. Следует продолжать терапию теофиллином или кромолином натрия, так как она позволяет снизить необходимую дозу стероидных препаратов. Введение через день низких доз кортикостероидов сопровождается минимальными побочными эффектами. Такая терапия показана при наличии заболевания, угрожающего жизни и способного вызвать хроническую инвалидизацию. Вместе с тем стероидная терапия не должна заменять комплексного лечения астмы.

Альтернативой приему пероральных кортикостероидов через день может служить использование ингаляционных кортикостероидов, таких, как беклометазона дипропионат. Беклометазон активно всасывается с поверхности слизистых оболочек, но быстро инактивируется в печени с образованием метаболитов, не обладающих глюкокортикоидной активностью. Благодаря этому при введении ребенку менее 420 мкг в сутки (обычная доза 2 ингаляции или 84 мкг по 4 раза в день) системные проявления кортикостероидов выражены в минимальной степени. В отдельных случаях может возникнуть орофарингеальный кандидоз. Полоскание полости рта после ингаляции аэрозоля снижает частоту этого осложнения. Для эффективного применения ингаляционных стероидных препаратов требуется определенное сотрудничество со стороны больного; ребенок моложе 6—7 лет зачастую этого сделать не может. Исследования, проводившиеся на взрослых в течение 7 лет, не выявили признаков атрофии

эпителиа и истончения подлежащей соединительной ткани, связанных с применением ингаляционных препаратов кортикостероидов, однако возможные отдаленные побочные действия таких препаратов на глотку и воздухоносные пути еще не установлены.

Проблемы эмоциональной напряженности, связанной с астмой у детей, лучше всего решать в ходе неторопливого обсуждения с родителями трудностей, с которыми сталкивается ребенок. Следует избегать излишней драматизации заболевания ребенка, необходимо также попытаться выявить те области взаимоотношений родителей и ребенка, которые чреваты конфликтами. Попытки разрешить эмоциональные проблемы не следует подменять использованием транквилизаторов или седативных препаратов. По мере купирования симптомов астмы эмоциональный климат в семье обычно улучшается.

Список литературы

- Blair H. Natural history of childhood asthma. — Arch. Dis. Child., 1977, 52, 613.
- Boushey H. A., Hiltzman M. J., Shelan J. R. et al. State of the art. Bronchial hyperreactivity. — Am. Rev. Respir. Dis., 1980, 121, 389.
- Editorial. Airways reactivity and asthma: significance and treatment. — J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, 21.
- Editorial. Bronchial asthma—what are those inflammatory cells doing there anyway?—Allergy Clin. Immunol., 1985, 75, 239.
- Ellis E. F. Asthma in childhood. — J. Allergy Clin. Immunol., 1983, 72, 526.
- Ellis E. F., Middleton E., Jr. Asthma in childhood. — In: Current Therapy in Allergy and Immunology, 1983—84/Eds. L. M. Lichtenstein, A. S. Fauci. St. Louis: CV Mosby Co., 1983.
- Friedman R., Ackerman M., Wald E. et al. Asthma and bacterial sinusitis in children. — J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, 185.
- Furukawa C. T., Shapiro G. G., Bierman C. W., Pierson W. A double-blind study comparing the effectiveness of cromolyn sodium, a sustained-release theophylline in childhood asthma. — Pediatrics, 1984, 74, 453.
- Gurwitz D., Mindorff C., Levison H. Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history of bronchiolitis. — J. Pediatr., 1981, 98, 551.
- Hopp R. J., Bewtra A. K., Nair N. M., Townley R. G. Specificity and sensitivity of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. — J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, 154.
- Isles A. F., Newth C. J. L. Pharmacokinetics of a sustained-release theophylline preparation in infants and pre-school children with asthma. — J. Allergy Clin. Immunol., 1985, 75, 377.
- Lewis C. E., Rachelefsky G., Lewis M. A. et al. A randomized trial of A. C. T. (Asthma Care Training) for kids. — Pediatrics, 1984, 74, 478.
- Marion R. J., Creer T. L., Reynolds R. V. C. Direct and indirect costs associated with the management of childhood asthma. — Ann. Allergy, 1985, 54, 31.
- McIntosh K., Ellis E. F., Hoffman L. S. et al. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. — J. Pediatr., 1973, 82, 578.
- Norrish M., Tooley M., Godfrey S. Clinical, physiological and psychological study of asthmatic children attending a hospital clinic. — Arch. Dis. Child., 1977, 52, 913.
- Oseid S., Edwards A. M. (eds.) The Asthmatic Child in Play and Sport. London: Pitman, 1983.
- Weinberger M., Hendeges L., Ahrens R. Clinical pharmacology of drugs used for asthma. — Pediatr. Clin. North Am., 1981, 28, 47.

Welss S. T., Tager I. B., Speizer F. E., Rosner B. Persistent wheeze. Its relation to respiratory illness, cigarette smoking and level of pulmonary function in a population sample of children. — *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1980, 122, 697/

14.33 АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ (ИНФАНТИЛЬНАЯ, ИЛИ АТОПИЧЕСКАЯ, ЭКЗЕМА)

Атопический дерматит — воспалительное заболевание кожи, проявляющееся эритемой, отеком, сильным зудом, экссудацией, корочками и шелушением. В острой стадии заболевания отмечается образование везикул в эпидермисе (спонгиоз). Склонность к атопическому дерматиту, по-видимому, детерминирована генетически. У детей раннего возраста, страдающих атопическим дерматитом, впоследствии обычно развивается аллергический ринит или бронхиальная астма.

Примерно у 80% больных атопическим дерматитом концентрация IgE в сыворотке повышена в 5—10 раз по сравнению с нормой. Окончательно не установлено, связан ли уровень IgE с тяжестью симптомов и с распространенностью дерматита. Известно, однако, что уровень IgE весьма колеблется в зависимости от стадии заболевания и что он нормализуется на фоне клинической ремиссии, длящейся несколько лет. До сих пор нет достаточно убедительных объяснений причин повышения уровня IgE. Никким образом нельзя считать установленным, что атопический дерматит является аллергическим процессом, первично опосредованным IgE; действительно, очень часто не удается доказать роль аллергенов (пищевых или ингаляционных) в патогенезе экземы. Кроме того, вопрос о связи атопического дерматита с аллергическими и иммунологическими процессами стал еще более запутанным после того, как появились сообщения о том, что уровень IgE не повышен у тех больных, у которых в семейном анамнезе нет ринита и астмы и которые не страдают этими болезнями.

Типичным кожным проявлением взаимодействия IgE-антител с антигеном является элемент крапивницы (волдырь) в отличие от эритематозных папул, наблюдаемых при атопическом дерматите. У больных с атопическим дерматитом часто обнаруживаются IgE-антитела к ингаляционным или пищевым аллергенам, однако при внутрикожном введении предполагаемого аллергена обычно не возникают элементы, характерные для атопического дерматита. Поражения кожи, характерные для атопического дерматита, могут встречаться у лиц с агаммаглобулинемией, сцепленной с X-хромосомой, которые практически не имеют IgE.

Повышение уровня IgE при атопическом дерматите может быть связано с нарушением функции Т-клеток, в особенности Т-клеток, супрессирующих выработку IgE. Свидетельствами снижения клеточного иммунитета у некоторых больных с атопическим дерматитом являются: 1) отсутствие реакции гиперчувствительности замедленного типа при внутрикожных тестах с не-

которыми антигенами; 2) неспособность к сенсибилизации при использовании мощных контактных сенсибилизаторов, например динитрохлорбензола (ДНХБ); 3) сниженный пролиферативный ответ лимфоцитов на такие митогены, как фитогемагглютинин (ФГА); и 4) снижение количества Т-лимфоцитов в периферической крови (по данным метода розеткообразования с эритроцитами барана).

Гиперреактивная кожа больных atopическим дерматитом по иному реагирует на различные физические и фармакологические стимулы, чем кожа здоровых лиц. Например, при легком механическом воздействии на коже больных atopическим дерматитом через минуту возникает белая линия, окруженная бледной зоной. Этот феномен («белый дермографизм») не наблюдается на коже здоровых лиц. В пораженной коже изменена скорость охлаждения и нагревания в ответ на колебания температуры среды, особенно в области складок. Отмечается парадоксальная реакция на введение разнообразных фармакологических средств, таких, как гистамин, ацетилхолин («феномен замедленного побледнения») и эфир никотиновой кислоты. Тот факт, что у больных atopическим дерматитом снижен ответ лимфоцитов и гранулоцитов на адренергические стимулы, свидетельствует о том, что в основе поражения кожи лежат нарушения вегетативной нервной системы. Аналогом измененной реактивности кожи при atopическом дерматите служит повышенная реактивность воздухоносных путей, наблюдаемая при бронхиальной астме; такая гиперреактивность, по-видимому, характерна для обоих этих заболеваний и не зависит от иммунологических факторов.

Клинические проявления. При типичном течении atopического дерматита можно различить 3 стадии, каждой из которой присущи характерные черты. Болезнь чаще всего начинается в грудном возрасте, обычно в первые 2—3 мес жизни. В некоторых случаях она начинается в 2—3-летнем возрасте. Самыми ранними проявлениями atopического дерматита у грудных детей являются эритематозные мокнущие пятна на щеках, которые затем распространяются на все лицо, шею, запястья, кисти и разгибательные поверхности конечностей.

Сгибательные поверхности обычно поражаются в более позднем возрасте, но иногда дерматит захватывает подкожную область и локтевой сгиб у детей раннего возраста.

Заболевание характеризуется сильным зудом; больной ребенок непрерывно трется лицом о постельное белье или о края кровати. Такое травмирование кожи быстро приводит к возникновению ссадин и последующему образованию корочек; часто возникают вторичные инфекции, которые могут быть весьма обширными.

Возникновение дерматита часто совпадает с введением в пищу ребенка некоторых пищевых продуктов, в частности коровьего молока, изделий из пшеничной муки или яиц. В большинстве случаев, однако, не удается убедительно доказать первичную

роль реакиновой чувствительности в патогенезе кожных поражений; у исследователей нет единого мнения относительно значения пищевой аллергии в возникновении и течении атопического дерматита. Вместе с тем недавно проведенные наблюдения над группой детей с атопическим дерматитом и высокими уровнями IgE показали, что 54% детей ответили кожными изменениями на пищевую провокацию. Есть бесспорные подтверждения реакиновой сенсibilизации у детей с клиникой крапивницы, колик и эритематозного отека кожи после приема аллергенного пищевого продукта. Эритема сопровождается сильным зудом, что приводит к расчесам и затем к изменениям кожи, характерным для экземы. Ведущая роль расчесов в возникновении типичных кожных поражений была продемонстрирована следующим образом: на одну из конечностей ребенка наложили хирургическую повязку, и поражения, типичные для атопического дерматоза, возникали только на незащищенной конечности.

Для атопического дерматита характерна ремиссия в 3—5-летнем возрасте. В большинстве случаев симптомы болезни стихают к 5-летнему возрасту; в отдельных случаях легкие или умеренные проявления экземы могут сохраняться в области локтевых сгибов, в подколенных ямках, на запястьях, за ушами, а также на лице и шее. У детей более старшего возраста элементы часто локализируются в области локтевых сгибов и подколенных ямок; при этом поражения могут сохраняться и на разгибательных поверхностях конечностей. С возрастом отмечается тенденция к подсыханию и утолщению кожи в участках поражения, особенно в локтевых сгибах, подколенных ямках, на шее, лбу, веках, запястьях, на тыльных поверхностях кистей и стоп. Лицо приобретает белесый оттенок (из-за повышенной проницаемости и расширения капилляров, что приводит к отеку и побледнению окружающих тканей), иногда это называют «маской атопического дерматита». Ярко проявляются такие изменения, как гиперпигментация кожи, шелушение и лихенизация (т. е. особый вид папулезного утолщения кожи, характеризующийся усилением нормального рисунка кожи). Проявления заболевания обычно исчезают на 4—5-м десятилетии жизни.

Диагноз. При сильном зуде и наличии характерных поражений кожи диагностика атопического дерматита обычно не вызывает затруднений. Наличие в семейном анамнезе бронхиальной астмы, сенной лихорадки или аллергического дерматита, обнаружение повышенного уровня IgE в сыворотке и выявление реакиновых антител к различным пищевым продуктам или ингаляционным веществам, эозинофилия, белый дермографизм — все это свидетельствует в пользу аллергического дерматита. У некоторых больных наблюдаются усиление линий или морщин в области нижнего края нижних век (так называемая атопическая складка, линия Дени или складка Моргана), а также повышенная исчерченность кожи ладоней. Наблюдается тенденция к лихенизации кожи в ответ на хроническое раздражение и тре-

ние, чего не бывает у здоровых лиц. Типичными проявлениями заболевания являются также генерализованная сухость кожи даже в непораженных участках и выпадение волос в латеральных участках век, вызванное, как считается, хроническим расчесыванием.

Дифференциальный диагноз. Для атопического дерматита неспецифичны экзематозная реакция кожи, характеризующаяся эритемой, отеком, экссудацией, образованием корочек и шелушением. У младенцев и детей старшего возраста атопический дерматит необходимо дифференцировать с себорейным дерматитом, чесоткой, первичным дерматитом, обусловленным местным раздражением кожи, аллергическим контактным дерматитом, инфекционным экзематозным дерматитом, ихтиозом, фенилкетонурией, энтеропатическим акродерматитом, гистиоцитозом X, а также с двумя первичными иммунодефицитами — синдромом Вискотта — Олдрича и агаммаглобулинемией, сцепленной с X-хромосомой.

Себорейный дерматит обычно начинается в области волосистой части головы, часто в виде «молочного струпа», и затем распространяется на ушные раковины и близлежащие участки кожи, боковые поверхности носа, веки и брови. Он проявляется салными коричневыми корочками, которые можно легко отличить от эритематозных мокнущих корочек, характерных для атопического дерматита у детей грудного и раннего возраста. Вместе с тем в первые месяцы жизни иногда трудно провести четкую грань между себореей и атопическим дерматитом, особенно в тех случаях, когда поражения локализуются на лице. Себорея в младенческом возрасте, как правило, менее продолжительна и гораздо лучше поддается лечению, чем атопическая экзема. Уместно отметить, однако, что применение некоторыми дерматологами такого термина, как «себорейная экзема», отражает трудности дифференцирования этих двух состояний. У детей грудного возраста атопический дерматит можно спутать с чесоткой. Различить эти два заболевания помогает локализация поражений. Атопический дерматит чаще всего начинается на щеках и не поражает кожу ладоней и подошвенных поверхностей стоп, тогда как чесотка часто начинается в виде больших папул на коже верхней части спины и везикул на ладонях и подошвах. В соскобах везикул могут быть обнаружены чесоточные клещи и их яйца.

Первичный дерматит, обусловленный местным раздражением, — неаллергическая реакция, вызванная разнообразными раздражающими веществами, у детей грудного возраста наиболее часто наблюдается в участках кожи, соприкасающихся с мокрыми пеленками. Характерная локализация, а также быстрый положительный эффект соответствующего ухода подтверждают правильный диагноз.

Кожные поражения при аллергическом контактном дерматите, как правило, ограничиваются участками

кожи, непосредственно контактирующими с соответствующим аллергеном, и обычно не затрагивают области складок. В отдельных случаях контактный дерматит может наслаиваться на atopический дерматит при сенсibilизации к химическим веществам, используемым для лечения последнего, таким, как неомидин, парааминобензойная кислота (входящая в состав многих мазей), или йодхлоргидроксидин.

Инфекционный экзематозный дерматит наиболее часто возникает в результате истечения гноя из слухового прохода или другого очага инфекции. Типичная локализация поражений кожи, а также быстрый эффект лечения свидетельствуют в пользу соответствующего диагноза.

Сухость кожи, наблюдаемая при обыкновенном и хтиозе, может быть ошибочно принята за проявление atopического дерматита, однако при ихтиозе обычно корочки крупнее, чем при atopическом дерматите, а зуд, если он вообще имеется, носит умеренный характер. Оба эти заболевания могут протекать одновременно у одного и того же больного. У детей грудного, а также более старшего возраста с нелеченой фенилкетонурией развивается экзематозный дерматит, который часто принимают за atopическую экзему. При употреблении пищи с низким содержанием фенилаланина фенилкетонурическая сыпь исчезает.

Гистиоцитоз X (болезнь Леттерера — Сиве) и энтеропатический акродерматит — тяжелые системные заболевания раннего возраста, для которых характерна задержка роста и развития. Помимо экзематозных высыпаний, для гистиоцитоза X характерны геморрагические элементы на коже. Для акродерматита характерно поражение кожи вокруг естественных отверстий (рот, ноздри, отверстия мочевого тракта и анус) (раздел 24.12).

У больных с синдромом Вискотта — Олдрича и агаммаглобулинемией, сцепленной с X-хромосомой, может быть экзема, не отличимая от atopического дерматита.

Осложнения. У детей раннего, а также более старшего возраста часто возникает вторичное инфицирование кожных элементов atopического дерматита, вызванное бактериальными или вирусными агентами. Из инфицированных поражений наиболее часто выделяют такие микроорганизмы, как стафилококки и β -гемолитические стрептококки. Большое беспокойство больным аллергическим дерматитом доставляет простой герпес. Дети с экземой не должны контактировать со взрослыми, больными простым герпесом («лихорадкой»). При рутинной вакцинации против оспы большие неприятности могут доставлять реакции на вакцину. У некоторых детей с atopическим дерматитом может возникать кератоконус, очевидно, вследствие хронического расчесывания век. Катаракта наблюдается у 5—10% взрослых больных тяжелым atopическим дерматитом, но редко возникает у детей.

Лечение. Для эффективного лечения атопического дерматита необходимо прежде всего прекратить воздействие факторов окружающей среды, провоцирующих возникновение замкнутого цикла зуд — расчесывание — зуд и способствующих прогрессированию заболевания. Следует стремиться оградить больного от воздействия пищевых, инъекируемых, контактных и атмосферных факторов, которые способны провоцировать зуд и расчесывание. Необходимо также избегать резких колебаний температуры и относительной влажности. Оптимальным для большинства больных является теплый умеренно влажный климат. Повышенное потоотделение усиливает зуд и приводит к обострению болезни. Солнечные и морские ванны оказывают благотворный эффект на кожу многих больных.

Рекомендуется использовать одежду из тонковолокнистого хлопка; не следует носить шерстяную одежду. Больным детям нельзя играть на шерстяных коврах.

Кроме того, при атопическом дерматите, характеризующемся сухостью кожи, рекомендуется максимально избегать использования мыла и моющих средств, которые обезжиривают кожу. Больных детей следует купать как можно реже. Банные масла и другие кремы для кожи применяют с целью удержания воды в коже; банное масло следует добавлять в воду после пребывания больного в ванне по меньшей мере в течение 20 мин. В этом случае банное масло удерживает влагу в уже гидратированной коже; если масло наносят на кожу до ванны, то возникает обратный эффект, т. е. масло преграждает доступ воды в кожу. Этот же принцип следует соблюдать и при использовании кремов и лосьонов. Их необходимо наносить на влажную кожу после ванны. Если прием ванны ухудшает состояние больного, можно использовать неподсушивающие моющие средства.

В тех случаях, когда усиление зуда связано с приемом того или иного пищевого продукта, его необходимо исключить из рациона. Вместе с тем произвольное исключение большого числа пищевых продуктов из рациона грудных детей, страдающих атопическим дерматитом, без четких доказательств причастности этих продуктов к проявлениям болезни иррационально и может привести к недостаточности питания. Столь же осторожно следует подходить к оценке роли ингаляционных факторов в поддержании активности болезни.

Основой лечения больных атопическим дерматитом является местная терапия. В периоды обострения применяют влажные обертывания (например, с раствором Бурова 1 : 20), обладающие противозудным и противовоспалительным действием. В промежутках между влажными обертываниями местно можно применять лосьоны и кремы, содержащие кортикостероиды. Положительной стороной постоянных влажных обертываний является иммобилизация пораженных частей тела и защита их от расчесывания. Если не удастся предотвратить расчесывание, то добиться успеха в лечении заболевания практически невозможно.

но, особенно у детей грудного и раннего возраста. Ногти ребенка должны быть коротко острижены; иногда необходимо применять локтевые ограничители, препятствующие расчесыванию лица во сне. Лекарственные препараты малоэффективны в борьбе с зудом. Наибольшим эффектом в этом отношении обладают лекарства с седативной и антигистаминной активностью, такие, как дифенгидрамин, гидроксизин и прометазин. Некоторым больным хорошо помогает аспирин.

При присоединении инфекции показано систематическое применение антибиотиков. Антибиотики, входящие в состав местных препаратов, не только обладают слабым терапевтическим действием, но и могут вызвать сенсibilизацию больного; это особенно характерно для неомидина. При внезапном обострении экземы после применения местных препаратов следует подумать о присоединении к атопическому дерматиту контактной сенсibilизации. Контактную сенсibilизацию могут вызвать производные парааминобензойной кислоты, соединения, содержащие ртуть, и ланолин.

После стихания острой фазы хороший эффект дают применяемые местно кремы и мази с кортикостероидами. Высокая стоимость этих препаратов может ограничивать их применение. Частые и интенсивные втирания небольших количеств стероидных препаратов оказывают более выраженный эффект, чем редкие втирания больших количеств. Чрескожная абсорбция кортикостероидов обычно не вызывает системных эффектов. Длительное применение местных препаратов, содержащих стероиды, у некоторых больных вызывает усиленный рост волос и атрофию кожи. Наиболее активные местные стероидные препараты не следует применять для обработки кожи лица.

При лечении атопического дерматита у детей грудного и раннего возраста не следует назначать кортикостероидные препараты внутрь и парентерально. Такой способ дает хороший непосредственный эффект, однако после прекращения введения препарата почти во всех случаях возникает тяжелое обострение. Эффективен прием стероидов через день для лечения атопического дерматита.

Местные препараты, содержащие кортикостероиды, в значительной степени вытеснили препараты на основе дегтя и смол. Деготь оставляет следы на коже и одежде, в связи с чем больные неохотно его используют. Однако более новые препараты, такие, как эстаргель и псоригель, более эффективны и приемлемы с косметической точки зрения. Длительное лечение смолами обходится гораздо дешевле, чем лечение кортикостероидами. Смолы обладают фотосенсibilизирующим эффектом и поэтому у некоторых больных они вызывают стерильный пустулезный фолликулит.

Прогноз. Активность болезни можно сдерживать на приемлемом уровне посредством адекватного контроля за факторами, провоцирующими зуд, проведения местного лечения и чуткого

отношения к родителям ребенка, болезнь которого не может быть излечена в короткий срок.

Список литературы

- Atherton D. J.* The role of food in atopic eczema. — *Clin. Exp. Dermatol.*, 1983, 8, 227.
- Ferguson A. C., Salinas F. A.* Elevated IgE immune complexes in children with atopic eczema. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 678.
- Rasmussen J. E.* Recent developments in the management of patients with atopic dermatitis. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 771.
- Sampson H. A.* Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 71, 473.
- Sampson H. A., Albergo R.* Comparison of results in skin tests, RAST and double-blind placebo-controlled food challenge in atopic dermatitis. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 26.
- Sampson H. A., Jolie P. L.* Increased plasma histamine concentration after food challenges in children with atopic dermatitis. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 372.

14.34 КРАПИВНИЦА

Клинические проявления. Крапивница — распространенное заболевание кожи, характеризующееся появлением обычно четко отграниченных, но иногда сливных, локализованных или генерализованных эритематозных приподнятых над уровнем кожи элементов (волдыри) различного размера. В одних случаях элементы сильно зудят, в других зуд выражен слабо или вообще отсутствует. Отдельные элементы крапивницы обычно исчезают в течение 48 ч, однако одновременно с этим могут появляться новые единичные или множественные элементы. Если крапивница персистирует более 6—8 нед, то ее условно называют хронической. С физиологической точки зрения появление уртикарных элементов объясняют отеком верхних слоев кожи, связанным с расширением и повышенной проницаемостью капилляров.

При ангионевротическом отеке в процесс вовлекаются более глубокие слои кожи или подслизистой оболочки, а также подкожные и другие ткани; нередко отек захватывает верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. Часто трудно провести четкую границу между крапивницей и ангионевротическим отеком; различие между ними, по-видимому, заключается только в глубине поражения ткани.

Частота случаев. Примерно у 20% людей в тот или иной момент жизни возникает крапивница. Она несколько чаще встречается среди женщин.

Патогенез. Основной нецитотоксический механизм возникновения крапивницы и ангионевротического отека заключается во взаимодействии антигена с IgE-антителами, фиксированными на тучных клетках или базофилах. Выделение гистамина из этих клеток приводит к расширению и повышению проницаемости сосудов, что приводит к возникновению типичных волдырей. Лейкотриены также могут способствовать возникновению отека,

характерного для реакции, опосредованной IgE. Кроме того, в возникновении уртикарных элементов может участвовать система комплемента. Два продукта расщепления компонентов комплемента, C3a и C5a, действуют как анафилатоксины и вызывают выброс гистамина из тучных клеток и базофилов непосредственно воздействуя на поверхность клеток (независимо от антител). C3a и C5a могут генерироваться при активации как классического, так и альтернативного пути комплемента. Третий медиаторный путь включает в себя кининовую систему плазмы, в свою очередь входящую в систему свертывания крови. Брадикинин повышает проницаемость сосудов не менее активно, чем гистамин. Различные иммунологические реакции, не опосредованные IgE, а также всевозможные неиммунологические явления, способные активировать систему комплемента, а также кининовую систему, могут приводить к возникновению крапивницы и ангионевротического отека.

Этиология. Клиническая классификация крапивницы приведена ниже.

Типы крапивницы

Вызванные веществами, поступающими в организм с пищей (в некоторых случаях действует IgE-зависимый механизм)

Пищевые продукты, особенно рыба, моллюски, орехи; пищевые добавки

Лекарственные средства

Вызванные контактным способом (в некоторых случаях действует IgE-зависимый механизм)

Растительные вещества (например, из крапивы двудомной)

Лекарственные препараты, наносимые на кожу

Слюна животных

Вызванные веществами, поступающими в организм с инъекциями (в некоторых случаях действует IgE-зависимый механизм)

Лекарственные средства (в особенности пенициллин), донорская кровь, лечебные антисыворотки, яд насекомых, аллергенные экстракты

Вызванные веществами, попадающими в организм через дыхательные пути (IgE-зависимый механизм)

Пыльца, перхоть и ? плесень

Вызванные инфекционными агентами (механизм неизвестен)

Паразиты

Вирусы (например, гепатита, инфекционного мононуклеоза)

? Бактерии

? Грибы

Вызванные физическими факторами (механизм в большинстве случаев неизвестен)

Холодовая крапивница

Крапивница от давления на кожу

Солнечная крапивница

Аквагенная крапивница

Дермографизм

Вибрационный ангионевротический отек

Холинергическая крапивница (самостоятельная нозологическая форма)

Связанные с системными заболеваниями (механизм в большинстве случаев неизвестен)

Коллагенные заболевания

Кожный васкулит

Заболевания, подобные сывороточной болезни

Злокачественные новообразования

Гипертиреоз

Пигментная крапивница (системный мастоцитоз)

Связанные с генетическими нарушениями (различные механизмы)

Семейная холодовая крапивница

Наследственная форма ангионевротического отека

Амилоидоз в сочетании с глухотой и крапивницей

Недостаточность ингибитора С3b

Хроническая крапивница и ангионевротический отек (механизм неизвестен)

Психогенная крапивница (вопрос о том, является ли она самостоятельной нозологической формой, остается открытым)

Дифференциальный диагноз. За немногими исключениями невозможно установить или исключить диагноз крапивницы и ангионевротического отека с помощью лабораторных методов. Кожные аллергические тесты обычно мало что дают в этом отношении. При отсутствии оснований считать этиологическим фактором пищевую аллергию элиминационные диеты обычно оказываются малоэффективными. Диагноз основывается на клинических данных, врач должен быть знаком с существованием разнообразных типов крапивницы. Тщательный сбор анамнеза обычно позволяет установить тип крапивницы. За исключением тех случаев, когда имеется явная связь с реакциями, опосредованными IgE, обычно трудно точно указать «причину» острой крапивницы; при хронической крапивнице точно установить причину удается менее чем в 5—10% случаев.

Некоторые типы крапивницы заслуживают особого упоминания. Папулезная крапивница обычно встречается у маленьких детей, как правило на конечностях, а также других открытых частях тела, доступных для укусов насекомых. Холинергическая крапивница обычно представлена волдырями диаметром 1—2 мм, окруженными большими зонами эритемы; подобные элементы часто локализируются в области шеи. Холинергическая крапивница возникает после физической нагрузки, горячего душа, а в некоторых случаях — при эмоциональном напряжении. Больные, по-видимому, обладают повышенной чувствительностью к холинергическим медиаторам, что может быть продемонстрировано путем внутрикожного введения 0,01 мг метахолина в 0,1 мл физиологического раствора: в месте инъекции возникает локализованный волдырь, окруженный более маленькими элементами-сателлитами. Вирусные инфекции, вероятно, значительно чаще вызывают крапивницу, чем это принято считать. Она возникает, в частности, при гепатите, особенно в продромальной его стадии, а также при инфекционном мононуклеозе. Вирусные инфекции, кроме того, могут приводить к возникновению многоформной эритемы, своеобразного симптомокомплекса крапивницы и ангионевротического отека, для которого типичны элементы в виде радужки или мишеней и поражение слизистых оболочек. У некоторых больных типичные волдыри могут спонтанно трансформироваться в элементы, характерные для многоформной эритемы. Это может быть признаком лекарственной аллергии.

Пигментная крапивница обычно возникает у детей раннего возраста и имеет типичную картину. Системный мастоцитоз — тяжелая форма пигментной крапивницы, при которой тучные клетки инфильтрируют кости, печень, селезенку и лимфатические узлы. У взрослых и в меньшей степени у детей крапивница может наблюдаться при злокачественных новообразованиях, а также при сосудистых и коллагеновых заболеваниях.

Наиболее частой формой, возникающей в результате воздействия физических факторов, является холодовая крапивница. Появление элементов крапивницы может сопровождаться зудом, иногда больные отмечают болезненность или жжение при воздействии холода; эти элементы локализуются на открытых частях тела. Они возникают не только в холодную погоду, но и при местном воздействии холода (например, прикосновение к холодному стеклу вызывает появление крапивницы на ладонях, при употреблении холодных напитков отекают губы). Охлаждение кожи, связанное с испарением при выходе из воды, также может вызывать крапивницу. Такие больные могут умереть при плавании в холодной воде. Различают две формы холодовой крапивницы: первичную приобретенную форму и семейную форму. Холодовая крапивница иногда наблюдается у взрослых с такими системными проявлениями, как криофибриногемия, криоглобулинемия, гемолитическая анемия, связанная с холодовыми агглютинидами, а также при вторичном сифилисе. В некоторых случаях первичной приобретенной крапивницы удавалось пассивно передать этот феномен с помощью очищенных IgE и IgM из сыворотки больных. Эта форма холодовой крапивницы возникает и исчезает спонтанно; в некоторых случаях развитие этого заболевания совпадает с вирусной инфекцией.

Наследственный ангионевротический отек — потенциально угрожающая жизни болезнь и самая тяжелая из семейных форм ангионевротического отека.

Лечение. В большинстве случаев крапивница является самоизлечивающимся заболеванием и не требует какого-либо лечения помимо мер, направленных на снятие зуда. Лекарствами выбора являются антигистаминные препараты. При наличии показаний их можно вводить каждые 4—6 ч.

В особенно острых ситуациях адреналин в дозе 0,1—0,2 мл быстро снимает зуд. Гидроксизин (0,5 мг/кг каждые 4—6 ч) является препаратом выбора для лечения холинергической и хронической крапивницы. Имеются сообщения об успешном лечении хронической крапивницы комбинацией антигистаминных препаратов H₁- и H₂-типов. В качестве средства профилактики холодовой крапивницы особенно эффективен дипрогептадин (2—4 мг каждые 8—12 ч). Единственное эффективное средство лечения солнечной крапивницы — пребывание в затемненных местах. Эффективность кортикостероидов при хронической крапивнице весьма вариабельна; дозы, необходимые для устранения

уртикальных элементов, зачастую столь велики, что приводят к возникновению серьезных побочных эффектов. Попытки подобрать соответствующую диету обычно не приводят к положительному результату в случае хронической крапивницы; тем не менее в течение 1—2 нед можно попробовать употреблять лишь пищевые продукты с низким аллергенным потенциалом и полностью исключить все пищевые красители и добавки.

Список литературы

- Jorizzo J. L., Smith E. D.* The physical urticarias: An update and review. — Arch. Dermatol., 1982, 118, 194.
- Juhlin L.* Recurrent urticaria: Clinical investigation of 330 patients. — Br. J. Dermatol., 1981, 104, 369.
- Kaplan A. P.* The pathogenic basis of urticaria and angioedema: Recent advances. — Am. J. Med., 1981, 70, 755.
- Mathews K.* Management of urticaria and angioedema. — J. Allergy Clin. Immunol., 1980, 66, 347.
- Twarog F. J.* Urticaria in childhood: Pathogenesis and management. — Pediatr. Clin. North Am., 1983, 30, 887.
- Wanderer A. A., St. Pierre J.-P., Ellis E. F.* Primary acquired cold urticaria: Double-blind study of treatment with cyproheptadine, chlorpheniramine, and placebo. — Arch. Dermatol., 1977, 113, 1375.

14.35 АНАФИЛАКСИЯ

Определение. Под термином «анафилаксия» понимают остро возникающие, угрожающие жизни реакции, которые чаще всего, хотя и не всегда, обусловлены иммунологическими причинами. Многие анафилактические реакции являются результатом взаимодействия IgE-антител с чужеродными веществами, наиболее часто — с лекарственными препаратами. Анафилактические реакции редко встречаются у детей. Чаще всего они возникают при введении пенициллина и при укусах перепончатокрылых насекомых. У лиц с предрасположенностью к атопическим реакциям частота анафилаксии повышена. Примерно 1 из 7,5 млн инъекций пенициллина и 1 из 8,6 млн инъекций рентгеноконтрастных препаратов вызывают смертельные анафилактические реакции.

Этиология. При соответствующих обстоятельствах практически любое чужеродное вещество может вызвать анафилактическую реакцию. Анафилактические реакции способны вызывать лекарственные препараты, сыворотки, экстракты пыльцы, яды насекомых, пищевые продукты, рентгеноконтрастные вещества и гормоны. Повторные идиопатические анафилактические реакции и анафилаксия на физическую нагрузку, признанные формы патологии у взрослых, редко встречаются у детей.

Патогенез. У больного с развившейся IgE-опосредованной анафилактической чувствительностью к данному антигену последующее введение пусть даже минимальных его количеств может вызвать взрывную реакцию антиген — антитело и массивный выброс химических медиаторов, таких как гистамин.

Воздействие этих медиаторов на разнообразные тканевые рецепторы, рассеянные по всему организму, приводит к возникновению наблюдаемых симптомов. У человека в патогенезе анафилаксии главную роль играет гистамин, однако не следует забывать и о других вазоактивных веществах (кинины, фактор, активирующий тромбоциты, метаболиты арахидоновой кислоты). В ряде работ отмечено снижение уровней факторов V и VIII, что позволяет предполагать потребление факторов свертывания крови в результате внутрисосудистого свертывания. У нескольких больных, обследованных во время тяжелых приступов системных анафилактических реакций, отмечено снижение уровней высокомолекулярных кининогенов, C3 и C4. В тех случаях, когда не удается выявить иммунологические механизмы анафилаксии (т. е. при анафилактоидных реакциях) принято считать, что выброс медиаторов является следствием прямого воздействия этиологических факторов на базофилы и тучные клетки или же результатом активации альтернативного пути комплемента, что сопровождается образованием анафилатоксинов.

Клинические проявления. Анафилактические реакции носят взрывной характер, в особенности при парентеральном введении антигена. Больные, пережившие подобные эпизоды, описывают свое состояние как «ощущение надвигающейся смерти». Чем быстрее возникают симптомы после введения в организм чужеродного материала, тем тяжелее протекает реакция. Часто первым симптомом является ощущение покалывания вокруг рта или в области лица, после чего возникает чувство жара, затруднение глотания, сдавливание в горле или груди. У больного развивается гиперемия лица; затем появляются уртикарная сыпь и ангионевротический отек, осиплость, инспираторный стрidor, дисфагия, заложенность носовых ходов, зуд в глазах, чиханье и свистящее дыхание. Кроме того, могут отмечаться спастические боли в животе, диарея, а также сокращение матки и других гладкомышечных органов. Больной может потерять сознание, при обследовании отмечаются гипотония, приглушенные сердечные тоны, брадикардия и в некоторых случаях аритмия. Вслед за этим могут последовать остановка сердца и смерть больного. В большинстве случаев смерть наступает в результате острой обструкции верхних дыхательных путей, хотя отмечены случаи, когда глубокий циркуляторный коллапс развивался без явлений обструкции верхних дыхательных путей.

Лечение. Успех лечения анафилактической реакции в значительной мере зависит от предвидения возможности ее возникновения и степени готовности к проведению соответствующих мероприятий. Особенно это касается врачей, применяющих экстракты аллергенов с целью гипосенсибилизации. Если, например, генерализованная реакция возникает при введении экстракта пыльцы в верхнюю конечность, необходимо немедленно ввести 0,2—0,3 мл водного раствора адреналина (1 : 1000) подкожно в другую руку больного и одновременно наложить жгут выше

места инъекции экстракта. Если аллергенный материал был введен подкожно, в место инъекции аллергена с целью замедления всасывания можно дополнительно ввести адреналин; если же экстракт аллергена был введен внутримышечно, то водный раствор адреналина не следует вводить в зону инъекции аллергена, поскольку адреналин сужает сосуды подкожной клетчатки, но расширяет сосуды скелетной мускулатуры. В случае появления одышки и свистящего дыхания необходимо немедленно начать внутривенное введение эуфиллина и других препаратов (главным образом адреналина), а также средств, увеличивающих объем плазмы (в случае гипотонии). Показатели центрального венозного давления являются ценным ориентиром при проведении плазмозамещающей инфузионной терапии. Дополнительную оксигенацию следует проводить с помощью маски, а в случае появления обструкции верхних дыхательных путей (стридор, осиплость голоса) необходимо без промедления провести интубацию трахеи или сделать трахеостомию. Внутривенно следует ввести димедрол (25—50 мг). Кортикостероиды не входят в группу препаратов, которые вводят по экстренным показателям, но могут быть полезны для предупреждения повторного возникновения симптомов в течение 12—24 ч после первоначальной острой реакции. Тяжелые анафилактикоидные реакции на внутривенные введения рентгеноконтрастных материалов у детей отмечаются реже, чем у взрослых (в 1—2% всех процедур). Для больных, которых на основании наличия в анамнезе таких реакций можно отнести к группе повышенного риска, разработана схема введения, направленная на предупреждение повторных реакций. Им перорально дают 3 дозы преднизолона с интервалами в 6 ч (всего 50 мг), причем последнюю дозу за 1 ч до введения рентгеноконтрастных материалов. За 1 ч до выполнения процедуры вводят 50 мг димедрола. Такая схема эффективно предупреждает побочные реакции более чем у 90% больных с повышенным риском анафилаксии.

Частота возникновения лекарственных анафилактических реакций могла бы быть значительно ниже, если бы лекарства применяли строго по показаниям и вводили только перорально (при отсутствии убедительных показаний к их парентеральному введению). Следует подчеркнуть, что при парентеральном введении лекарств легче индуцируется анафилактическая сенсibilизация, а у сенсibilизированных лиц чаще возникают анафилактические реакции. Частоту анафилактических реакций после укусов перепончатокрылых насекомых можно значительно снизить с помощью иммунотерапии.

14.36 СЫВОРОТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ

Сывороточная болезнь представляет собой системное иммунологическое расстройство, развивающееся после введения в организм чужеродного антигенного материала.

Этиология. Впервые эта болезнь была описана в 1905 г. Пирке и Шиком как осложнение после применения антитоксина при лечении больных дифтерией и столбняком. Было показано, что она обусловлена побочной реакцией на введение сывороточных белков тех животных, на которых готовили антитоксин. Лечебные антисыворотки животного происхождения, в частности лошадиные, в ряде случаев применяют и сегодня, однако в наши дни основной причиной сывороточной болезни является лекарственная аллергия, особенно на пенициллин. Описаны случаи сывороточной болезни после применения других лекарственных средств, включая человеческий гамма-глобулин, а также в результате укусов перепончатокрылых насекомых. Для лечения дифтерии и столбняка в настоящее время используют препараты иммуноглобулинов человека, однако для лечения бешенства, укусов змей из семейства ямкоголовых и интоксикации, вызванной клостридиями (ботулизм, газовая гангрена), а также в целях иммунодепрессии при трансплантации органов все еще применяют антитоксины и антилимфоцитарную сыворотку, полученные путем иммунизации лошадей.

Патогенез. Сывороточная болезнь — классический пример «иммунокомплексной» болезни, наблюдаемой у экспериментальных животных. После однократного введения кроликам большой дозы антигена, меченного изотопом, симптомы сывороточной болезни возникают одновременно с появлением антител к этому антигену в то время, когда он еще присутствует в крови. При умеренном избытке антигена образующиеся комплексы антиген — антитело откладываются в мелких кровеносных сосудах и в фильтрующих органах. Отложению комплексов у кролика способствуют IgE-антитела, базофилы, фактор, активирующий тромбоциты, а также выброс вазоактивных аминов, которые повышают проницаемость сосудов; эти иммунные комплексы активируют систему комплемента. Компоненты комплемента, фиксированные на иммунных комплексах, способствуют накоплению в местах их отложения нейтрофилов посредством по крайней мере двух основных процессов: прилипания нейтрофилов к участкам связывания комплемента и хемотаксической активности комплекса C567 и фрагментов C3a и C5a. Высвобождение токсичных веществ из нейтрофилов ведет к поражению тканей. В этой экспериментальной модели заживление очага поражения происходит вслед за элиминацией иммунных комплексов из кровяного русла.

Между экспериментальной моделью на кроликах и сывороточной болезнью у человека существуют не только определенное сходство, но и значительные различия. Например, основным проявлением сывороточной болезни у кролика является гломерулонефрит, тогда как у человека он возникает только при тяжелом течении сывороточной болезни.

На примере сывороточной болезни можно проследить, как разнообразные виды биологической активности отдельных клас-

сов антител к сложному антигену обуславливают различные проявления клинической картины; считается, что крапивница при сывороточной болезни является результатом взаимодействия IgE-антител с белками лошадиной сыворотки, тогда как суставную симптоматику объясняют отложением комплексов антиген — антитело, содержащих IgG и IgM. Предполагается, что как у кроликов, так и у человека высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток, опосредованное IgE-антителами, способствует отложению иммунных комплексов за счет повышения проницаемости сосудов.

Клинические проявления. В типичных случаях симптомы сывороточной болезни возникают через 7—12 дней после введения чужеродного материала. Наиболее частым симптомом является уртикарная сыпь, которая обычно носит генерализованный характер. На руках и ногах может появляться эритематозная зудящая сыпь. Кроме того, отмечаются отек, особенно в области лица и шеи, лихорадка, миалгия, лимфаденопатия, артралгия и/или артрит с поражением большого числа суставов. Наибольшее беспокойство многим больным доставляет зуд, сопровождающий уртикарную сыпь. В месте инъекции чужеродного материала, как правило, отмечаются покраснение и припухлость, причем они обычно возникают за 1—3 дня до возникновения общих симптомов. Если больной уже имел контакт с данным антигеном или у него была аллергическая реакция на этот антиген, то симптомы могут развиваться в течение 1—3 дней после инъекции или же может возникнуть анафилактическая реакция. Болезнь обычно носит самоограниченный характер, выздоровление наступает через 7—10 дней. Кардит и гломерулонефрит возникают редко; к наиболее тяжелым осложнениям сывороточной болезни относятся синдром Гийена — Барре и периферический неврит, в частности, с поражением плечевого сплетения (C5-C6).

Лабораторные данные. Число лейкоцитов и эозинофилов в периферической крови существенно варьирует, тромбоцитопения может быть выраженной. Может иметь место умеренная протеинурия и микрогематурия. Есть сообщения об обнаружении плазматических клеток в периферической крови. СОЭ часто повышена. Титр агглютининов Форссмана к эритроцитам барана обычно повышен. Уровень комплемента в сыворотке (C3 и C4) обычно умеренно снижен, но к 10-му дню болезни может резко снижаться, C3а анафилатоксина повышается. У больных с сывороточной болезнью, вызванной белками лошадиной сыворотки, могут быть обнаружены антитела классов IgG, IgA, IgM и IgE, направленные против различных белков лошадиной сыворотки. Прямое иммунолюминесцентное исследование кожных элементов показывает наличие депозитов IgM, IgA, IgE или C3.

Лечение. Хороший эффект обычно дают аспирин и антигистаминные препараты. В особо тяжелых случаях положительный эффект дают кортикостероиды. Их вводят в высоких дозах, которые быстро снижают по мере улучшения состояния больного.

Профилактика. Лошадиную сыворотку, а также сыворотки других животных следует применять в лечебных целях только в тех случаях, когда не существует альтернативных способов терапии. В тех случаях, когда в распоряжении имеется только лошадиный антитоксин, перед введением сыворотки необходимо провести кожные тесты, причем вначале следует поставить тест уколом с разведением 1 : 10. При отсутствии реакции можно перейти к внутрикожному введению 0,02 мл в разведении 1 : 10 000. Если и в этом случае нет реакции, проводят следующий кожный тест с разведением 1 : 1000. Если снова получают отрицательный результат, проводят окончательный кожный тест с разведением лошадиной сыворотки 1 : 100. Отрицательная реакция на внутрикожное введение наиболее концентрированного раствора позволяет считать, что анафилактическая чувствительность к лошадиной сыворотке у данного больного весьма маловероятна; с помощью кожных тестов невозможно прогнозировать вероятность развития сывороточной болезни с абсолютной точностью.

Иногда лошадиную сыворотку бывает необходимо вводить с лечебной целью больному, имеющему признаки анафилактической чувствительности к ней, о чем свидетельствует наличие реакции в анамнезе или положительный кожный тест. В таких случаях антитоксин может быть успешно применен с помощью метода быстрой десенсибилизации. Некоторые аллергологи перед процедурой десенсибилизации вводят больному адреналин и антигистаминные препараты. Другие считают, что не следует с помощью этих препаратов затушевывать ранние незначительные признаки реакции, которые могут служить своеобразным сигналом, свидетельствующим о том, что десенсибилизацию необходимо проводить более медленно. Процесс десенсибилизации начинают с введения 0,1 мл антитоксина в разведении 1 : 100 000—1 : 10 000, в зависимости от предполагаемой степени чувствительности больного; препарат вводят внутривенно с интервалами в 20 мин. При отсутствии побочных реакций на предыдущие инъекции дозу антитоксина можно удваивать каждые 20 мин. В большинстве случаев полную дозу антитоксина можно ввести за 4—6 ч без каких-либо осложнений. К сожалению, десенсибилизация носит транзиторный характер, и через несколько месяцев больной вновь приобретает анафилактическую чувствительность. Метилпреднизолон в дозе 1—1,5 мг/кг в сутки не предупреждает развития сывороточной болезни.

14.37 ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Определение. Под побочной реакцией на лекарственное средство принято подразумевать любое нежелательное последствие введения препарата, наблюдаемое во время или после проведения лекарственной терапии. Побочные реакции разделяют на две широкие категории: обусловленные фармакологическими механизмами и обусловленные иммунологическими механизмами.

ми. Большинство побочных реакций на лекарства относятся к первой категории; в ходе проведения в Бостоне совместной программы по наблюдению за действием лекарственных препаратов было установлено, что лишь 6% всех наблюдавшихся реакций имели аллергическую природу. При обследовании госпитализированных детей с побочными реакциями на лекарственные препараты аллергическая природа реакций выявлена не более чем в 15% случаев.

Побочные реакции на лекарственные средства подчиняются ряду общих закономерностей: 1) Они могут захватывать практически любой орган или систему. 2) У детей (за исключением грудных) они встречаются реже, чем у взрослых. 3) Частота реакций растет практически по экспоненте по мере увеличения числа одновременно вводимых лекарственных средств. 4) К возникновению побочных реакций предрасполагают определенные болезни, в частности болезни, для лечения которых применяют большое число препаратов (сердечно-сосудистые, инфекционные и психические болезни). При болезнях, поражающих органы, функция которых связана с всасыванием (желудочно-кишечный тракт), метаболизмом (печень) или экскрецией (почки) лекарственных препаратов, вероятность возникновения побочных реакций также возрастает. 5) Частота побочных реакций зависит и от фармакокинетических свойств лекарства (например, от степени связывания с белками).

Классификация. Побочные реакции на лекарства можно разделить на отдельные категории в зависимости от механизмов, лежащих в их основе. Проявление токсичности может быть связано с высокой концентрацией лекарства в организме, обусловленной избыточным приемом (случайным или намеренным) либо вызванной нарушениями всасывания, метаболизма или экскреции. Накоплению того или иного лекарства могут способствовать различные заболевания, генетические факторы, а также взаимодействие лекарственных препаратов между собой. У некоторых больных по неизвестным причинам возникают чрезмерно выраженные фармакологические реакции непереносимости (повышенной чувствительности) на средние дозы препаратов. Непереносимость обычно проявляется повышенными фармакологическими эффектами данного лекарства.

Побочные действия лекарств являются нежелательными, но практически неизбежными следствиями лекарственной терапии и отражают в основном тот факт, что конкретный препарат редко воздействует только на один вид ткани. Например, когда эуфиллин вводят в качестве бронхорасширяющего средства при бронхиальной астме, его стимулирующее действие на центральную нервную систему рассматривается как побочный эффект; вместе с тем этот второй хорошо известный эффект эуфиллина определяет его использование при апноэ у новорожденных. Вторичные эффекты — это те эффекты, которые не связаны с основным фармакологическим действием. приме-

ром может служить дисбактериоз кишечника как следствие применения антибиотиков. При идиосинкразии симптомы реакции не связаны с известными фармакологическими свойствами лекарственного препарата и в некоторых случаях вызваны метаболическими нарушениями. Примером может служить гемолитическая анемия, возникающая у больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) после приема внутрь примихина (раздел 5.47).

В основе аллергических лекарственных реакций лежат известные механизмы иммунного поражения. К таким реакциям относятся: 1) реакции, опосредованные IgE; 2) цитотоксические реакции, возникающие в результате прикрепления гаптенов к мембранам клеток и последующего взаимодействия их с антигаптенowymi антителами; 3) иммунокомплексные реакции, в ходе которых иммунные комплексы лекарство — антитело, обладающие сродством к клеточным мембранам, активируют систему комплемента, что ведет к повреждению клеточной мембраны; 4) реакции, обусловленные образованием аутоантител; 5) реакции, связанные с клеточным иммунитетом. Большинство лекарственных препаратов — простые химические вещества с молекулярной массой в пределах 1000, они редко обладают иммуногенными свойствами. Вещества с низким молекулярным весом могут выступать в роли гаптенных и приобретать иммуногенные свойства после ковалентного связывания с тканевыми белками, в результате чего образуются конъюгаты лекарство — белок. Образование комплексов гаптен — белок необходимо для взаимодействия макрофаг — Т-клетка — В-клетка, которое ведет к выработке гаптенспецифических гуморальных антител и возникновению клеточного иммунитета. Реакции гиперчувствительности обычно вызывают лишь лекарственные препараты (или продукты их метаболизма и распада), обладающие достаточной химической реактивностью для образования необратимых связей с белками. Основное препятствие, затрудняющее изучение лекарственной аллергии и ее диагностику, состоит в том, что реактивным веществом часто является не само лекарство, а продукт его метаболизма или деградации. Поскольку метаболизм многих широко используемых лекарственных препаратов мало изучен, часто не представляется возможным идентифицировать активные промежуточные метаболиты.

Сложности, с которыми приходится сталкиваться при изучении аллергических реакций на лекарственные вещества, могут быть продемонстрированы на модели аллергии к пенициллину. Бензилпенициллин (пенициллин-G) вызывает широкий спектр аллергических реакций, включая такие системные реакции, как анафилаксия, сывороточная болезнь и васкулит; гематологические нарушения, в частности гемолитическую анемию, тромбоцитопению и гранулоцитопению; различные дерматологические поражения; заболевания легких и почек. В физиологических условиях как *in vivo*, так и *in vitro* из молекулы пенициллина об-

разуется целый ряд соединений, активно реагирующих с белками. Соединяясь с белками, эти продукты метаболизма становятся иммуногенными. Пенициллоильная группа, образующаяся при взаимодействии бензилпенициллиновой кислоты с аминокетонами белков, является антигенной детерминантой, которая возникает в наибольших количествах. Примерно 95% бензилпенициллина, образующего конъюгаты с тканевыми белками *in vivo*, формируют бензилпенициллоильные гаптенотипы (БПГ) группы, в связи с чем бензилпенициллин был признан главным гаптеном пенициллиновой гиперчувствительности. У большого процента лиц, получавших пенициллин, могут быть обнаружены антитела к бензилпенициллоильной детерминанте, однако у большинства из них отсутствуют симптомы аллергии к пенициллину. БП-специфические IgE-антитела можно обнаружить посредством кожного теста с реагентом бензилпенициллоил-полилизин, в котором гаптенотипы БП прикреплены к молекуле лизина. Бензилпенициллоил-полилизин выпускается в виде реагента для кожного теста, а также для конъюгирования с дисками, активированными бромидом цианогена, и использования в радиоаллергосорбентном тесте (РАСТ).

К сожалению, наиболее грозное проявление пенициллиновой аллергии, анафилаксия, связана с IgE-сенсibilизацией не к главной гаптенотипной группе БП, а к менее полно изученным, так называемым малым гаптенотипным детерминантам. К ним относят пенициллоат, пениллоат и пеницилленат, а также продукты его окисления. Лишь около 5% всех молекул бензилпенициллина, реагирующих с белками, формируют малые гаптенотипные детерминанты, однако именно они наиболее важны с клинической точки зрения; мы не располагаем антигенами со специфичностью малых детерминант, необходимыми для проведения тестов как *in vivo*, так и *in vitro*.

Проблема аллергии к бензилпенициллину еще более осложнилась после появления родственных этому веществу полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов, которые обладают определенной иммунологической перекрестной реактивностью. Что касается пенициллинов, то степень перекрестной аллергенности определяется специфичностью антител, образовавшихся в организме больного (например тем, направлены ли они против 6-аминопенициллиновой кислоты, составляющей ядро всех пенициллинов, или против уникальной детерминанты на той или иной боковой цепи). Так, некоторые лица, страдающие аллергией к бензилпенициллину, переносят полусинтетические пенициллины и наоборот. Несмотря на существенные структурные различия пенициллинов и цефалоспоринов, те и другие содержат бета-лактамно-клеточное кольцо, которое активно реагирует с белками. Имеются сообщения об анафилактических реакциях после введения цефалоспоринов лицам с аллергией к пенициллинам. Особо упоминания заслуживают побочные реакции на ампициллин, которые отмечаются у 10% больных, получающих этот пре-

парат. Ампициллиновая сыпь носит неуртикарный характер и отмечается у большинства больных инфекционным мононуклеозом (примерно у 90%), а также у больных с повышенным содержанием мочевой кислоты в крови. Тот факт, что сыпь не сопровождается другими болезненными проявлениями и в типичных случаях исчезает несмотря на продолжение лечения, ставит под сомнение ее иммунологическую природу; патогенез ампициллиновой сыпи остается загадкой.

Клинические проявления. У детей побочные реакции на лекарства чаще всего проявляются различными видами сыпи. Преобладают уртикарная сыпь, экзантема и экзематозные высыпания, однако могут наблюдаться практически любые морфологические виды сыпи: эксфолиативный дерматит (при аллергии на пенициллин, сульфаниламиды, фенотиазины, противосудорожные средства), буллезный дерматоз (включая эпидермальный некролиз), многоформная эритема, синдром Стивенса — Джонсона (при аллергии на сульфаниламиды, пенициллин, барбитураты, противосудорожные средства, в особенности фенитоин), петехиальные элементы, синдром Лайелла (при аллергии на пенициллин, барбитураты, противосудорожные средства, изониазид), акнеформные высыпания (при аллергии на йодиды у больных в постпубертатном периоде), лихеноидная сыпь, фото-дерматит (вызывается диметилхлортетрациклином и фенотиазинами) и смешанные высыпания.

Поражения легких и почек, как проявление побочного действия лекарств, у детей встречаются редко. Имеются отдельные сообщения о случаях интерстициального нефрита, связанного с применением фенитоина (дифенина); *in vitro* получены данные о наличии в этих случаях клеточной иммунной реакции. Лихорадка, кашель и инфильтрация легких у ребенка, получающего нитрофурантоин, дают серьезные основания думать о побочной реакции на этот препарат.

Лекарственная лихорадка, которую часто предполагают, но редко доказывают, обычно не бывает единственным проявлением побочной реакции. Ей зачастую сопутствуют кожные высыпания. Однако в тех случаях, когда у ребенка, долгое время получающего антибактериальные средства, сохраняется лихорадка, которую нельзя объяснить другими причинами, следует думать о лекарственной лихорадке. Диагноз не вызывает затруднений, когда через 24—48 ч после отмены препарата прекращается и лихорадка.

В отличие от взрослых у детей лекарственные реакции с поражением печени, обусловленные иммунологическими механизмами, встречаются крайне редко. Это же справедливо и в отношении лекарственных нарушений гранулоцитов и тромбоцитов; подавляющее большинство таких случаев связаны с токсическим действием препарата.

Диагноз. Диагноз аллергической лекарственной реакции базируется чаще всего на тщательном анализе анамнестических

данных. В этом отношении наиболее информативны не малопадающиеся описанию кожные высыпания, а крапивница и ангионевротический отек, возникающие после приема лекарства, так как они представляют собой проявления IgE-опосредованных реакций. Однако даже при самых благоприятных обстоятельствах точный диагноз аллергической лекарственной реакции зачастую бывает трудно установить.

Только при аллергии на пенициллин можно ожидать, что кожные тесты помогут выявить анафилактическую чувствительность. Посредством кожных тестов с бензилпенициллоил-полилизинем (БПЛ), пенициллином-G и бензилпенициллоатом натрия можно идентифицировать подавляющее большинство детей с повышенным риском анафилактической реакции на пенициллин. БПЛ используют в концентрации 6×10^{-5} М. Сначала проводят тест уколом, а затем, при отрицательной реакции, ставят внутрикожный тест в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя. Бензилпенициллин (пенициллин-G) поставляется в виде калиевой соли пенициллина-G для инъекций (Фармакопея США) по 1 млн ед. в ампуле; непосредственно перед применением его разводят физиологическим раствором до концентрации 10 000 ед/мл. Чувствительность к пенициллину G вначале проверяют посредством теста уколом, а затем делают внутрикожную пробу, причем максимальная концентрация препарата составляет 10 000 ед/мл. Чувствительность к натриевой соли бензилпенициллоата, выпускаемой в концентрации 1×10^{-2} М, также проверяют с помощью теста уколом, а затем проводят внутрикожные тесты. При отрицательных результатах кожных тестов (которые интерпретируются так же, как результаты кожных тестов с пылью и другими аллергенными экстрактами) вероятность развития анафилактических реакций весьма мала и в таких случаях, при наличии убедительных показаний к проведению лечения, его можно начать с внутривенного или перорального введения малой пробной дозы, обычно составляющей $1/10$ нормальной дозы. Однако невозможно полностью исключить анафилактическую чувствительность, обусловленную другими гаптенowymi детерминантами, возникающими *in vivo* из пенициллина. Это связано с отсутствием реагентов для проведения соответствующих кожных тестов. Более того, пенициллиновые кожные тесты позволяют прогнозировать только анафилаксию, но не сывороточную болезнь или другие реакции, связанные с применением лекарства.

Определенную информацию можно получить с помощью аппликационных кожных тестов, которые позволяют выявить гиперчувствительность замедленного типа к лекарственному препарату. Однако эти тесты должны проводить лица, хорошо владеющие соответствующими методиками, с тем чтобы избежать получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

В качестве теста на лекарственную аллергию *in vitro* исполь-

зуют в основном радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) для обнаружения БП-специфических IgE-антител. РАСТ для выявления других гаптеновых детерминант пенициллиновой аллергии еще не созданы. Как и в случае других аллергенов, правильно поставленный кожный тест имеет ряд преимуществ перед РАСТ прежде всего по таким критериям, как скорость, чувствительность и стоимость. Попытки обнаружить в крови больных с гематологическими нарушениями, которые могут быть вызваны лекарствами, антитела к форменным элементам редко бывают успешными. Для изучения лекарственной аллергии иногда используют тесты клеточного иммунитета. Их информативность в отношении лекарственной аллергии еще не установлена.

Лечение лекарственных реакций. Лечение лекарственных реакций зависит от механизма, лежащего в их основе, и клинических проявлений. В большинстве случаев показано прекращение применения лекарства, вызвавшего реакцию. Однако в некоторых ситуациях, особенно когда речь идет о детях грудного и раннего возраста, у которых сыпь возникла на фоне лечения антибиотиками, бывает целесообразно продолжать курс терапии до тех пор, пока не будет установлена точная этиология сыпи. Например, если у ребенка грудного или раннего возраста с лихорадочным заболеванием возникает экзантематозная неуртикарная сыпь после первого контакта с пенициллином, ампициллином или другим антибиотиком, то она скорее всего бывает вызвана вирусной инфекцией, а не представляет собой кожное проявление аллергии к лекарству. Вместо того чтобы на основании сомнительных фактов сразу делать вывод об аллергии к данному лекарственному препарату и тем самым ограничить его применение в будущем, предпочтительнее продолжать лечение в течение некоторого времени и внимательно наблюдать за эволюцией сыпи. Если данные анамнеза позволяют считать, что побочная реакция обусловлена фармакологическими механизмами, то через определенное время можно вновь вернуться к применению этого препарата, снизив дозу и увеличив интервалы между введениями; при возможности следует определять концентрацию препарата в сыворотке. Особые сложности возникают при использовании ампицилина. Имеется мало оснований считать, что сыпь, возникающая при введении этого препарата, имеет аллергическую природу. Тем не менее многие врачи склонны прекращать применение ампицилина при появлении сыпи. При особых обстоятельствах, требующих применения этого препарата, лечение может быть продолжено. Такой подход основан на предположении, что сыпь постепенно исчезнет, а другие осложнения не возникнут. Однако при наличии серьезных подозрений на аллергическую природу реакции лекарственный препарат не следует повторно вводить больному. В подобных ситуациях необходимо перейти к использованию альтернативного препарата. Исключение из этого правила касается

особых случаев применения пенициллина. В ситуациях, когда имелись абсолютные показания к пенициллиновой терапии (например, при подостром бактериальном эндокардите), удавалось успешно десенсибилизировать больных, у которых была анафилактическая чувствительность к пенициллину. Методика десенсибилизации аналогична той, которая описана выше в отношении лошадиной сыворотки.

Лечение при системных анафилактических реакциях рассмотрено в соответствующем разделе.

Как уже отмечалось, у детей лекарственная аллергия наиболее часто проявляется в виде кожных высыпаний. Высыпания, как правило, носят преходящий характер и после прекращения приема лекарств исчезают. В связи с этим лечение носит симптоматический характер. Наиболее эффективными средствами лечения уртикарной сыпи являются антигистаминные препараты. Димедрол обладает антигистаминными и седативными свойствами, которые в подобных ситуациях могут оказаться полезными. Для полной ликвидации симптомов может понадобиться введение дозы, превышающей обычную в 1½—2 раза. Кратковременное облегчение дает введение 0,1—0,3 мл адреналина в разведении 1:1000. К кортикостероидам следует прибегать в тех тяжелых случаях, когда симптомы не удается купировать с помощью вышеуказанных средств. Дозы и интервалы между введениями зависят от тяжести реакции.

Профилактика. Для того чтобы свести к минимуму частоту побочных лекарственных реакций, лекарства следует использовать только при наличии строгих показаний, с известной осторожностью относиться к новым лекарственным препаратам и понимать характер взаимодействия лекарств между собой. Нужно избегать одновременного применения 2 и более лекарственных препаратов, за исключением тех случаев, когда это безусловно необходимо. Пероральный прием препаратов ведет к менее выраженной сенсibilизации, чем парентеральный, поэтому предпочтение следует отдавать ему. Следует также избегать наружной местной аппликации лекарственных препаратов, так как это связано с повышенным риском сенсibilизации. Необходимо предвидеть характер взаимодействий лекарственных препаратов между собой. Больных нужно предостерегать от самолечения.

Список литературы

- Allergy Grand Rounds: Anaphylactoid reactions to radiocontrast material.* — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 401.
- Kaplan A. P. Drug-induced skin disease.* — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 573.
- Matthews K. P. Clinical spectrum of allergic and pseudoallergic drug reactions.* — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 558.
- Position Statement: Adverse effects and complications of treatment with beta-adrenergic agents.* — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 443.

- Saxon A.* Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. — *Rev. Infect. Dis.*, 1983, 5, S368.
- Sheffer A. L., Pennoyer D. S.* Management of adverse drug reactions. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 580.
- Sogn D. D.* Penicillin allergy. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 589.
- Sullivan T. J.* Allergic reactions to antimicrobial agents: A review of reactions to drugs not in the beta lactam antibiotic class. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 594.

14.38 АЛЛЕРГИЯ К НАСЕКОМЫМ

Аллергические реакции на насекомых обычно проявляются в трех клинических формах: 1) вторичные респираторные аллергические реакции, связанные с вдыханием веществ из организма насекомых; 2) местные кожные реакции на укусы насекомых и 3) анафилактические реакции на ужаление насекомыми.

Этиология. Сенсibilизация к антигенному материалу, присутствующему в продуктах жизнедеятельности насекомых и в раздавленных телах насекомых, может вызывать конъюнктивит, ринит или бронхиальную астму. Вдыхание чешуек крыльев таких насекомых, как майский жук, жук-ручейник и бабочки, являются частой причиной респираторных симптомов аллергии в районе Великих озер, где каждое лето эти насекомые появляются в огромных количествах. Местные кожные реакции часто возникают при укусах mosкитов, мух и разнообразных видов клопов. Реакции как немедленного, так и замедленного типа, обусловленные аллергическими механизмами, практически всегда вызваны представителями отряда перепончатокрылых. Среди них следует особо отметить семейства пчел, муравьев, ос, шершней и складчатокрылых ос. Примерно у 0,4% населения в анамнезе есть системные реакции на укусы жалящих насекомых; в Соединенных Штатах Америки из-за укусов этих насекомых ежегодно умирают около 40 человек.

Патогенез. Ингаляционная аллергия на насекомых во многом обусловлена IgE-опосредованной сенсibilизацией к антигенному материалу, присутствующему в организме насекомых.

При укусах насекомых местная реакция часто проявляется в виде волдыря; она, по-видимому, связана с внедрением в кожу вазоактивных или раздражающих веществ из организма кровососущих насекомых, однако при повторных укусах может быть опосредована IgE. Механизм поздно развивающихся и персистирующих кожных реакций неизвестен.

Биохимические и иммунологические свойства ядов жалящих насекомых изучены довольно хорошо. В них обнаружено не менее 8—9 компонентов, в том числе такие вазоактивные вещества, как гистамин, ацетилхолин и кинины, ряд ферментов (фосфолипаза А, гиалуронидаза), а также апамин, мелиттин и муравьиная кислота. Фосфолипаза А — основной аллерген яда медоносных пчел. В состав яда перепончатокрылых насекомых

и экстрактов из их тел входят антигены, общие для всех членов отряда перепончатокрылых, а также антигены, специфичные для представителей отдельных семейств. Существует значительная перекрестная реактивность ядов различных видов ос. У большинства больных, дающих общие реакции на укусы перепончатокрылых насекомых, отмечается IgE-опосредованная сенсibilизация к антигенному материалу яда насекомого. Однако у целого ряда больных, имеющих в анамнезе хорошо документированные анафилактические реакции на укусы жалящих насекомых, получены отрицательные результаты как в кожных тестах с ядами, так и в РАСТ. Дети могут выявлять системные реакции уже на первое ужаление.

Клинические проявления. Клинические признаки ингаляционной аллергии на насекомых весьма сходны с симптомами, вызываемыми обычными ингаляционными аллергенами, такими как пыльца. В число этих признаков входят ринит, конъюнктивит и бронхиальная астма.

Кожные реакции на укусы насекомых чаще всего носят характер уртикарной сыпи, однако сыпь может быть также папулезной, везикулезной и эритематозной, в особенности по мере эволюции кожных поражений. Наблюдаются также изменения, напоминающие классические реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Клинические проявления при укусах жалящих насекомых варьируются от минимальной боли и местной эритемы до угрожающих жизни анафилактических реакций. Местные реакции могут варьироваться от папулы или волдыря в местах укуса до отека всей конечности. Клинические признаки анафилактических реакций, связанных с сенсibilизацией к жалящим насекомым, аналогичны проявлениям анафилаксии, вызванной другими причинами. У больного могут возникнуть генерализованная крапивница, обструкция верхних и в меньшей степени нижних дыхательных путей и циркуляторный коллапс. У детей при анафилактических реакциях такие угрожающие жизни состояния, как отек гортани, спазм бронхов или артериальная гипотензия наблюдаются реже, чем у взрослых, однако если не принять соответствующих мер, смерть может наступить через несколько минут. Отдаленные последствия реакции на укусы жалящих насекомых могут включать типичную сывороточную болезнь, нефротический синдром, васкулит, неврит и энцефалопатию.

Диагноз. Обычно диагноз легко устанавливается на основании данных анамнеза, а в случае укуса насекомых — при осмотре кожных поражений. Папулезная уртикарная сыпь, часто наблюдающаяся у детей, почти всегда является результатом укусов насекомых, особенно блох и клопов.

Экстракты цельных тел насекомых не следует применять для диагностики и лечения гиперчувствительности к перепончатокрылым насекомым. Активность таких экстрактов широко варьируется в зависимости от количества содержащихся в них анти-

генов яда. Антигены яда, к которым у больного развилась аллергия, отсутствуют в экстрактах, приготовленных из цельных тел насекомых, лишенных ядосодержащих мешочков. Для постановки кожных тестов и лечения выпускаются препараты яда 5 семейств перепончатокрылых насекомых (пчел, складчатокрылых ос, шершней, пятнистых ос и шмелей). Кожные тесты следует проводить в соответствии с методическими рекомендациями фирм-изготовителей. Общеизвестно, что правильно выполненные кожные тесты с активными антигенными материалами способствуют идентификации лиц, подверженных повышенному риску анафилактических реакций, однако имеются сообщения об анафилактических реакциях после укуса жалящих насекомых у лиц с отрицательными результатами кожных тестов. Кроме того, по данным некоторых исследователей примерно у 40% неиммунизированных лиц с положительными результатами кожных тестов анафилактические реакции при укусах не возникают. К сожалению, тестирование *in vitro* с помощью РАСТ не привело к существенному улучшению прогнозирования анафилактических реакций по сравнению с кожными тестами. Частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов при проведении РАСТ с ядами насекомых составляет 20%.

Лечение. В тех случаях, когда удается установить, что ингаляционная аллергия вызвана специфическим насекомым, таким как майский жук или жук-ручейник, иногда предпринимаются попытки гипосенсибилизации. Строго документированные доказательства положительного эффекта гипосенсибилизации отсутствуют, поэтому следует прежде всего избегать контактов с насекомыми.

Лечение при кожных реакциях, вызванных укусами насекомых, обычно сводится к применению местных средств, направленному на снятие зуда и неприятных ощущений, иногда следует принимать антигистаминные препараты.

При возникновении анафилактической реакции на яд перепончатокрылых лечение в остром периоде практически не отличается от лечения анафилаксии, вызванной другими причинами. Адреналин в разведении 1 : 1000 по 0,2—0,3 мл подкожно обычно эффективно устраняет обструкцию верхних (спазм голосовой щели) и нижних дыхательных путей, а также симптомы периферического сосудистого коллапса. При стойкой гипотонии следует вливать растворы, увеличивающие объем циркулирующей крови. Можно использовать антигистаминные препараты, хотя их эффективность в подобных ситуациях точно не установлена. Кортикостероиды обычно малоэффективны при лечении острых проявлений системной реакции, однако могут оказаться полезными для устранения последствий реакции.

Те, кто подвержены повышенному риску развития анафилактических реакций при укусах жалящих насекомых, должны также носить идентификационный браслет, на котором указан вид аллергии, а также иметь при себе набор медикаментов, вклю-

чающий шприц с адреналином и антигистаминные препараты.

Помимо этого, лицам с повышенным риском развития аллергических реакций на укусы жалящих насекомых не следует пользоваться духами и косметикой, а также носить вне дома яркую одежду. При работе в саду или огороде таким лицам рекомендуется всегда пользоваться перчатками, а во время прогулок по полям и лугам — носить высокую обувь и длинные брюки.

В настоящее время рекомендации, касающиеся иммунотерапии ядами, несколько неопределенны, что связано с отсутствием четкого понимания патогенетических механизмов чувствительности к ядам насекомых. У нелеченых лиц, особенно у детей, может происходить спонтанное снижение IgE-опосредованной реактивности к ядам насекомых, о чем свидетельствуют результаты кожных тестов и РАСТ. В первые месяцы ядоиммунотерапии уровень специфических IgE-антител может вырасти в 3 раза, однако к концу первого года терапии он обычно снижается до исходного. Неизвестно, происходит ли на ранних стадиях иммунотерапии аналогичное усиление клинической чувствительности. Что касается детей, для которых характерно исчезновение ядоспецифических IgE-антител без всякого лечения, то весьма возможно, что иммунотерапия способствует продлению состояния анафилактической чувствительности. Ядоспецифические IgG-антитела, которые являются, по-видимому, наиболее важными средствами защиты от анафилаксии у большинства больных (существуют и исключения), достигают наивысшего уровня через 2—4 мес после начала иммунотерапии и затем снижаются в соответствии с периодами полувыведения этого класса иммуноглобулинов; в связи с этим больным необходимо ежемесячно делать инъекции водных экстрактов. В сыворотке леченых больных IgE-антитела могут присутствовать в течение многих лет. Остается невыясненным, сколь долго должна проводиться иммунотерапия. Общепризнано, что иммунотерапию должны получать лица, у которых отмечаются тяжелые общие реакции (с поражением воздухоносных путей или развитием гипотонии) и положительные результаты кожных тестов. С помощью спровоцированных укусов насекомыми было показано, что иммунотерапия оказалась успешной более чем у 95% из 300 больных, лечившихся в больнице Джона Гопкинса. Для больных, у которых после укусов насекомых возникают лишь уртикарная или эритематозная сыпь (это особенно характерно для детей), иммунотерапия не обязательна. Такие больные должны избегать контактов с насекомыми и постоянно иметь при себе противоанафилактический набор. Иммунотерапия также не показана тем больным, у которых в анамнезе есть указания на анафилактическую реакцию после укуса насекомого, но у которых с помощью кожных тестов и РАСТ не удается обнаружить специфические IgE-антитела; в подобных ситуациях невозможно определить, какой из ядов следует применять для иммунотера-

пии. Больные с обширными местными реакциями, даже при положительных результатах кожных тестов или РАСТ, не обязательно нуждаются в иммунотерапии. Частота возникновения побочных реакций во время курса иммунотерапии весьма значительна — у 50% взрослых отмечают обширные местные реакции и примерно у 15% общие реакции. У детей частота местных и общих реакций значительно ниже. Одной из основных проблем, особенно для малоимущих пациентов, является высокая стоимость иммунотерапии (связанная с трудоемкостью процесса получения яда ос и пчел). По весьма умеренным оценкам стоимость лечения в течение одного года больного с множественной сенсibilизацией к ядам насекомых составляет 400—600 долл. США.

14.39 АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

У детей аллергические поражения органов зрения встречаются гораздо реже, чем у взрослых. Глазные поражения могут быть частью генерализованной аллергической реакции, например при крапивнице или ангионевротическом отеке, или же представлять собой изолированную аллергическую реакцию. В основе аллергических реакций, поражающих органы зрения, лежит выработка IgE-антител (например, при конъюнктивите у ребенка с сенной лихорадкой) или развитие замедленной гиперчувствительности (например, при контактном дерматите с поражением век).

Веки. В связи с наличием в структуре век рыхлой соединительной ткани они особенно подвержены отеку. Отек может возникать при контактном дерматите, вызванном различными веществами, находящимися в окружающей среде. Особая предрасположенность век к отеку обусловлена еще и тем, что контактно-сенсibilизирующие вещества часто заносятся на веки руками больного. Иногда контактный дерматит является следствием сенсibilизации, возникшей в результате применения офтальмологических лекарственных средств. Список агентов, обладающих сенсibilизирующим действием, возглавляют косметические средства и офтальмологические препараты местного применения. Контактную сенсibilизацию могут вызывать сульфаниламидные препараты, неомицин, скополамин, атропин, пилокарпин и анестетики. Поражение век проявляется индурацией и воспалением, затем возникает шелушащаяся экзема. Отмечается покраснение конъюнктивы, возможно развитие фолликулярного конъюнктивита.

Блефарит является воспалительным экзематозным поражением краев век, который может быть вызван инфекцией, аллергией или же тем и другим. Основной причиной хронической экземы краев век считается хроническая стафилококковая инфекция. Края век, особенно нижних, поражаются эритематозными высыпаниями, характеризующимися зудом и шелушением, при

этом у основания ресниц может наблюдаться экссудат. По утрам возможно слипание век. Диагноз подтверждают путем осмотра век с помощью щелевой лампы.

Аллергический конъюнктивит. Аллергический конъюнктивит часто сопутствует аллергическому риниту у лиц, страдающих сенной лихорадкой, особенно в тех случаях, когда ринит вызван аллергией на пыльцу. У больных детей отмечаются зуд обоих глаз, отечность и покраснение конъюнктив, может иметь место профузное слезотечение. Постоянное трение глаз руками еще более ухудшает состояние ребенка. В редких случаях (у очень чувствительных детей) отек конъюнктивы может быть таким сильным, что происходит ее пролабирование в виде желатиноподобной массы через край нижних век, что вызывает большую тревогу у родителей. Выделения из глаз обычно водянистые, но при персистировании заболевания они могут по виду напоминать гнойные. Однако при исследовании выявляется, что даже отделяемое, которое по внешнему виду похоже на гной, в действительности содержит преимущественно эозинофилы; это обстоятельство позволяет дифференцировать аллергический конъюнктивит от инфекционного, при котором отделяемое состоит главным образом из нейтрофильных лейкоцитов и бактерий.

Атопический кератоконъюнктивит возникает у больных с атопическим дерматитом. Проявляется резко выраженным зудом, покраснением глаз, отечностью и утолщением век и при вовлечении роговицы — фотофобией. Кератоконус, обусловленный, как полагают, многократным «натиранием» глаз, относят к осложнениям.

Весенний конъюнктивит. Весенним конъюнктивитом страдают в основном дети, причем мальчики в 3 раза чаще девочек. В 80% случаев заболевание развивается в возрасте до 14 лет в основном весной и летом, поражает оба глаза и проявляется в пальпебральной и лимбальной форме. При пальпебральной форме, которая возникает наиболее часто, тарзальные пластинки верхних век имеют характерный вид «мощеной мостовой» в результате гиперплазии и утолщения конъюнктивы. На поверхности гипертрофированных сосочков присутствуют скопления вязкого белого отделяемого, придающие конъюнктиве вид «мощеной мостовой». При лимбальной форме поражается зона перехода роговицы в склеру, где отмечается утолщение и помутнение тканей. Патогномичным признаком являются беловатые пятна Трانتаса, которые представляют собой скопления эозинофилов. При прогрессировании лимбической формы могут возникнуть рубцовые изменения роговицы и в наиболее тяжелых случаях — слепота. Среди симптомов весеннего конъюнктивита следует отметить слезотечение, ощущение жжения и очень сильного зуда, а также крайне выраженную фотофобию. Сезонный характер весеннего конъюнктивита, наличие эозинофилов в экссудате, частое сочетание его с другими аллергическими заболеваниями, такими, как бронхиальная астма, сенная лихорадка и экзема,

дают основание считать, что в основе этого состояния лежит IgE-опосредованная сенсibilизация; однако тщательное обследование больных обычно не выявляет какого-либо специфического этиологического агента. Иммуноотерапия при этом заболевании неэффективна. Этиология весеннего конъюнктивита неизвестна.

Синдром, клинически идентичный весеннему конъюнктивиту, может возникать у лиц, использующих твердые или мягкие контактные линзы.

Лечение. Лечение контактного дерматита век должно состоять прежде всего в выявлении соответствующих сенсibilизирующих веществ и устранении их из окружения больного. При лечении острой реакции хороший эффект дают местные кортикостероидные препараты.

Блефарит лучше всего лечить путем тщательного обмывания век (для удаления корочек и экссудата) разбавленными в два раза водой детскими шампунями, с последующим наложением мазей, обладающих антистафилококковым действием. При возникновении чрезмерной реакции на такое лечение следует в течение нескольких дней местно применять стероидные препараты. В связи со склонностью блефарита к рецидивированию обязательен постоянный гигиенический уход за веками.

Аллергический конъюнктивит у больных с сенной лихорадкой обычно неплохо поддается лечению с помощью местного применения симпатомиметиков. Эти препараты применяют в виде глазных капель. Целесообразно назначать 4% кромолин-натрий (интал). При отсутствии положительного эффекта используют глазные капли или мази, содержащие кортикостероиды. Однако при этом необходимо соблюдать большую осторожность. Иммуноотерапия аллергического конъюнктивита при отсутствии аллергического ринита обычно неэффективна. Атопический кератоконъюнктивит служит показанием к местному применению кортикостероидов, особенно при вовлечении в процесс роговицы. Это лечение должно проводиться при участии офтальмолога.

Весенний конъюнктивит можно лечить путем осторожного применения глазных капель или мазей, содержащих кортикостероиды. При аллергическом конъюнктивите с поражением только поверхностных слоев глаза особенно показано применение препаратов кортикостероидов с низкой всасываемостью. При их использовании вероятность повышения внутриглазного давления гораздо меньше, чем при употреблении более активно всасывающихся препаратов, таких, как дексаметазон и метилпреднизолон. Во всех случаях, когда местное лечение кортикостероидами проводится более нескольких дней, необходимо следить за внутриглазным давлением. Двунариевая соль хромогликата в виде 4% раствора по 1—2 капли 4 раза в день несколько уменьшает симптомы весеннего конъюнктивита.

Список литературы

- Allansmith M. R. The Eye and Immunology. St. Louis: CV Mosby Co., 1982.
Friedlaender M. H. Clues in the diagnosis of ocular allergy. — Immunol. Allerg. Pract., 1985, 7, 35.
Friedlaender M. H., Akumoto M., Kelley J. Diagnosis of ocular allergy. — Arch. Ophthalmol., 1984, 102, 1198.

14.40 ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

Частота возникновения побочных реакций на пищевые продукты точно не известна и, безусловно, варьирует в различных районах мира. В США обычная пища содержит множество пищевых антигенов, химических добавок, антибиотиков и других веществ; поэтому высокая частота побочных реакций на пищевые продукты не должна вызывать удивления. Считается, что реакции на пищу, обусловленные аллергическими механизмами, отмечаются у 0,3—0,7% населения, однако мнения о распространенности пищевой аллергии сильно расходятся. В подавляющем большинстве случаев не удается доказать, что в основе побочных реакций на пищевые продукты лежат иммунологические механизмы. Применение иммунологических методов диагностики [кожные или провокационные тесты (инъекции или сублингвальное применение пищевых антигенов)] в таких случаях не оправдано. Лечение, основанное на иммунологических принципах, в подобных ситуациях также представляется необоснованным.

Этиология. Возможные механизмы побочных реакций на пищевые продукты суммированы ниже. Не подлежит сомнению, что интактные макромолекулы могут проникать сквозь эпителий желудочно-кишечного тракта в кровяное русло особенно в первые месяцы жизни. Секреторный IgA ограничивает всасывание в кишечнике интактных макромолекул. Аллергические реакции, вызванные IgE, возникают очень быстро и могут проявляться в виде ангионевротического отека губ, слизистой полости рта, язычка или голосовой щели; генерализованной уртикарной сыпи; бронхиальной астмы; и, в отдельных случаях, шока. Больной обычно отмечает, что симптомы возникают после употребления определенных пищевых продуктов. Лица с такой IgE-опосредо-

Механизмы побочных реакций на пищевые продукты

Иммунологические

опосредованные IgE

? Токсичные комплексы (α -глиадин)

? Клеточно-опосредованное (лимфоциты) поражение

Биохимические

Недостаточность ферментов (например, дисахаридазы)

Головная боль при чувствительности к нитритам

Тиампиновая головная боль

«Токсический» эффект — α -глиадин

Неизвестные

Реакции на пищевые добавки (пищевые красители и ароматизирующие вещества)

ванной пищевой аллергией постоянно подвержены риску повторных контактов с опасным для них пищевым продуктом, который может присутствовать в пищевых смесях. Например, у человека с повышенной чувствительностью к орехам может возникнуть тяжелая реакция после того, как он съест пирог с миндальным кремом.

Кожные тесты на соответствующие пищевые продукты у лиц с IgE-опосредованной пищевой аллергией неизменно дают положительные результаты. Следует помнить, что сам кожный тест, особенно при внутрикожном введении аллергена, может вызвать клинические проявления аллергии у лиц со склонностью к анафилактическим реакциям на пищевые продукты. Наиболее часто IgE-опосредованную чувствительность вызывают такие продукты, как рыба, моллюски, арахис, всевозможные орехи и семена, яйца, коровье молоко и изделия из пшеничной муки.

Большие трудности для диагностики представляют реакции, которые возникают через несколько часов (вплоть до 24 ч) после употребления соответствующего пищевого продукта. Такие реакции принято приписывать (без убедительных доказательств) аллергическому действию продуктов переваривания пищи, таких, как протеоза и полипептиды. Роль комплексов антиген — антитело и клеточного иммунитета (гиперчувствительности замедленного типа) в патогенезе таких поздних реакций неизвестна.

В литературе описан целый ряд реакций, возникающих у детей в ответ на коровье молоко. В некоторых случаях установлено участие механизма, связанного с IgE. Однако в других случаях не удалось доказать участия иммунологических механизмов даже несмотря на присутствие антител к белкам молока (в частности, к α -лактальбумину, β -лактоглобулину и казеину) в количествах, достаточных для того, чтобы выявить их с помощью методов диффузии в геле. На первом году жизни после приема молока могут возникать рвота и водянистая диарея с примесью крови и слизи. У некоторых грудных детей отмечена энтеропатия с потерей белка и крови, возникшая вследствие употребления больших количеств цельного пастеризованного молока.

(Подобная картина не наблюдалась при кормлении молочными смесями, прошедшими тепловую обработку.) У более старших детей употребление молока сопровождалось скрытыми потерями крови с калом, повторными появлениями на рентгенограммах легочных инфильтратов и выработкой разнообразных преципитирующих антител к белкам коровьего молока. Как утверждают некоторые авторы, в отдельных случаях гемосидероза легких наблюдалось улучшение при устранении из пищи коровьего молока.

Побочные реакции на молоко, связанные с недостаточностью дисахаридаз, обсуждаются в соответствующем разделе.

Полагают, что непереносимость коровьего молока и пшеницы служит причиной целого ряда энтеропатий, проявляющихся нарушениями всасывания, стеатореей, гипоальбуминемией и потерей крови с калом. Несмотря на тесную связь между появлением симптомов энтеропатий и употреблением вышеуказанных пищевых продуктов, точный механизм иммунологического повреждения до сих пор не установлен. Что касается лиц с повышенной чувствительностью к пшенице, у которых побочные реакции возникают в ответ на глютен, то до сих пор не выяснено, вызвана ли наблюдаемая картина токсическим или же антигенным действием α -глиадина. У детей первых 3 лет жизни кожные сыпи и диарея после введения соков и фруктов в их питание — обычное явление. Нет никаких доказательств их иммунологического механизма.

Другие неиммунологические побочные реакции на пищевые продукты, главным образом у взрослых, включают головные боли, появляющиеся после употребления вина и сыра (реакция на тирамин) и так называемые «сосисочные» головные боли после употребления мясных продуктов (реакция на нитрит натрия). Следует упомянуть и так называемый синдром «китайского ресторана» (реакция на глутамат натрия). У данной группы больных явно имеет место идиосинкразическая, но не аллергическая реакция на эти простые химические вещества. В других случаях неиммунологические побочные реакции могут быть вызваны пищевыми добавками, в особенности красителями, используемыми в пищевой и фармацевтической промышленности. Наиболее характерным примером может служить тартразин, который способен провоцировать приступы у некоторых больных бронхиальной астмой, не переносящих аспирин. В своем докладе Национальный консультативный комитет по гиперкинезу и пищевым добавкам пришел к выводу об отсутствии прямой причинной связи между применением в пищевой промышленности искусственных красителей и ароматизирующих веществ и феноменом гиперактивности, наблюдаемым у некоторых детей.

Диагноз. Постановка этиологического диагноза у ребенка с подозрением на пищевую реакцию требует тщательного объективного обследования. Исключение из рациона на 7—10 дней пищевого продукта, с которым связывают возникновение симптомов, должно, как правило, привести к улучшению состояния больного. Повторное введение в рацион этого продукта, который для диагностических целей следует несколько раз вводить в больших количествах, должно привести к возобновлению симптомов достаточно быстро, т. е. в крайнем случае в течение 7 дней. Такой же критический подход к диагностике оправдан и в тех случаях, когда у ребенка подозревают синдром «аллергического напряжения и утомления».

Объективная оценка элиминационных провокационных тестов с пищевыми продуктами весьма затруднена в случае, если больной ребенок или его родители ожидают появления побочной ре-

акции в связи с эмоциональной установкой, сложившейся в отношении проверяемого пищевого продукта. При проведении пищевых провокационных тестов лучше всего использовать слепой метод, при котором исследуемый продукт дают в неизвестной форме, например в непрозрачных капсулах или в смеси с другой пищей. В тех ситуациях, когда симптомы у больного наблюдаются более или менее постоянно, результаты исключения из рациона того или иного пищевого продукта оценить довольно легко. С другой стороны, когда такие симптомы, как головная боль, возникают лишь время от времени, толкование результатов элиминационных и провокационных тестов зачастую бывает весьма трудным.

При использовании соответствующим образом приготовленных пищевых антигенов кожные тесты позволяют обнаружить наличие любых IgE-антител к исследуемому антигену. Однако положительный результат кожного теста отнюдь не обязательно указывает на то, что именно данный пищевой продукт вызывает наблюдаемые симптомы. При анафилактической пищевой аллергии кожные тесты с соответствующими пищевыми продуктами почти неизменно дают положительный результат, однако в подобных ситуациях диагноз можно поставить на основании одних лишь анамнестических данных; проведение кожных тестов в этих случаях представляется излишним. В отдельных случаях положительный результат кожных тестов с пищевым продуктом, который ранее не рассматривался в качестве возможной причины заболевания, может получить клиническое подтверждение при тщательном пересмотре истории болезни в свете новых результатов. Слишком часто переоценка незначительных, с клинической точки зрения, кожных реакций на экстракты пищевых продуктов ведет к установлению излишне строгой диеты, и при этом не предпринимаются попытки подтвердить клиническую значимость подозреваемых пищевых продуктов с помощью элиминационных и провокационных тестов. Гипердиагностика пищевой аллергии в отдельных случаях приводит к развитию истощения у детей и угнетающе действует на психику матерей, которые убеждаются в невозможности придерживаться строгих ограничений предписанной ребенку диеты.

Для обнаружения IgE-антител к пищевым продуктам используют также РАСТ. При аллергии к тресковым видам рыбы, яичному белку, орехам, арахису и гороху отмечена перекрестная корреляция между клиническими данными и результатами кожного теста уколом и РАСТ. Однако положительные результаты РАСТ и кожного теста на зерновые культуры плохо коррелируют с результатами соответствующих провокационных тестов. При исследовании аллергии к бобовым культурам РАСТ дает ненадежные результаты, очевидно, из-за неспецифического связывания IgE с РАСТ-дисксом. РАСТ не обладает какими-либо существенными преимуществами по сравнению с кожными тестами при использовании активных пищевых экстрактов.

При провокационно-нейтрализующем методе диагностики пищевой аллергии разведения пищевых экстрактов вводят внутрикожно с целью воспроизведения соответствующих симптомов у больного, которые затем, как утверждают, уменьшаются в результате повторных внутрикожных введений других разведений этого же экстракта. Приверженцы этого метода используют различные его варианты. Например, некоторые исследователи и «провокацию» и «нейтрализацию» проводят путем сублингвального введения растворов антигена. Эффективность этих методов остается неподтвержденной и поэтому их использование для диагностики и лечения представляется не более чем экспериментом.

Лечение. Лечение побочных пищевых реакций направлено на ликвидацию клинических проявлений, таких как анафилаксия, уртикарная сыпь, диарея, ринит, бронхиальная астма и т. д. Соответствующие пищевые продукты должны быть исключены из рациона. При назначении элиминационных диет следует обеспечить их питательную полноценность. По невыясненным причинам некоторые дети, отличающиеся высокой реактивностью на пищевые продукты, с возрастом приобретают «толерантность»; это чаще всего относится к реакциям на молоко, яйца и сою у детей грудного и раннего возраста. Реакции на орехи и рыбу сохраняются на длительные сроки. По прошествии некоторого времени можно предпринять осторожные попытки вновь ввести в рацион соответствующие пищевые продукты. Это особенно актуально в тех случаях, когда речь идет о широко применяемых продуктах, употребление которых при использовании обычной пищи довольно трудно избежать. Данные нескольких работ свидетельствуют о том, что пероральный прием кромолина натрия в дозе 60—200 мг за 30 мин до провокационного теста блокирует развитие симптомов у лиц с чувствительностью к пищевым продуктам. Следовательно, в тех редких ситуациях, когда невозможно исключить из пищи соответствующие пищевые продукты, можно попытаться использовать кромолин натрия. Препятствием к такому лечению может стать его высокая стоимость, связанная с необходимостью приема больших количеств препарата. Гипосенсибилизация с помощью инъекций, сублингвального или перорального введения экстрактов соответствующих пищевых продуктов неэффективна.

Сотрудничество между педиатром и аллергологом

Лечение большинства из обсуждавшихся выше распространенных состояний может эффективно проводить педиатр, знакомый с принципами диагностики и лечения аллергических заболеваний. Необходимость в консультации аллерголога возникает тогда, когда педиатр не может самостоятельно выполнить кожные тесты или функциональные легочные пробы, а также в сложных случаях.

Направлять больных к специалисту-аллергологу следует в тех случаях, когда необходимо оценить возможную роль IgE-опосредованных аллергических процессов в патогенезе данного заболевания. Направление к специалисту лишь для проведения «кожных тестов и уколов» неоправдано, поскольку нередко в ходе обследования никаких признаков IgE-опосредованной аллергии обнаружить не удается. Наибольшую пользу больному дает такая постановка дела, когда педиатр и аллерголог работают в тесном сотрудничестве.

Список литературы

- Atkins F. M., Metcalfe D. D.* The diagnosis and treatment of food allergy. — *Ann. Rev. Nutr.*, 1984, 4, 233.
- Atkins F. M., Steinberg S. S., Metcalfe D. D.* Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients. I. Correlation of demographic, laboratory and prick skin test data with responses to controlled oral food challenge. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 348.
- Atkins F. M., Steinberg S. S., Metcalfe D. D.* Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients. II. A detailed analysis of reaction patterns during oral food challenges. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 356.
- Bock S. A.* The natural history of food sensitivity. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 173.
- Bock S. A., Buckley J., Holst A. et al.* Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of hypersensitivity to food in children. — *Clin. Allergy*, 1977, 7, 375.
- Hill D. J., Ford R. P. K., Skelton M. J., Hosking C. S.* A study of 100 infants and young children with cow's milk allergy. — *Clin. Rev. Allergy*, 1984, 2, 125.
- Savilahti E., Verkasalo M.* Intestinal cow's milk allergy: pathogenesis and clinical presentation. — *Clin. Rev. Allergy*, 1984, 2, 7.
- Simon R. A.* Adverse reactions to drug additives. — *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 623.

РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

[Воспалительные заболевания соединительной ткани, коллагеновые болезни]

Болезни, о которых пойдет речь в этом разделе, объединены в одну группу на основании сходства симптоматики и патологических проявлений; в целом они связаны с воспалительными изменениями в различных участках соединительной ткани. В эту группу заболеваний включены:

- I. Ревматизм
- II. Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА)
- III. Анкилозирующий спондилит
- IV. Другие спондилоартропатии
- V. Системная красная волчанка (СКВ)
 - A. Волчаночные феномены у новорожденных
- VI. Васкулиты
 - A. Геморрагический васкулит (Шенлейна — Геноха)
 - Б. Узелковый полиартериит
 1. Полиартериит у детей раннего возраста

- 2. Болезнь Kawasaki
- 3. Гранулематоз Вегенера
- В. Артерит Такаясу
- VII. Дерматомиозит
- VIII. Склеродермия
 - А. Очаговая склеродермия
 - Б. Прогрессирующий системный склероз
- IX. Трудноклассифицируемые ревматические синдромы
 - А. Смешанное соединительнотканное заболевание
 - Б. Фасциит
- X. Различные заболевания, ассоциированные с ревматическими симптомами и признаками у детей
 - А. Доброкачественные ревматоидные узелки
 - Б. Узловатая эритема
 - В. Болезнь Лайма
 - Г. Саркоидоз
 - Д. Синдром Стивенса — Джонсона
 - Е. Синдром Гудпасчера
 - Ж. Синдром фиброза-фибромиалгии
 - З. Рецидивирующий узловатый панникулит
 - И. Рецидивирующий полихондрит
 - К. Синдром лихорадки, сыпи и артропатии у новорожденных
 - Л. Синдром Бехчета
 - М. Синдром Шегрена
- XI. Неревматические заболевания, сходные по клинике с ревматическими

Некоторые болезни, о которых речь идет в других разделах этого руководства, имеют определенное сходство с вышеперечисленными болезнями. К ним относится сывороточная болезнь, гломерулонефрит, идиопатический нефротический синдром, язвенный колит, регионарный энтерит и тромботическая и тромбоцитопеническая пурпура.

Этиология и патогенез этих заболеваний неизвестны, точные диагностические критерии, как правило, отсутствуют. Обычно они имеют характерную клиническую картину. Например, ревматоидный артрит проявляется хроническим поражением суставов, дерматомиозит — воспалением мышечной ткани, склеродермия — уплотнением кожи, и т. п. Вместе с тем при каждом из этих заболеваний могут поражаться многие органы, поэтому один и тот же симптом может наблюдаться при различных заболеваниях, что затрудняет постановку точного диагноза.

14.41 ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ

Лабораторные исследования нередко оказываются полезными, но лишь немногие из них дают диагностически ценную или специфическую для ревматических болезней информацию. Среди применяемых в настоящее время лабораторных исследований необходимо отметить тесты, с помощью которых выявляют реактанты острой фазы, ревматоидные факторы, антинуклеарные антитела, комплемент сывотки и его компоненты, иммунные комплексы, сывороточные белки и иммуноглобулины, а также антигены гистосовместимости. Среди других методов, которые иногда могут быть полезны для оценки состояния больных, мож-

но упомянуть общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование синовиальной жидкости, исследование функции почек и печени и рентгенографические исследования. При ревматических болезнях часто выполняют биопсии; гистологическое исследование биоптатов может оказаться полезным для подтверждения поражения определяемых тканей, а также для классификации болезни, однако оно редко позволяет точно диагностировать какое-либо специфическое заболевание.

Феномены острой фазы заболевания

Под феноменами или реактантами острой фазы подразумевают определенные компоненты плазмы, которые появляются или уровень которых повышается при воспалительных состояниях. К этой группе веществ относятся С-реактивный белок, сывороточные мукопротеины, различные альфа-глобулины, гамма-глобулины, некоторые компоненты комплемента и определенные белки, такие, как трансферрин. Острую фазу характеризует также скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Поскольку ревматические болезни связаны с воспалительным процессом, феномены острой фазы обычно выявляются в активном периоде. Однако указанные тесты отнюдь не всегда дают положительные результаты во время воспаления, а отрицательные результаты не исключают возможности активного заболевания. Диагностическая ценность этих тестов весьма мала, поскольку они могут давать положительные результаты при ряде состояний, сопровождающихся воспалением (злокачественные новообразования, инфекции, травматическое поражение тканей и тканевой некроз). Иногда феномены острой фазы бывают полезными для контроля за течением заболевания у данного больного. Самый простой и доступный тест состоит в определении СОЭ; СОЭ возрастает в результате повышенного содержания в сыворотке фибриногена, гамма-глобулинов и других белков.

Ревматоидные факторы

Ревматоидные факторы — это группа антител, которые реагируют с Fc-участком IgG-иммуноглобулинов. Эти антитела не специфичны по отношению к аутологичному иммуноглобулину и могут реагировать с иммуноглобулинами других лиц или с иммуноглобулинами животных. Ревматоидные факторы, которые выявляют с помощью обычных методов агглютинации, таких, как реакция агглютинации латекса и реакция агглютинации эритроцитов барана, являются 19 S IgM-иммуноглобулинами; антитела против иммуноглобулинов, относящиеся к IgG и IgA, могут быть выявлены с помощью других методов. Появление ревматоидных факторов при хронических инфекциях или при таких экспери-

ментальных ситуациях, как гипериммунизация животных, дает основание считать, что они вырабатываются в результате длительной иммуностимуляции, хронической инфекции или воспаления.

Ревматоидные факторы, особенно класса IgM, выявляемые с помощью классических методов агглютинации, тесно ассоциируются с классической формой ревматоидного артрита у взрослых; у таких больных они присутствуют в высоких титрах на протяжении всей болезни. Ревматоидные факторы обнаруживаются также у некоторых больных ювенильным ревматоидным артритом, напоминающим классический ревматоидный артрит взрослых. Ревматоидные факторы, однако, неспецифичны для ревматоидного артрита и не имеют диагностического значения. Они выявляются и при других ревматических болезнях (системная красная волчанка, склеродермия), хроническом активном гепатите, хронических инфекциях (таких, как бактериальный эндокардит, паразитарные инвазии), лейкозе и злокачественных новообразованиях лимфоидной ткани, при некоторых вирусных инфекциях; помимо этого, ревматоидные факторы удается обнаружить после иммунизации, хирургических операций на открытом сердце, трансплантации органов, а также у здоровых лиц преклонного возраста. Многие дети, у которых транзиторно отмечаются ревматоидные факторы в низком титре, в прошлом, по-видимому, недавно переносили вирусные болезни. Ревматоидные факторы сами по себе не являются причиной заболевания. Их присутствие не обязательно для развития хронического синовита; они могут играть определенную роль в поддержании воспаления в синовиальной ткани у больных ревматоидным артритом за счет формирования иммунных комплексов с иммуноглобулинами.

Антинуклеарные антитела представляют собой группу антител, которые реагируют с различными компонентами клеточного ядра, включая дезоксирибонуклеопротеин (ДНП), дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), рибонуклеопротеин (РНП), рибонуклеиновую кислоту (РНК), SM-антиген (растворимый нуклеопротеиновый антиген) и многие другие. До сих пор не выяснено, какие стимулы вызывают продукцию этих антител. Антинуклеарные антитела, по-видимому, не специфичны для каких-либо органов или видов клеток. Обычно эти антитела выявляют методом иммунофлюоресцентного окрашивания с использованием срезов замороженных тканей.

Антинуклеарные антитела не имеют абсолютного диагностического значения и не являются абсолютно специфичными для какой-либо конкретной болезни. Они присутствуют практически у 100% больных системной красной волчанкой (СКВ), а также обнаруживаются у больных ревматоидным артритом и склеродермией. Для синдрома, названного смешанным соединительно-тканым заболеванием, характерно наличие антител к РНП. К неревматическим заболеваниям, при которых удается обна-

ружить антинуклеарные антитела, относятся лекарственная волчанка (вызванная противосудорожными средствами, противозачаточными препаратами, прокаинамидом), некоторые инфекции (главным образом вызванные вирусом Эпштейна — Барр), некоторые злокачественные новообразования и нормальный процесс старения. Высокий титр антинуклеарных антител наиболее характерен для СКВ и смешанного соединительнотканного заболевания. Антитела, реагирующие с ДНК, обычно обнаруживаются только у больных активной СКВ.

LE-клетки являются результатом взаимодействия антинуклеарных антител с ДНК. *In vitro* эти антитела реагируют с ядрами клеток периферической крови, в результате чего последние фагоцитируются лейкоцитами, LE-клетка представляет собой нейтрофильный лейкоцит, поглотивший такое ядро. Тест на LE-клетки в настоящее время имеет лишь историческое значение и не используется в широкой практике.

Комплемент представляет собой группу сывороточных белков, которые после активации вступают в реакцию в определенной последовательности; эти белки определяют некоторые аспекты воспаления и повреждения клеток. Определение уровня комплемента в сыворотке помогает оценить активность системной красной волчанки (СКВ) и других болезней, сопровождающихся образованием иммунных комплексов; низкий уровень комплемента в сыворотке свидетельствует о потреблении его иммунными комплексами и, следовательно, об активности болезни.

Измерение общего гемолитического комплемента сыворотки является, по-видимому, наиболее информативным тестом. Измерение уровня компонентов комплемента, например C3 или C4, дает представление только о количестве данного белка, но не о его биологической активности. Определение комплемента имеет диагностическое значение лишь при редких наследственных формах недостаточности компонентов комплемента.

Определение иммунных комплексов. Иммунные комплексы, состоящие из антигена и антител, вызывают повреждение тканей при некоторых ревматических болезнях, главным образом при СКВ, а также при ряде других болезней (например, инфекциях). Однако определение иммунных комплексов имеет ограниченное значение для оценки состояния больных. К наиболее часто используемым методам определения иммунных комплексов относятся тест связывания C1q и тест на клетках Raji. Значение таких исследований для клинической медицины окончательно не установлено.

Сывороточные белки и иммуноглобулины. У больных с активными воспалительными процессами часто обнаруживаются повышенные уровни гамма-глобулинов и альфа₂-глобулинов. Эти показатели не являются специфичными. В наибольшей степени они возрастают при СКВ. Уровень одного или нескольких специфических иммуноглобулинов может также повышаться у больных с ревматическими заболеваниями; однако и в этих случаях

указанные сдвиги не имеют диагностического значения. У больных с хроническим воспалительным процессом любого генеза может быть снижен уровень сывороточного альбумина.

Система гистосовместимости (HLA). Информация, касающаяся связи антигенов гистосовместимости (антигенов HLA) с определенными болезнями, дает представление о генетически обусловленной восприимчивости к заболеваниям. Антигены гистосовместимости локализуются на поверхности большинства клеток человека. Они определяют приживление или отторжение тканевых трансплантатов. Генные локусы, детерминирующие антигены HLA, расположены на 6-й хромосоме; в настоящее время известны локусы A, B, C, D и DR. Система гистосовместимости HLA весьма сложна, каждый локус имеет множество аллелей. Распространенность различных аллелей системы HLA варьируется в разных этнических группах. Для определения антигенов локусов A, B, C и DR нужны антисыворотки известной специфичности, а для типирования антигенов локуса D — клетки известной специфичности.

Биологическая роль антигенов HLA, помимо их значения для тканевой совместимости, изучена далеко не полностью. Гены системы HLA локализуются на 6-й хромосоме в тесной близости с целым рядом генных локусов, которые, как известно, играют важную роль в иммунной системе. Среди них следует отметить локусы, детерминирующие синтез различных компонентов комплемента, и, по-видимому, локусы детерминирующие иммунную реактивность. Поскольку антигены HLA являются генетически обусловленными признаками, которые поддаются точной идентификации, их можно использовать для получения информации как об ассоциации с болезнями (связь определенных болезней с определенными антигенами HLA), так и о сцепленности с болезнями (передача патологического признака в сочетании с определенными антигенами HLA от поколения к поколению одной семьи). Последнее возможно благодаря близкому соседству на 6-й хромосоме генов, детерминирующих патологический признак, и генов системы HLA.

У человека наиболее ярким примером ассоциации заболеваний с антигенами системы HLA является сочетание антигена HLA-B27 с анкилозирующим спондилитом; 95% больных анкилозирующим спондилитом имеют антиген HLA-B27, тогда как в контрольной группе белого населения Северной Америки его частота составляет лишь 6%. Относительный риск развития анкилозирующего спондилита у лиц, являющихся носителем антигена HLA-B27, в 90 раз выше, чем у лиц, не имеющих этого антигена. По оценкам, от 8 до 20% носителей антигена HLA-B27 действительно страдают анкилозирующим спондилитом или родственными заболеваниями. С антигеном HLA-B27 ассоциированы синдром Рейтера, спондилит, сопутствующий колиту и псориазу, острый придоциклит, олигоартрит, наблюдаемый у подростков и взрослых, а также «реактивный» артрит, отмечающий-

ся при инфекциях, вызванных сальмонеллами, шигеллами и иерсиниями. До сих пор не ясно, связана ли склонность к этим заболеваниям непосредственно с самим антигеном HLA-B27 или она обусловлена сцепленным генетическим признаком, имеющим, возможно, иммунную природу. Ассоциация перечисленных «спондилоартропатических» заболеваний с антигеном HLA-B27 наблюдается в разных этнических группах населения. Каких-либо ассоциаций перечисленных заболеваний с антигенами HLA-D не обнаружено.

Антиген HLA-B27 связан лишь с одной подгруппой артрита у детей — с поздним артритом, при котором поражается небольшое число суставов (тип II); следует отметить, что у этой группы детей вполне может иметь место начальная стадия анкилозирующего спондилита или какой-либо другой спондилоартропатии. Антигены DRW6 и DRW8 и DRW5 могут сочетаться с ювенильным ревматоидным артритом, характеризующимся поражением небольшого числа суставов (тип I), и хроническим иридоциклитом, а DRW4 — с положительным по ревматоидному фактору полиартритом.

Среди населения Северной Америки и Европы с антигенами HLA-B8 и HLA-DW3/DR3 ассоциируется другая группа заболеваний. К ней относятся хронический активный гепатит, целиакия, герпетический дерматит, сочетающийся с нарушениями всасывания, инсулинзависимый сахарный диабет, тиреоидит, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, тяжелая мнестения, синдром Шегрена, дерматомиозит у детей и, возможно, системная красная волчанка. Общей чертой всех этих болезней является хронический воспалительный процесс, часто сопровождающийся образованием антител, реагирующих с тканями человека («аутоантитела»), и воспалительное поражение эндокринных органов. Для носителей антигенов B8—DW3/DR3 риск возникновения любого из этих заболеваний относительно невысок, причем антигены локуса D в большей степени связаны с этими болезнями, чем антигены локуса В. Исследование гистосовместимости позволило выявить гетерогенные подгруппы некоторых из этих заболеваний: например, сахарного диабета (только инсулинзависимая форма сахарного диабета связана с B8—DW3/DR3) и герпетического дерматита (только герпетический дерматит, которому способствует нарушение всасывания, связан с B8—DW3/DR3). В разных расовых группах вышеуказанные заболевания могут быть ассоциированы с разными антигенами HLA.

Другие болезни человека, в частности рассеянный склероз и псориаз, имеют иную связь с антигенами локусов HLA-B и HLA-D. Небольшое число болезней связано в основном с антигенами локуса А, одной из таких болезней является гемахроматоз. Ревматоидный артрит взрослых ассоциирован только с антигенами HLA-D (DW4/DR4) и не связан антигенами локусов А, В и С.

Среди болезней человека, которые сцеплены с системой

HLA, т. е. наследуются вместе с антигенами системы гистосовместимости из поколения в поколение, следует отметить врожденную недостаточность компонентов комплемента C1 и C4, врожденную гиперплазию надпочечников и, возможно, предрасположенность к сепной лихорадке с гиперчувствительностью к пыльце амброзии.

Фенотип HLA в настоящее время не является диагностическим критерием какого-либо заболевания и его определение имеет небольшое практическое значение для клинической медицины. Исключение составляет титрование HLA для подбора доноров и реципиентов при трансплантации. Потенциально типирование HLA можно использовать для пренатальной диагностики сцепленных с HLA болезней, таких как недостаточность C4. Изучение гистосовместимости чрезвычайно важно для классификации болезней и для поисков возможных генетических факторов, предрасполагающих человека к различным болезням. Причины ассоциаций антигенов гистосовместимости с некоторыми болезнями человека еще предстоит объяснить.

14.42 ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — болезнь или группа болезней, характеризующихся хроническим синовитом и рядом внесуставных проявлений. Терминологические трудности связаны с тем, что в понятие ЮРА, по-видимому, включено не одно, а несколько заболеваний. Среди других названий этой болезни следует упомянуть такие, как болезнь Стилла, ювенильный хронический полиартрит и хронический детский артрит; термин ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) далее будет употребляться здесь как синоним этих названий. От ревматоидного артрита взрослых ювенильный ревматоидный артрит отличается как по суставным, так и по внесуставным проявлениям.

Ювенильный ревматоидный артрит — болезнь с чрезвычайно широким диапазоном проявлений, охватывающим несколько обширных клинических подгрупп (табл. 14-13). Положительный по ревматоидному фактору полиартрит наиболее близко напоминает ревматоидный артрит взрослых; полиартрит без ревматоидного фактора также встречается у взрослых. Олигоартрит типа II напоминает заболевания, объединенные у взрослых в группу «спондилоартропатий» (включая ранний анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера и артрит, сочетающийся с колитом). Артрит, начинающийся с системных проявлений, у взрослых встречается редко. Кроме того, у взрослых не описаны случаи олигоартрита (типа I), сочетающиеся с хроническим иридоциклитом. Знание этих характерных особенностей может быть полезно при постановке диагноза, наблюдении за течением заболевания и для адекватного лечения детей с хроническим артритом.

Этиология и эпидемиология. Этиология ревматоидного артрита, а также механизмы, поддерживающие хроническое воспаление,

Таблица 14-13. Подгруппы ювенильного ревматоидного артрита

	Полиартрит		Олигоартрит		С системным началом
	отрицательный по ревматоидному фактору	положительный по ревматоидному фактору	тип I	тип II	
Доля (%) среди больных ЮРА	20—25	5—10	35—40	10—15	20
Пол	90% составляют девочки	80% составляют девочки	80% составляют девочки	90% составляют мальчики	60% составляют мальчики
Возраст начала заболевания	На протяжении всего детства	Старший детский возраст	Младший детский возраст	Старший детский возраст	На протяжении всего детства
Суставы	Любые, с множественным поражением	Любые, с множественным поражением	Небольшое число крупных суставов: коленный, голеностопный, локтевой	Небольшое число крупных суставов: тазобедренный	Любые, множественное поражение
Сакроилит	Отсутствует	Наблюдается редко	Отсутствует	Наблюдается часто	Отсутствует
Иридоциклит	Наблюдается редко	Отсутствует	В 30% случаев — хронический иридоциклит	В 10—20% случаев острый иридоциклит	Отсутствует
Ревматоидный фактор	Отсутствует	В 100% случаев	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Антинуклеарные антитела	В 25% случаев	В 75% случаев	В 90% случаев	Отсутствуют	Отсутствуют
Исследование системы HLA	?	HLA-DR4	HLA-DR5, DRW8	HLA-B27	?
Исход	Тяжелый артрит, 10—15% случаев	Тяжелый артрит, более чем в 50% случаев	Поражение глаз, 10% случаев полиартрит -- 20%	Последующая спондилоартропатия, ?	Тяжелый артрит, 25% случаев

ние синовиальных оболочек, неизвестны. Согласно двум наиболее распространенным гипотезам, в основе заболевания лежит инфекция, вызванная неизвестными микроорганизмами, или реакция гиперчувствительности («аутоиммунная» реакция) на неизвестные стимулы. Из синовиальных оболочек, пораженных ревматоидным артритом, выделены разнообразные виды микроорганизмов, однако ни один из них не является абсолютно характерным для этой болезни. У экспериментальных животных такие микроорганизмы, как микоплазмы, способны вызывать хронический синовит, напоминающий ревматоидный артрит. В настоящее время изучается возможная роль вирусных инфекций. В пользу того, что в патогенезе заболевания участвуют иммунные механизмы, свидетельствует наличие ревматоидных факторов (антител, реагирующих с IgG) при ревматоидном артрите взрослых. Сами по себе эти антитела не являются причиной болезни, но иммунные комплексы, состоящие из ревматоидного фактора и IgG, могут поддерживать воспалительный процесс в синовиальных оболочках и являются причиной ревматоидного васкулита у больных серопозитивным ревматоидным артритом. Этому механизму соответствует низкий уровень комплемента в синовиальной жидкости некоторых больных ревматоидным артритом и в сыворотке больных с ревматоидным васкулитом. Однако такой гипотетический механизм не позволяет объяснить все случаи ревматоидного воспаления, поскольку хронический синовит может возникать при отсутствии ревматоидных факторов и нормальном уровне комплемента в суставной жидкости. Случаи хронического артрита у больных с недостаточностью IgA и гипогаммаглобулинемией дают основание предполагать, что иммунодефицитные состояния могут каким-то образом предрасполагать к развитию ревматоидного артрита; с другой стороны, у больных ревматоидным артритом не обнаружено явного иммунодефицита. Клинические проявления ЮРА могут возникать после острых системных инфекций или физической травмы суставов, однако прямая причинная связь с подобными событиями не доказана. Интеркуррентные заболевания, а также психические стрессы могут вызывать обострение ЮРА.

Олигоартрит типа II часто сочетается с наличием в семейном анамнезе анкилозирующего спондилита, синдрома Рейтера, острого иридоциклита или олигоартрита.

Олигоартрит типа I и серопозитивный по ревматоидному фактору полиартрит иногда отмечаются у одного из ближайших родственников больных детей или более. Семейная агрегация не наблюдается при формах с системным началом и серонегативном полиартритическом варианте заболевания.

ЮРА не относится к редким заболеваниям; согласно оценкам, в США около четверти миллиона детей поражено этим заболеванием. Примерно в 5% случаев ревматоидный артрит возникает в детстве. Заболевание может начинаться в любом возрасте, но обычно не раньше двухлетнего возраста.

Патоморфология. Ревматоидный артрит характеризуется хроническим негнойным воспалением синовиальных оболочек. При микроскопии в пораженных синовиальных тканях обнаруживаются отек, гиперемия и инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. Повышенная секреция суставной жидкости приводит к образованию внутрисуставного выпота. Выпячивания утолщенной синовиальной оболочки образуют ворсины, которые выступают в полость сустава; гиперплазированная синовиальная оболочка при ревматоидном артрите распространяется по поверхности суставного хряща и спаивается с ним (образование паннуса). По мере прогрессирования синовита происходит эрозия и постепенное разрушение суставного хряща. Механизм разрушения суставного хряща и других структур сустава при хронической пролиферации синовиальных оболочек остается невыясненным. Срок, в течение которого синовит приводит к необратимым изменениям в суставе, у разных больных варьирует. В целом стойкие повреждения суставного хряща при ЮРА возникают позднее, чем при ревматоидном артрите взрослых; у многих детей с ЮРА стойкое поражение суставов никогда не возникает, несмотря на длительно протекающий синовит. Деструкция суставных структур чаще возникает у детей с положительной по ревматоидному фактору формой ЮРА или с формой, которая начинается с системных проявлений. Раз начавшись, процесс деструкции суставных структур может привести к эрозии костной ткани на субхондральном уровне, сужению «суставного пространства» (за счет потери суставного хряща), разрушению и спаиванию костей, деформациям, подвывихам или анкилозу суставов. Могут возникнуть теносиновит и миозит. В зонах костей, прилегающих к пораженным суставам, могут отмечаться остеопороз, периостит, ускоренный рост эпифизов и преждевременное исчезновение эпифизарного хряща.

Ревматоидные узелки встречаются у детей реже, чем у взрослых, и возникают главным образом у больных, имеющих ревматоидный фактор; они характеризуются наличием фибриноидного материала, окруженного клетками хронического воспаления. Со стороны плевры, перикарда и брюшины могут отмечаться явления неспецифического фибринозного серозита; хронический констриктивный перикардит возникает очень редко. Ревматоидная сыпь гистологически представлена умеренно выраженным васкулитом с немногочисленными воспалительными клетками, окружающими мелкие сосуды в субэпителиальных тканях.

Клинические проявления. Полиартритная форма ЮРА характеризуется поражением большого числа суставов, включая (в типичных случаях) мелкие суставы кистей рук. У 35% детей с ЮРА полиартрит протекает без выраженных системных проявлений. Различают две подгруппы полиартрита: полиартрит без ревматоидного фактора (25% всех больных ЮРА) и полиартрит с ревматоидным фактором (10% всех

больных ЮРА). У больных, имеющих ревматоидный фактор, заболевание развивается в старшем возрасте, артрит протекает более тяжело, часто отмечаются ревматоидные узелки, иногда возникает ревматоидный васкулит. Полиартрит без ревматоидного фактора может возникнуть в течение всего детского возраста, обычно протекает довольно легко и редко сопровождается образованием ревматоидных узелков. Обеими формами ЮРА чаще болеют девочки. Множественный характер поражения суставов и принадлежность конкретного клинического случая к серопозитивной или серонегативной группе, как правило, устанавливаются на ранних стадиях заболевания.

Артрит может развиваться исподволь, с постепенным нарастанием скованности суставов, отечности и снижением подвижности. Кроме того, описаны молниеносные формы заболевания с внезапным появлением симптомов артрита. Пораженные суставы отечны, горячие на ощупь, однако покраснение кожи в области сустава отмечается редко. Припухлость является следствием периартикулярного отека, появления выпота в суставной полости и утолщения синовиальной оболочки. У некоторых детей объективным изменениям со стороны суставов предшествуют их скованность и ощущение дискомфорта. Пораженные суставы могут быть болезненными при пальпации, боли могут отмечаться при движениях; вместе с тем выраженная болезненность нехарактерна для данного заболевания, и многие дети не жалуются на боли в явно воспаленных суставах. На ранних стадиях заболевания ограничение подвижности суставов связано со спазмом мускулатуры, выпотом в суставную полость и пролиферацией синовиальных оболочек; на более поздних стадиях подвижность ограничена вследствие деструкции суставных поверхностей и анкилоза или контрактуры мягких тканей. Выраженная пролиферация синовиальных оболочек может приводить к формированию кистозных образований в области пораженных суставов; в отдельных случаях могут возникать грыжевые выпячивания синовиальных оболочек и излитие синовиальной жидкости в соседние структуры, особенно в области подколенной ямки (киста подколенной ямки). Утренняя скованность суставов после периодов со сниженной активностью характерна для ревматоидного артрита у детей и взрослых. У маленьких детей, при множественном поражении суставов, отмечается повышенная раздражительность. Они принимают типичную позу, старательно оберегая свои суставы от каких-либо движений (рис. 14-6).

Артрит, который может поражать любой сустав с синовиальным покрытием, часто начинается в крупных суставах, таких как коленный, голеностопный, локтевой и лучезапястный. Поражение суставов часто бывает симметричным. Воспаление проксимальных межфаланговых суставов приводит к возникновению веретенообразных или фузиформных изменений со стороны пальцев; часто отмечается поражение пястно-фаланговых суста-

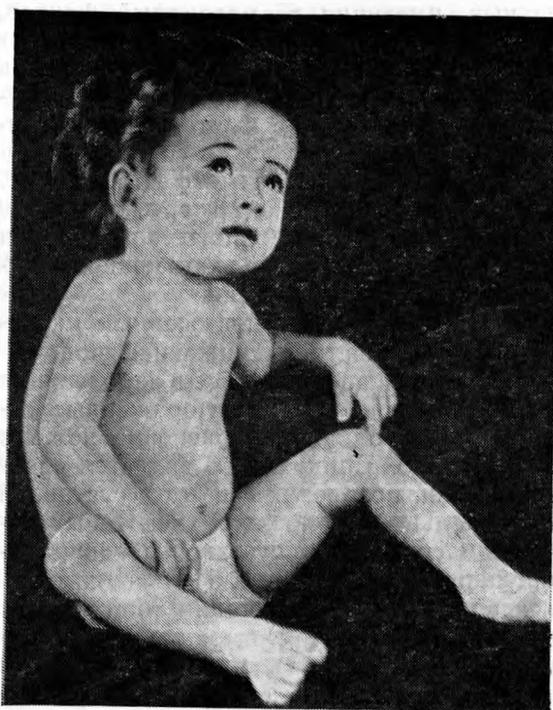


Рис. 14-6. Характерная поза ребенка с ювенильным ревматоидным артритом.

Обращают на себя внимание выражение тревоги на лице и шадящее положение суставов.

вов; могут быть поражены и дистальные межфаланговые суставы (рис. 14-7 и 14-8). Приблизительно у половины больных отмечается артрит шейного отдела позвоночника, характеризующийся скованностью и болью в области шеи. Часто поражается височно-нижнечелюстной сустав, что ведет к ограничению подвижности нижней челюсти и затрудняет открытие рта; боль в этом суставе маленькие дети могут воспринимать как ушную боль. У половины детей с полиартритом отмечается поражение тазобедренных суставов, которое обычно возникает на поздних стадиях болезни. Этот процесс может вести к разрушению головки бедренной кости; тяжелые поражения тазобедренных суставов являются одной из основных причин инвалидизации на поздних стадиях ЮРА (рис. 14-9). У некоторых больных отмечаются рентгенографические изменения со стороны крестцово-подвздошных суставов, которые обычно сочетаются с поражением тазобедренных суставов; эти изменения отличаются от таковых при анкилозирующем спондилите и не сопровождаются поражением поясничного отдела позвоночника. В редких случаях артрит перстнечепаловидного сустава приводит к осиплости голоса и стридору. Поражения грудино-ключичных суставов и реберно-хрящевых суставов могут вызывать боли в груди.



Рис. 14-7. Прогрессирующая деструкция суставов при положительном по ревматоидному фактору ювенильном ревматоидном артрите, несмотря на проведенное лечение кортикостероидами в дозах, достаточных для регрессии симптомов заболевания.

Рентгенограммы кисти в начале заболевания (а) и через 4 года (б); можно видеть исчезновение суставного хряща и деструктивные изменения дистальных и проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов, а также деструкцию и слияние костей запястья.

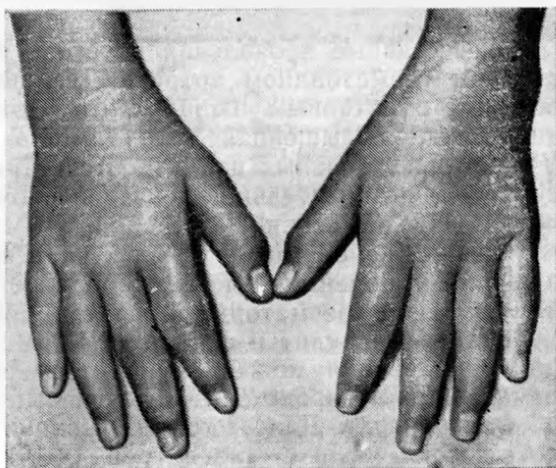


Рис. 14-8. Кисти и запястья большой ювенильной ревматоидным полиартритом, у которой не определяется ревматоидный фактор.

Обращает на себя внимание симметричность поражения пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов. В процесс вовлечены также оба запястья.



Рис. 14-9. Выраженные изменения тазобедренных суставов у мальчика в возрасте 13 лет с длительно текущим активным ювенильным ревматоидным артритом с системными проявлениями.

На рентгенограмме можно видеть разрушение головок бедренных костей и вертлужных впадин, сужение суставных щелей и подвывих левого тазобедренного сустава. На протяжении 9 лет больного лечили кортикостероидами.

Нарушение роста в зонах, прилегающих к воспаленным суставам, может приводить к чрезмерному удлинению или к укорочению пораженной конечности. Например, следствием хронического артрита коленного сустава может быть чрезмерная длина нижней конечности, а микрогнатия, вызванная артритом височно-нижнечелюстного сустава, является одним из поздних признаков перенесенного ЮРА. Деформированные маленькие стопы могут быть следствием поражения суставов стоп в раннем детстве, а укороченные пальцы — следствием поражения кистей рук.

Внесуставные проявления не столь выражены, как при системном ревматоидном артрите. Тем не менее у большинства больных с активным полиартритом отмечается недомогание, анорексия, повышенная возбудимость и умеренная анемия. У некоторых больных наблюдаются также субфебрильная температура, незначительная гепатоспленомегалия и лимфоаденопатия. Изредка возникают перикардит и иридоциклит. В местах сдавления тканей могут появляться ревматоидные узелки, как правило, у больных, имеющих ревматоидный фактор. У больных, имеющих ревматоидный фактор, временами возникает ревматоидный васкулит и синдром Шегрена. В периоды активизации заболевания может замедляться рост ребенка; во время ремиссий часто происходит интенсивный рост.

Олигоартрит. Для этого заболевания характерно поражение небольшого числа суставов (рис. 14-10). Поражаются главным

Рис. 14-10. Характерный внешний вид ребенка, страдающего олигоартритом, начавшимся в период раннего детства.

Следует обратить внимание на припухлость правого коленного сустава.

образом крупные суставы; локализация артрита носит асимметричный или «пятнистый» характер. Различают две подгруппы: в первую входят в основном девочки, у которых артрит возникает в раннем возрасте и которые подвержены повышенному риску возникновения хронического иридоциклита (олигоартрит типа I); к другой относятся главным образом мальчики, у которых артрит возникает в более позднем возрасте и которые подвержены повышенному риску развития впоследствии спондилоартропатии (олигоартрит типа II).

Олигоартрит типа I отмечается приблизительно у 35—40 % больных ЮРА. Им страдают в основном девочки, обычно он возникает в возрасте до 4 лет. Ревматоидные факторы, как правило, отсутствуют, у 90%

больных обычно обнаруживаются антинуклеарные антитела. Частота антигена HLA-B27 не повышена. Чаще всего поражаются коленный, голеностопный и локтевой суставы; в отдельных случаях отмечается «пятнистое» поражение других суставов, таких, как височно-нижнечелюстной, отдельные суставы пальцев ног и рук, суставы запястья или шеи. Тазобедренные суставы и тазовый пояс, как правило, не поражены, не характерен также сакроилеит. Клинические признаки поражения суставов и данные гистологического исследования синовиальных тканей не отличимы от таковых при полиартритной форме ЮРА. У 80% больных с олигоартритом типа I и в дальнейшем сохраняется ограниченное поражение суставов, однако у 20% по прошествии нескольких лет в про-



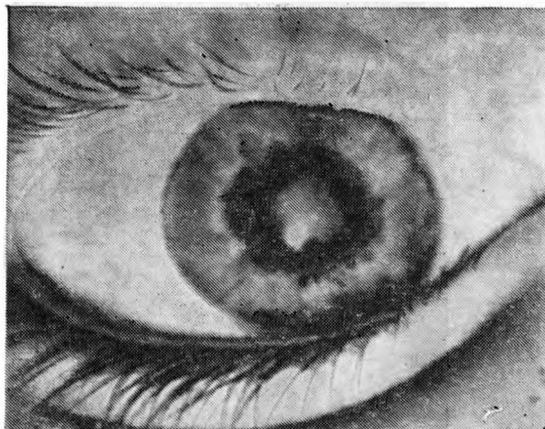


Рис. 14-11. Хронический иридоциклит при ревматоидном артрите.

Распространенные синехии задней камеры обусловили образование зрачка небольшого размера и неправильной формы. Видна зрелая катаракта и начинающаяся кератопатия, которую можно идентифицировать на роговице в положении, соответствующем 3 и 9 часам.

цесс могут вовлекаться другие крупные суставы, однако заболевание, как правило, не трансформируется в распространенную полиартритную форму. Разграничить эти подгруппы на ранних сроках невозможно. Артрит может носить хронический или рецидивирующий характер, однако тяжелая инвалидизация или деструкция суставов нетипичны для этой формы ЮРА. Вместе с тем большие олигоартритом типа I подвержены повышенному риску развития осложнений со стороны глаз; у 30% таких детей хронический иридоциклит развивается на той или иной стадии болезни.

Характерно наличие характерной взаимосвязи хронического иридоциклита с ранними симптомами ЮРА, активностью артрита или повышением СОЭ. Иногда на ранних стадиях иридоциклита возникают покраснение глаз, боль, фотофобия и снижение остроты зрения. Иридоциклит может поражать один или оба глаза. Если вначале иридоциклит носит односторонний характер, то второй глаз обычно не поражается. Иногда иридоциклит бывает первым проявлением ЮРА, однако обычно он возникает через 10 или более лет после развития артрита. У больных с иридоциклитом часто обнаруживаются антинуклеарные антитела. Наиболее ранним признаком воспаления радужки и реснитчатого тела является повышение числа клеток и количества белка в жидкости передней камеры глаза, это может быть обнаружено только при исследовании с помощью щелевой лампы. Воспаление глаз может сохранять активность в течение ряда лет. К последствиям иридоциклита (рис. 14-11) относятся синехии задних отделов, осложненные катаракты, вторичная глаукома и Phthisis bulbi (дегенеративное разрушение глазного яблока). Все это может приводить к потере зрения; в тяжелых случаях развивается необратимая слепота. Для сохранения зрения важное значение имеют раннее выявление и своевременное лечение иридоциклита (до воз-

никновения рубцовых изменений). По этой причине всех детей с олигоартритом типа I необходимо исследовать с помощью щелевой лампы 3—4 раза в год, по меньшей мере на протяжении первых 5 лет заболевания, независимо от активности артрита.

Другие внесуставные проявления олигоартрита обычно слабо выражены; субфебрильная температура, недомогание, незначительная гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, а также легкая анемия могут сопутствовать активному артриту.

Олигоартрит типа II встречается приблизительно у 10—15% больных ЮРА. Болеют в основном мальчики, болезнь обычно возникает у детей старше 8 лет. В семейном анамнезе обычно отмечается олигоартрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Рейтера или острый иридоциклит. Ревматоидные факторы и антинуклеарные антитела отсутствуют; 75% больных являются носителями антигена HLA-B27. В основном поражаются крупные суставы, особенно суставы нижних конечностей; иногда артрит захватывает суставы стопы, височно-нижнечелюстной сустав, суставы верхних конечностей. Часто отмечается боль в области пяток (тендинит пяточного сухожилия), кроме того, воспаление может поражать участки прикрепления связок к костям (энтезопатия). Часто уже на ранних стадиях заболевания поражение захватывает тазовый пояс, причем во многих случаях отмечаются рентгенографические признаки сакроилеита. Периферический артрит обычно протекает доброкачественно и часто носит транзиторный характер. Тем не менее временами боли в тазобедренных суставах и стопах могут быть весьма выраженными; эти изменения зачастую подвергаются обратному развитию в результате лечения.

Многолетние наблюдения за больными олигоартритом типа II показали, что у некоторых из них возникают изменения, типичные для анкилозирующего спондилита с поражением поясничного отдела позвоночника; могут возникать изменения, соответствующие синдрому Рейтера (гематурия, уретрит, острый иридоциклит и поражения кожи и слизистых оболочек), или даже колит. В конечном счете состояние здоровья этих детей определяется развитием какого-либо из вышеперечисленных видов хронических спондилоартропатий; однако степень вероятности таких переходов неизвестна. При наблюдении в динамике за детьми с олигоартритом типа II необходимо регистрировать результаты измерений степени сгибания спины и объема грудной клетки на вдохе. Хотя хронический иридоциклит не сочетается с этой формой ЮРА, у 10—20% больных возникают приступы самопроходящего острого иридоциклита, который характеризуется выраженностью ранних симптомов, но редко приводит к рубцовым изменениям.

Форма ЮРА, начинающаяся с системных проявлений. Системная форма ЮРА характеризуется выраженными внесуставными проявлениями (табл. 14-14), среди которых особо следует

Таблица 14-14. Проявления системной формулы ювенильного ревматоидного артрита

Признак	Процент
Интермиттирующая лихорадка	100
Ревматоидная сыпь	95
Гепатоспленомегалия и/или лимфаденопатия	85
Плеврит и/или перикардит	60
Боли в животе	20
Выраженный лейкоцитоз	85
Выраженная анемия	40
Ревматоидные факторы	0
Антинуклеарные антитела	0
Артрит/артралгия/миалгия в фебрильные периоды	100
Хронический артрит	90
Иридоциклит	0

выделить высокую лихорадку и ревматоидную сыпь. Эта форма встречается у 20% больных. В отличие от большинства других форм ЮРА ею мальчики и девочки болеют одинаково часто. Симптомы общего характера при данной форме ЮРА, как правило, являются ведущими.

Лихорадка носит интермиттирующий характер, ежедневно или дважды в день температура поднимается до 39,5°C и выше, после чего быстро снижается до нормального или субнормального уровня (рис. 14-12). Подъем температуры обычно

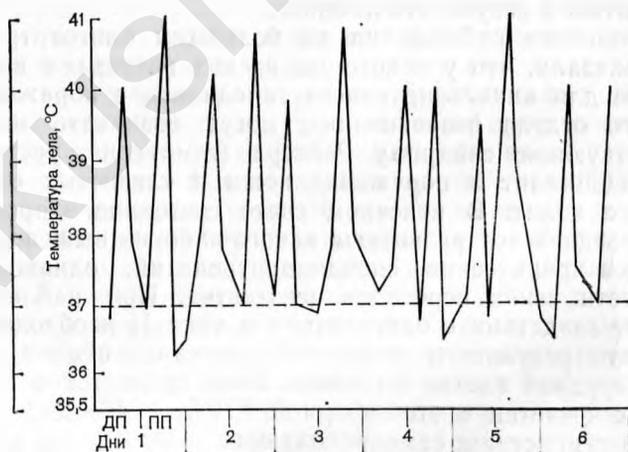


Рис. 14-12. Типичная температурная кривая при ювенильном ревматоидном артрите с системными проявлениями.

Отмечается однократное или двукратное повышение в течение дня температуры тела до 39°C и более с последующим быстрым снижением до нормальных или субнормальных уровней.

ДП — до полудня; ПП — после полудня.

Рис. 14-13. Сыпь при ювенильном ревматоидном артрите с системным началом (по: Schaller J. G. In: Instructional course lectures, American Academy of Orthopedic Surgery, vol. XXIII. — St. Louis: CV Mosby, 1974).



происходит в вечернее время, но иногда и по утрам. Повышение температуры часто сопровождается приступами озноба. Во время подъема температуры дети выглядят очень болезненно, а после ее снижения — удивительно бодрыми. Ревматоидная сыпь имеет характерный вид (рис. 14-13) и носит мимолетный возвратный характер. Отдельные элементы представляют собой бледные розово-красные макулы небольшого размера (несколько миллиметров). В центре макулы часто отмечается зона с более бледным оттенком; обширные высыпания могут носить сливной характер. Наиболее часто сыпь появляется на туловище и проксимальных отделах конечностей, но может локализоваться на любых участках тела, включая ладонные и подошвенные поверхности. Обычно сыпь появляется в фебрильные периоды, однако ее возникновение может быть спровоцировано травмой кожи, тепловым воздействием и даже эмоциями. У большинства детей с активной системной формой ЮРА отмечается гепатоспленомегалия и генерализованная лимфоаденопатия. Органомегалия может быть весьма выраженной. Функция печени может быть слегка нарушена, а гистологическая картина лимфатических узлов может напоминать лимфому. Примерно у одной трети больных детей возникает плеврит или перикардит, которые часто протекают субклинически. На рентгенограммах грудной клетки иногда выявляется утолщение плевры и небольшой выпот в плевральной полости; выпот в полость перикарда может быть значительным и сопровождаться изменениями на ЭКГ. Перикардит при ЮРА обычно про-

текает доброкачественно. В редких случаях выраженная боль в груди, одышка или сердечная недостаточность в сочетании с признаками миокардита или без таковых требуют проведения интенсивной терапии. Иногда (в периоды активизации системного заболевания) могут появляться интерстициальные инфильтраты в легких, однако хроническое ревматоидное поражение легких у детей отмечается очень редко. В периоды активизации у небольшого числа детей могут возникать приступы сильных болей в животе. Часто наблюдаются лейкоцитоз и даже лейкомоидные реакции. Анемия также относится к частым проявлениям активного заболевания и иногда может быть весьма выраженной. Имеются сообщения о случаях диссеминированного внутрисосудистого свертывания и острой печеночной недостаточности; до сих пор не выяснено, относятся ли они к проявлениям болезни или же связаны с лекарственной терапией (ацетилсалициловая кислота, препараты золота).

У большинства детей с системной формой ЮРА в начале заболевания или спустя несколько месяцев появляются симптомы поражения суставов, однако на ранних стадиях признаки артрита могут быть упущены из виду из-за ярко выраженных общих симптомов. У некоторых больных первоначально отмечается лишь выраженная миалгия, артралгия или транзиторный артрит. У небольшого числа больных артрит развивается лишь спустя месяцы и даже годы после начала болезни. Поражение суставов в конечном итоге принимает форму полиартрита. Системные проявления ЮРА в течение нескольких месяцев обычно спонтанно исчезают, но иногда могут рецидивировать. Состояние здоровья детей с системной формой ЮРА в конечном счете определяется артритом, который у некоторых больных принимает хроническое течение и персистирует после исчезновения общих симптомов заболевания. По достижении больным зрелого возраста системные проявления заболевания редко возобновляются даже в тех случаях, когда сохраняются признаки хронического артрита.

Течение болезни и прогноз. Основной причиной нарушения здоровья при полиартритной и системной формах ЮРА является хроническое поражение суставов; при олигоартрите типа I основной причиной нарушения здоровья становится хронический иридоциклит, а при олигоартрите типа II — спондилоартропатии. В каждом конкретном случае исход заболевания предсказать невозможно. Даже при тяжелых системных проявлениях ЮРА редко угрожает жизни больного. Болезнь может протекать с обострениями и ремиссиями; на протяжении ряда лет могут сохраняться умеренно выраженные симптомы артрита, незначительно снижающие работоспособность больного; реже тяжелый артрит, прогрессируя, приводит к деструкции суставов и к стойкой деформации. Ремиссия не всегда наступает в пубертатном возрасте; у некоторых больных и после достижения взрослого возраста сохраняются признаки активного артрит-

та; есть и такие больные, у которых после многих лет казалось бы полной ремиссии вновь возникает обострение. Обострения могут быть связаны с интеркуррентными заболеваниями; после гепатита и других заболеваний печени может наступить транзиторная ремиссия артрита.

Прогноз в отношении функции суставов наиболее неблагоприятен у имеющих ревматоидный фактор больных полиартритной и системной формами ЮРА. В целом, однако, прогноз благоприятный. По меньшей мере у 75% больных ЮРА в конечном итоге наступает длительная ремиссия без выраженных стойких деформаций или потери функции суставов. Лишь у небольшого числа больных деформации суставов приводят к инвалидизации. Чаще всего причиной инвалидизации бывают тяжелое поражение тазобедренных суставов, а также потеря зрения в результате иридоциклита. У некоторых больных развивается вторичный амилоидоз, который обычно проявляется протеинурией и диагностируется путем обнаружения амилоида в тканях; в Англии и других странах Европы амилоидоз возникает приблизительно у 5% больных ЮРА; в США это осложнение ЮРА встречается крайне редко.

Лабораторные данные. Специфических лабораторных или диагностических тестов не существует. В активной стадии ЮРА СОЭ обычно, хотя и не всегда, повышена. Часто наблюдается анемия, характеризующаяся, как правило, низким числом ретикулоцитов и отрицательными результатами пробы Кумбса; анемия может иметь железодефицитную природу. Число лейкоцитов часто повышено; иногда, особенно при системной форме ЮРА, отмечаются лейкомоидные реакции, при которых число лейкоцитов может достигать $10-30 \cdot 10^9/\text{л}$, иногда $75 \cdot 10^9/\text{л}$. Общий анализ мочи, как правило, без изменений; во время лечения салицилатами в моче могут обнаруживаться единичные эритроциты и клетки почечных канальцев. Может изменяться содержание сывороточных белков. При этом часто отмечается снижение уровня альбумина и повышение уровня α_2 - и γ -глобулинов. Может быть повышен уровень отдельных или всех классов иммуноглобулинов. Антиядерные антитела обнаруживаются у больных, не имеющих ревматоидного фактора (25%), имеющих ревматоидный фактор (75%) и больных олигоартритом типа I (60%), однако редко встречаются или вообще не встречаются у больных системной формой ЮРА и олигоартритом типа II. Отмечается выраженная корреляция между присутствием антиядерных антител и хроническим иридоциклитом, однако наличие антител не коррелирует с тяжестью артрита. Иногда обнаруживаются LE-клетки.

Ревматоидные факторы присутствуют примерно у 5% больных ЮРА, частота их выявления коррелирует с более поздним началом болезни. Даже при длительном течении активной формы ЮРА не отмечается появления ревматоидных факторов у больных, у которых они ранее отсутствовали. Рев-

матоидные факторы чаще всего выявляются при полиартритной форме ЮРА, форме, возникающей в старшем детском возрасте, тяжелом деструктивном артрите, а также при наличии ревматоидных узелков; иногда они сочетаются с ревматоидным васкулитом и синдромом Шегрена.

Результаты определения антигенов гистосовместимости описаны выше.

Синовиальная жидкость при ЮРА мутная, может спонтанно свертываться и обычно содержит повышенное количество белка. Число клеточных элементов варьирует от 5000 до 80 000 в 1 мл с преобладанием нейтрофилов. Уровень глюкозы в суставной жидкости может быть снижен, а уровень комплемента — в пределах нормы или снижен.

К ранним рентгенографическим признакам относятся отечность мягких тканей, остеопороз и периостит в области пораженных суставов (рис. 14-14). Процесс слияния эпифиза с метафизом в зоне поражения может быть ускорен, а рост кости — усилен или снижен. При длительном активном артрите могут возникать эрозии в субхондриальных участках кости и истончение хряща, могут отмечаться выраженные в различной степени деструкция и сращение костей. Весьма характерны поздние рентгенографические изменения со стороны кистей и запястий (см. рис. 14-7). Характерны изменения и шейных позвонков. Они проявляются сужением и в конечном итоге спаянием дуг позвонков (чаще всего С2 и С3; рис. 14-15), а также эрозии зубовидного отростка второго шейного позвонка, подвывиха атлантаосевого сустава и недоразвития тел позвонков. При олигоартрите типа II рентгенографически часто отмечается сакроилиит, напоминающий анкилозирующий спондилит.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз ставят на основании клинических данных, учитывая наличие артрита или типичных системных проявлений на протяжении не менее 3 мес подряд и исключая другие заболевания.

На ранних стадиях следует дифференцировать ЮРА с пиогенными или туберкулезными инфекциями суставов, остеомиелитом, сепсисом или артритом, связанным с другими острыми инфекционными болезнями. Для этого могут быть полезны посев суставной жидкости на питательные среды, туберкулиновые тесты и рентгенография пораженных суставов. Непродолжительный артрит может наблюдаться при ряде вирусных инфекций, а также после иммунизации против краснухи. Гонококковая инфекция также может быть причиной артрита. Иногда боли и припухлость одного или нескольких суставов бывают начальными симптомами острого лейкоза или других злокачественных новообразований; об этом следует помнить в тех случаях, когда симптомы появились недавно и сочетаются с выраженной анемией, тромбоцитопенией и другими изменениями лейкоцитарной формулы.

Рис. 14-14. Ранние изменения на рентгенограмме при ЮРА (длительность болезни менее 6 мес).

Отек мягких тканей, периостальное формирование новой костной ткани в области проксимальных межфаланговых суставов II и IV пальцев.

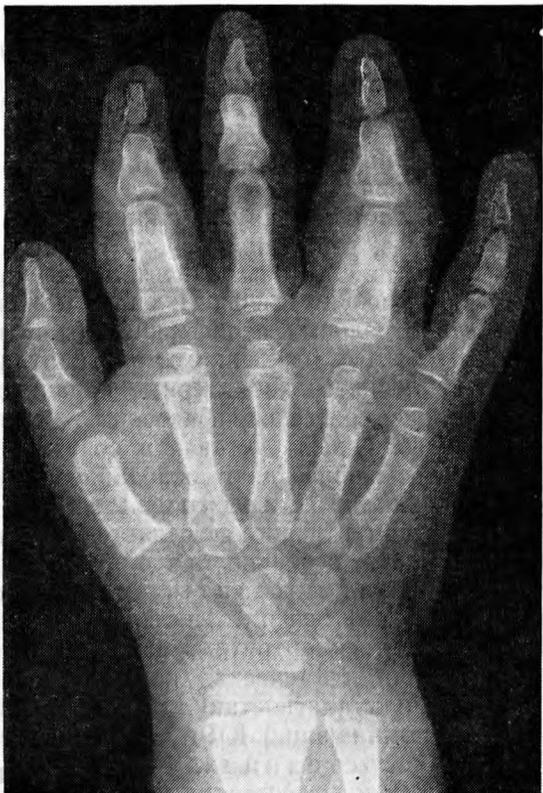
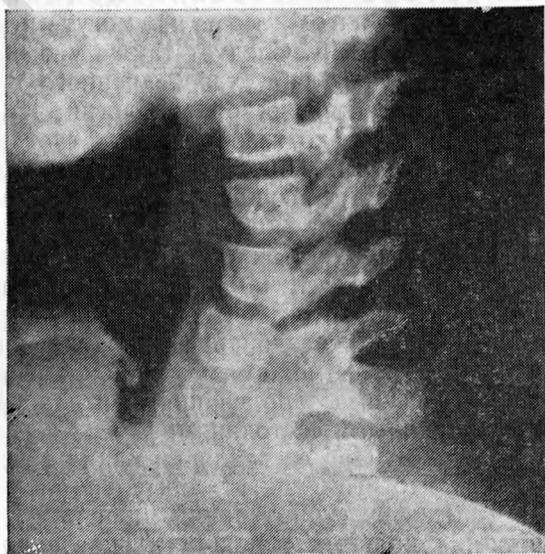


Рис. 14-15. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника при длительно текущем активном ювенильном ревматоидном артрите.

Отмечаются срастание дуг позвонков между С2—С3, сужение и эрозии других дуг позвонков, в результате чего возникла патологическая кривизна.



При остром ревматизме транзиторный мигрирующий характер артрита и наличие кардита помогают в проведении дифференциальной диагностики. Системная красная волчанка (СКВ) и смешанное соединительнотканное заболевание могут быть причинами артрита, который клинически не отличим от ревматоидного артрита, однако изменения со стороны суставов менее выражены и, кроме того, присутствуют другие клинические проявления СКВ; следует отметить, что, как и при СКВ, при ЮРА могут обнаруживаться антинуклеарные антитела и иногда LE-клетки. Анкилозирующий спондилит может начинаться в виде артрита отдельных периферических суставов, клинически неотличим от ЮРА (особенно от олигоартрита типа II) до тех пор, пока не появятся характерные поражения позвоночника; наличие ранних рентгенографических изменений со стороны крестцово-подвздошных суставов в сочетании с болями в пояснице и в тазовом поясе дают основание предполагать анкилозирующий спондилит. Синдром Рейтера (артрит, уретрит и конъюнктивит) редко встречается у детей, однако о нем следует помнить, особенно при олигоартрите типа II. Васкулиты, дерматомиозиты, язвенный колит, регионарный энтерит, псориаз и саркоидоз могут сопровождаться артритом, похожим на ЮРА, однако обычно характерная клиническая картина позволяет провести дифференциальную диагностику. В редких случаях хронический артрит, напоминающий ЮРА, наблюдается при иммунодефицитных состояниях.

Всевозможные состояния, такие, как травма суставов, болезнь Легга—Пертеса, болезнь Осгуда—Шлаттера и соскальзывание эпифиза головки бедренной кости, могут первоначально протекать под маской ЮРА. Следует также упомянуть острый токсический синовит тазобедренного сустава — транзиторное заболевание неизвестной этиологии; ЮРА редко начинается с поражения только тазобедренных суставов или поражает только эти суставы. Пигментированный виллезонодулярный синовит, редко встречающиеся разрастания синовиальной ткани обычно поражают лишь какой-то один сустав.

Определенную ценность имеет биопсия синовиальной ткани, особенно в тех случаях, когда необходимо исключить инфекцию при моноартрите. Необходимо, однако, учитывать, что гистологическое исследование синовиальной ткани не позволяет провести грань между различными формами ЮРА, другими ревматическими заболеваниями и даже так называемыми постинфекционными состояниями.

Лечение. При составлении плана лечения врач должен иметь в виду, что несмотря на длительность течения ЮРА и отсутствие специфической терапии, окончательный прогноз для большинства больных хороший и болезнь лишь в редких случаях

принимает угрожающий жизни характер. Ведение таких детей и поддержание контактов с их семьями становится своеобразной проверкой способности врача основывать терапевтический подход на принципах целостности организма ребенка, проявляя при этом доброту, выдержку и понимание. Непредсказуемые обострения заболевания вызывают разочарование и затрудняют оценку эффективности лечения. Понятно стремление родителей больного ребенка проконсультировать его у разных специалистов, кроме того, родители часто прибегают к различным новомодным и даже шарлатанским методам лечения. С другой стороны, хронический характер заболевания может побудить родителей к прекращению лечения, что ведет к развитию инвалидирующих поражений, которых вполне можно было бы избежать.

Неотложная и длительная терапия преследует двоякую цель: 1) сохранение функции суставов и обеспечение адекватного лечения внесуставных проявлений при минимальном побочном действии лекарств; 2) оказание помощи семье и больному ребенку в достижении ими оптимальной психосоциальной адаптации. В идеале такой подход требует преданного отношения к делу со стороны семейного врача, который должен работать в тесном контакте со специалистами-консультантами.

Целый ряд лекарственных препаратов эффективно подавляет воспалительный процесс. Наиболее безопасным препаратом, дающим удовлетворительные результаты, является ацетилсалициловая кислота; дозы, обеспечивающие содержание ацетилсалициловой кислоты в крови в пределах 200—300 мг/л, обычно устраняют как проявления артрита, так и общие симптомы. Такой уровень препарата в крови может быть достигнут при суточной дозе примерно в 100 мг/кг массы тела для детей с массой 25 кг и меньше. Детям с большей массой тела и детям старшего возраста можно назначать ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 2,4—3,6 г. Дозы, необходимые отдельным больным, существенно варьируют. За больными следует осуществлять тщательное наблюдение для того, чтобы своевременно обнаружить признаки токсичности препарата. Для получения полного эффекта может потребоваться проведение терапии в течение недель и даже месяцев. После установления необходимой дозы препарата и стабилизации реакции на нее лечение можно продолжать на протяжении ряда лет. Длительное лечение салицилатами может быть относительно безопасным даже для маленьких детей при условии, что врачи, больные дети и их родители осознают возможность возникновения токсических эффектов. Интоксикацию, связанную с передозировкой препарата, можно предотвратить при тщательном расчете доз. Родители должны быть знакомы с такими ранними признаками интоксикации салицилатами у детей, как учащенное или затрудненное дыхание, сонливость или другие изменения со стороны центральной нервной системы. Шум в ушах,

часто возникающий у взрослых при интоксикации салицилатами, у детей отмечается редко. В связи с возможным раздражающим действием на слизистую оболочку желудка салицилаты необходимо принимать с пищей. При появлении жалоб на боли в животе следует использовать антациды или «забуферные» препараты салицилатов либо заменить ацетилсалициловую кислоту на салицилат холина. Детей, которые постоянно жалуются на боль в животе, необходимо обследовать для выявления язвенной болезни. Геморрагические проявления и реакции гиперчувствительности при использовании терапевтических доз аспирина наблюдаются крайне редко. В литературе описаны случаи повышения уровня печеночных ферментов у больных ревматическими заболеваниями, получавшие большие дозы салицилатов; такое повышение редко сочетается с клинически значимым поражением печени. Последние эпидемиологические исследования дают основание считать, что прием аспирина может сопровождаться развитием синдрома Рея у детей, больных ветряной оспой или гриппом; до полного выяснения этого вопроса не следует назначать ацетилсалициловую кислоту детям с этими инфекциями.

Для лечения артрита у взрослых используют ряд нестероидных противовоспалительных препаратов. Эти препараты примерно так же эффективно, как ацетилсалициловая кислота, снимают боль и воспаление, некоторые из них особенно эффективны при спондилоартропатиях. К этим препаратам относятся фенилбутазон, индометацин, толметин, ибупрофен, напроксен и фенпрофен. Из них лишь толметин в настоящее время разрешен в США для лечения детей; для некоторых больных этот препарат может оказаться удобной заменой аспирина. Побочные действия препарата немногочисленны.

Показания к использованию системных кортикостероидов при ЮРА весьма ограничены. Эти препараты приводят к быстрому исчезновению симптомов, однако с их помощью не удается достичь стойкой ремиссии или предупредить поражение суставов (см. рис. 14-7). Выказано предположение, что длительное лечение стероидами ведет к деструкции хряща и асептическому некрозу костей, особенно головки бедренной кости (см. рис. 14-9). В терапевтических дозах кортикостероиды могут угнетать функцию коры надпочечников и подавлять рост, они обладают рядом других потенциально опасных побочных действий. Невозможно заранее точно установить дозу, необходимую для устранения симптомов болезни; более того, при длительной терапии может возникнуть необходимость в увеличении дозы.

Показания к применению кортикостероидов при ЮРА включают: тяжелую системную форму болезни, не поддающуюся адекватной терапии салицилатами, и иридоциклит, не поддающийся лечению с помощью местных стероидных препаратов. В первом случае, а также в тех редких ситуациях, когда воз-

никает сердечная декомпенсация вследствие перикардита или миокардита, показано применение преднизолона, причем начальная доза должна составлять 1—2 мг/(кг·сут). Сразу же после исчезновения симптомов следует снизить дозу и постепенно отменить препарат под прикрытием салицилатов. Во время снижения дозы кортикостероидов часто отмечается транзиторное обострение, которое не должно быть неожиданностью для врача. Поскольку системные проявления ЮРА обычно имеют самоограниченное течение, прием преднизолона обычно можно спокойно прекратить в течение нескольких недель или месяцев. При иридоциклите, не поддающемся лечению с помощью местных стероидных препаратов, показано системное введение кортикостероидов в дозах, обеспечивающих ликвидацию воспаления глаз, при постоянном контроле за эффективностью лечения посредством исследования со щелевой лампой; кортикостероиды иногда достаточно принимать один раз в сутки или через день. Наблюдение за эффективностью лечения должны осуществлять терапевт и офтальмолог.

Применение кортикостероидов только для снятия суставных проявлений показано лишь в редких ситуациях. Это связано с тем, что кортикостероиды не могут излечить артрит или предупредить возникновение поражений суставов, кроме того, побочные действия этих препаратов могут переноситься больным хуже, чем само заболевание суставов. Прежде чем прибегать к этим препаратам, необходимо исчерпать другие терапевтические средства. При использовании кортикостероидов следует стремиться применять наименьшие эффективные дозы, давать их через день или один раз в сутки, а также сводить к минимуму длительность лечения.

Соли золота не получили широкого применения при ЮРА; их токсичность для детей не выше, чем для взрослых, а эффективность примерно одинакова у тех и других. Эти препараты могут быть полезны в тех случаях, когда артрит не поддается терапии салицилатами. Лечение препаратами золота состоит в еженедельных инъекциях, причем каждой инъекции должно предшествовать тщательное обследование для выявления признаков токсичности (сыпь, изъязвление слизистых оболочек, лейкопения, тромбоцитопения, анемия и протеинурия). Исходно ауриотиомолат натрия (миокризин) вводят в дозе 2,5—5,0 мг внутримышечно, через неделю вводят такую же дозу, в дальнейшем проводят поддерживающую терапию [1 мг/(кг·нед)] внутримышечно; недельная доза в 25 мг препарата достаточна для детей с массой тела 25—60 кг; более крупным подросткам можно вводить по 50 мг в неделю. Терапевтический эффект обычно достигается через несколько месяцев, однако при отсутствии какой-либо положительной динамики через 20—24 нед после инъекций введение этого препарата следует прекратить. При наличии положительного эффекта интервалы между инъекциями следует постепенно увеличить до 3—4 нед и в таком

режиме продолжать терапию в течение неопределенно долгого срока. На протяжении всего лечения необходимо наблюдать за больным в целях выявления побочных действий препарата; при появлении признаков токсичности почти во всех случаях необходимо прекратить его использование. Препараты золота, применяемые внутрь, проходили испытания, но пока недоступны для широкого использования.

Хлорохин и гидроксихлорохин могут дать хороший эффект у некоторых детей с ЮРА. Однако применять эти препараты следует крайне осторожно в связи с возможным токсическим воздействием их на сетчатку глаза; офтальмологическое исследование при применении этих препаратов необходимо проводить каждые 3 мес. В настоящее время проводятся клинические испытания d-пенициллина для лечения артрита у детей, однако он потенциально токсичен и пока относится к группе экспериментальных препаратов. Предлагалось лечить ЮРА такими препаратами, как азатиоприн и циклофосфамид, однако использование их у детей для симптоматического лечения болезни, которая редко угрожает жизни, вряд ли оправдано, по крайней мере до тех пор, пока не будут более полно изучены отдаленные последствия их применения. Предварительные исследования дают основание считать, что хлорамбуцил и азатиоприн могут оказаться эффективными для лечения потенциально смертельного амилоидоза, связанного с ЮРА.

Лечебная физкультура и трудотерапия имеют важное значение для улучшения двигательной функции укрепления мускулатуры в области пораженных суставов, а также для функциональной реабилитации больного. Больных и их родителей необходимо обучить соответствующим программам физических упражнений, которые следует ежедневно выполнять на дому. Такие физические занятия, как езда на трехколесном велосипеде и плавание, способны принести большую пользу больному. Применение шин для иммобилизации коленных суставов и запястий в ночное время может оказаться полезным для предупреждения и коррекции деформаций этих суставов. При этом следует избегать использования цилиндрических шин и длительной иммобилизации суставов. Постельный режим не играет существенной роли в лечении. Обычно дети сами регулируют свою физическую активность; вообще рекомендуется избегать лишь таких видов физической активности, которые приводят к переутомлению и появлению болей в суставах. Для коррекции деформации суставов иногда приходится прибегать к ортопедическим операциям. Иногда полезной оказывается синовэктомия отдельных суставов, однако она, безусловно, не может излечить больного. В настоящее время стала возможной тотальная замена пораженных суставов, особенно тазобедренного и коленного (после полного завершения роста). Инъекции кортикостероидов в отдельные суставы иногда дают положительный

эффект, однако повторные инъекции делать не следует. Дети с микрогнатией иногда нуждаются в ортодонтической помощи или в хирургическом лечении.

Для сохранения зрения необходимо быстро диагностировать и лечить иридоциклит. Врач должен внимательно следить за состоянием глаз. У детей с системной формой ЮРА и с полиартритом исследование глаз с помощью щелевой лампы необходимо проводить по крайней мере один раз в год, а у детей с олигоартритом — 4 раза в год. Родители ребенка должны быть предупреждены о том, что им следует немедленно обращаться к специалисту при появлении любых глазных симптомов или снижения остроты зрения. Лечение иридоциклита должно проводиться под наблюдением офтальмолога. Вначале иридоциклит лечат местными стероидными препаратами и мидриатическими средствами. При отсутствии быстрого эффекта от местных препаратов следует перейти к приему системных стероидов или к инъекциям их под конъюнктиву. Важное значение имеет длительное и частое наблюдение за состоянием органов зрения. Для коррекции стойких поражений глаз может потребоваться хирургическое вмешательство.

Детей, страдающих ЮРА, необходимо убеждать в том, что они должны вести, насколько это возможно, нормальный образ жизни. Дети и их родители должны иметь представление о прогнозе болезни, а врач должен поддерживать в них чувство оптимизма. Не следует склонять больных детей к мысли, что они являются инвалидами, напротив, они должны быть приучены к максимальной самостоятельности в повседневной жизни. При соответствующем поощрении большинство детей могут вести нормальный образ жизни, посещать школу и участвовать в обычных видах физической деятельности, за исключением занятий спортом, требующих чрезмерной физической нагрузки. Следует избегать длительной госпитализации таких детей. Детям, у которых имеются инвалидизирующие поражения, необходимо оказывать помощь в выборе профессии.

14.43 АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

Анкилозирующий спондилит проявляется скованностью и болями в спине, поражением крестцово-подвздошных суставов и распространением патологического процесса на суставы и околосуставные ткани поясничного, грудного и шейного отделов позвоночника. Примерно у половины больных имеет место также артрит периферических суставов. Болезнь обычно поражает молодых людей и лиц среднего возраста, однако иногда она начинается в детстве, как правило у мальчиков старше 8 лет. Отмечена выраженная корреляция анкилозирующего спондилита с антигеном HLA-B27. Морфологические изменения синовиальных тканей пораженных суставов аналогичны изменениям, наблюдаемым при ревматоидном артрите.

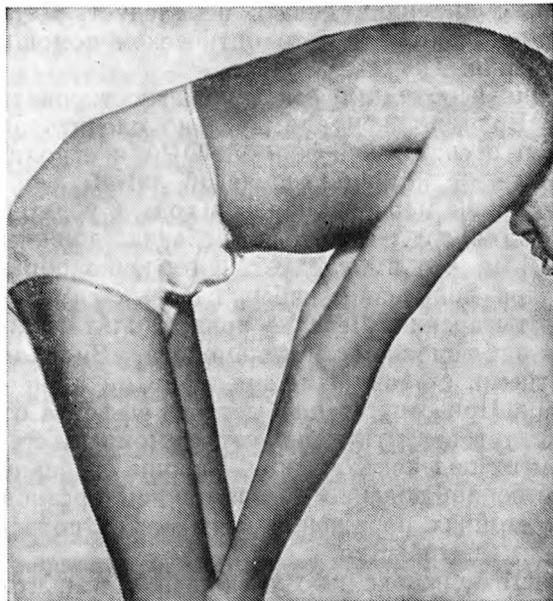


Рис. 14-16. Утрата подвижности в пояснично-крестцовом отделе позвоночника у мальчика с анкилозирующим спондилитом.

При наклоне нижняя часть позвоночника остается прямой.

Клинически анкилозирующий спондилит отличается от ревматоидного артрита по целому ряду признаков: 1) характерно поражение крестцово-подвздошных суставов и поясничного отдела позвоночника; 2) болят преимущественно лица мужского пола; 3) у взрослых, больных анкилозирующим спондилитом, редко присутствует ревматоидный фактор; 4) ревматоидные узелки встречаются крайне редко; 5) острый иридоциклит возникает очень часто; 6) может присоединяться аортит с развитием недостаточности аортального клапана; и 7) болезнь носит выраженный семейный характер.

Клинические проявления. Периферический артрит может быть первым проявлением анкилозирующего спондилита и часто носит транзиторный характер. Чаще всего поражаются крупные суставы, особенно суставы нижних конечностей. Часто отмечается боль в области пяток. У значительного числа больных поражаются суставы стоп, плечевые суставы и височно-нижнечелюстные суставы. Пораженные суставы могут быть болезненны, припухлы, кожа над ними теплая на ощупь.

Характерное поражение крестцово-подвздошных суставов и поясничного и грудного отделов позвоночника может выявиться в самом начале заболевания или возникнуть спустя месяцы и даже годы. Типичны боли внизу спины, в тазовом поясе и в области бедер. Боли часто носят транзиторный характер, более выражены ночью и стихают при движении. Затем возникает скованность нижних отделов позвоночника с утратой его подвижности (рис. 14-16). В типичных случаях поражение позво-

Рис. 14-17. Рентгенограмма костей таза при далеко зашедшем сарколите у мальчика с анкилозирующим спондилитом.

Оба крестцово-подвздошных сустава склерозированы, суставные хрящи эрозиваны, суставные щели расширены.



ночника начинается с крестцово-подвздошных суставов и распространяется в восходящем направлении, захватывая поясничный, грудной и, наконец, шейный отделы. В отличие от этого при ЮРА поражается шейный отдел позвоночника, а поясничный и грудной отделы остаются интактными. Уже на ранних стадиях заболевания может снижаться экскурсия грудной клетки вследствие поражения реберно-позвоночных суставов. Могут отмечаться субфебрилитет, анемия, анорексия, утомляемость и задержка роста. В семейном анамнезе часто имеются указания на аналогичные случаи, сопровождающиеся артритом и острым иридоциклитом.

Прогрессирование анкилозирующего спондилита может остановиться на любой стадии или продолжаться в течение ряда лет, приводя к поражению всего позвоночника и практически полной утрате его подвижности. Прогноз в отношении функционального исхода обычно благоприятный, если сохранена правильная осанка. Деформация периферических суставов встречается редко, но у некоторых больных развивается деструкция тазобедренных суставов. В тот или иной период болезни острый иридоциклит возникает примерно у 20% больных; у детей не описано случаев развития аортрита, однако это осложнение встречается у значительного числа взрослых больных анкилозирующим спондилитом.

Лабораторные данные. Лабораторных тестов, специфичных для анкилозирующего спондилита, не существует. Хотя 95% больных являются носителями антигена HLA-B27, сам факт его обнаружения не может служить основанием для постановки диагноза. СОЭ может быть повышена. Встречается анемия, как и при ревматоидном артрите. Вместе с тем ревматоидные факторы обнаруживаются в редких случаях. Поражение крестцово-подвздошных суставов выявляется рентгенографически (рис. 14-17) обычно уже в первые 3—4 года болезни; деструкция суставов прогрессирует и ведет в конечном итоге к облите-

рации суставов. Характерные рентгенографические изменения поясничного и грудного отделов позвоночника возникают на более поздних стадиях болезни.

Дифференциальный диагноз. Анкилозирующий спондилит следует подозревать у каждого ребенка с упорными болями в тазобедренных суставах, бедрах или нижнем отделе спины, сочетающимися с периферическим артритом или без него. В подобных случаях нередко ставят диагноз олигоартритной формы ЮРА. Необходимым условием для постановки диагноза являются рентгенографические изменения крестцово-подвздошных суставов, однако они могут выявиться только по прошествии ряда лет. Помимо анкилозирующего спондилита у каждого ребенка со стойкими болями в спине необходимо исключить опухоли спинного мозга, анатомические дефекты или инфекции позвонков и межпозвоночных дисков, а также болезнь Шейерманна. Стойкие боли в тазобедренных суставах и бедрах могут отмечаться при болезни Легга—Пертеса и соскальзывании эпифизов головки бедренной кости. Язвенный колит, регионарный энтерит, псориаз и синдром Рейтера также могут сопровождаться спондилитом, напоминающим анкилозирующий спондилит.

Лечение. Основными целями лечения являются снятие боли, сохранение правильной осанки и функциональной целостности позвоночника. Для снятия болей может быть достаточен прием салицилатов. Определенный эффект дают индометацин и фенилбутазон, однако у детей эти препараты следует применять с осторожностью. Могут оказаться эффективными также новейшие нестероидные препараты; из этой группы в настоящее время только толметин разрешен для лечения детей. Препараты золота считаются неэффективными; показания к кортикостероидной терапии возникают очень редко. Рентгенолучевые методы лечения противопоказаны. Поддержание правильной осанки важно для сохранения нормальной функции позвоночника; можно использовать физические упражнения, предназначенные для развития правильной осанки и укрепления мускулатуры спины. Больные должны спать на твердом матрасе или доске, рекомендуется спать на тонкой подушке.

14.44 ДРУГИЕ ВИДЫ СПОНДИЛОАРТРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

К спондилоартропатиям взрослых относятся такие серонегативные виды артрита, которые сочетаются с сакроилитом и артритом позвоночника: анкилозирующий спондилит, болезнь Рейтера, псориатический артрит, артрит, сопутствующий энтероколиту, а также «реактивный артрит» при йерсиниозе и других инфекциях желудочно-кишечного тракта. Хотя эти виды артрита у детей встречаются реже, чем у взрослых, некоторые из них, прежде всего анкилозирующий спондилит и болезнь

Рейтера, иногда могут быть ошибочно приняты за ЮРА. Во всех случаях спондилоартропатия в той или иной степени сочетается с наличием антигена HLA-B27, хотя эта корреляция не столь выражена как при анкилозирующем спондилите; для всех этих заболеваний характерно отсутствие ревматоидных факторов и антинуклеарных антител. Патологические изменения синовиальных тканей не отличаются от таковых при ревматоидном артрите. Некоторые виды спондилоартропатии, прежде всего болезнь Рейтера и реактивный артрит, развиваются после состояний, связанных с воздействием подающихся выявлению факторов внешней среды, например после инфекций, вызванных шигеллами или йерсиниями. Отмечена повышенная частота различных спондилоартропатий в некоторых семьях. При этом у нескольких членов семьи отмечается тот или иной из этих видов артрита; острый иридоциклит также может носить семейный характер. Спондилоартропатии, за исключением псориатического артрита, с одинаковой частотой встречаются у мальчиков и девочек, иногда среди больных преобладают мальчики. Диагноз различных спондилоартропатий основывается на клинических данных.

Подгруппа ЮРА, относящаяся к олигоартриту типа II, возможно, представляет собой не что иное как раннюю стадию анкилозирующего спондилита или другого вида спондилоартропатий. Другие 3 подгруппы ЮРА также серонегативны (серонегативный полиартрит, ЮРА с системным началом и олигоартрит типа I), но ни одна из них не ассоциирована с сакроилентом, антигеном HLA-B27 или более поздней спондилоартропатией.

Болезнь Рейтера. Клиническая картина классической болезни Рейтера складывается из комбинации стерильного уретрита, артрита и воспалительных поражений глаз; среди других проявлений следует отметить гастроэнтерит и различные виды кожных высыпаний. Болезнь чаще поражает мужчин. Имеются сообщения о возникновении болезни Рейтера у детей младшего возраста после инфекций, вызванных шигеллами, йерсиниями и хламидиями; у подростков, так же как и у взрослых, отмечены случаи развития болезни Рейтера после половых контактов. Существует выраженная корреляция болезни Рейтера с наличием антигена HLA-B27. Для артрита при болезни Рейтера характерно поражение небольшого числа суставов, прежде всего крупных. Часто отмечаются тендинит и боли в пяточной области. Предполагается, что некоторые случаи олигоартрита типа II могут представлять собой болезнь Рейтера с «частичными» проявлениями, однако эта гипотеза еще не подтверждена. Отдаленный прогноз при болезни Рейтера, возникающей в детском возрасте, неизвестен. В большинстве случаев дети выздоравливают через несколько месяцев. Однако у некоторой части больных впоследствии развивается анкилозирующий спондилит, у других больных сохраняется рецидивирующий или

хронический артрит, а у третьих возникают повторные приступы воспаления глаз или уретры. Диагноз ставят на основании клинических данных.

Следует исключить инфекционный уретрит и гонококковую инфекцию.

Болезнь Рейтера, так же как олигоартритную форму ЮРА и анкилозирующий спондилит, лечат салицилатами или каким-либо нестероидным противовоспалительным препаратом. Методы ЛФК играют важную роль в лечении таких больных. Больных необходимо периодически обследовать с целью выявления возможного в последующем анкилозирующего спондилита.

Артрит при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Язвенный колит и регионарный энтерит у детей могут сопровождаться явлениями артрита; у 10% детей с воспалительными заболеваниями кишечника в тот или иной период отмечаются симптомы поражения суставов. Как правило, артритом страдают дети в возрасте старше 8 лет, обычно поражается небольшое число крупных периферических суставов. Появление артрита обычно совпадает по времени с обострением заболевания кишечника, в некоторых случаях артрит может развиваться через несколько месяцев или даже лет после начала заболевания кишечника, у небольшого числа больных артрит может быть первым проявлением основного заболевания. Как и у взрослых больных, у детей артрит при воспалительных заболеваниях кишечника протекает в виде двух характерных форм. У большинства больных имеет место лишь периферический артрит, который обостряется и затухает параллельно активности основного заболевания. При этой форме артрита отсутствуют деструктивные изменения в суставах и их стойкая деформация. Однако у небольшого числа детей рано возникает анкилозирующий спондилит, который может прогрессировать и приводить к инвалидизации, несмотря на подавление активности основного заболевания кишечника. По этой причине необходимо наблюдать за детьми с воспалительными заболеваниями кишечника с целью раннего выявления признаков сакроилеита или артрита позвоночника. При воспалительных заболеваниях кишечника отмечена связь между наличием антигена HLA-B27 и анкилозирующим спондилитом, но не с периферическим артритом. Лечение периферического артрита состоит прежде всего в подавлении активности основного заболевания кишечника, обычно с помощью кортикостероидов; иногда дополнительно применяют салицилаты или другие нестероидные препараты. При присоединении анкилозирующего спондилита показано проведение соответствующей терапии.

Реактивный артрит. Иногда после инфекций желудочно-кишечного тракта, вызванных *Yersinia enterocolitica*, шигеллами или сальмонеллами, может развиваться стерильный артрит, который поражает небольшое число периферических суставов. Такие больные часто являются носителями антигена HLA-B27.

Взаимосвязь такого артрита с болезнью Рейтера и другими спондилоартропатиями еще не установлена. Как правило, артрит носит транзиторный характер, исход его благоприятный. Однако у некоторых больных впоследствии развивается хроническая спондилоартропатия. Каждого ребенка, страдающего гастроэнтеритом и артритом, необходимо обследовать с помощью бактериологических и серологических методов для выявления возможных возбудителей.

Псориатический артрит. Несмотря на то что псориаз относительно часто встречается у детей, псориатический артрит для них нетипичен. Девочки болеют в 2,5 раза чаще мальчиков. Клиническая картина псориатического артрита у детей и взрослых одинакова. Артрит начинается с поражения одного или нескольких суставов, зачастую асимметричных. Более чем у половины больных поражаются дистальные межфаланговые суставы; часто отмечается тендинит. Примерно у половины больных псориаз возникает за месяцы и даже годы до появления артрита; у других больных артрит бывает первым проявлением заболевания, а псориаз возникает через несколько лет. Часто наблюдается изменение ногтей в виде игольчатых вдавлений. Прогноз при псориатическом артрите у детей, по-видимому, вполне благоприятен; следует учитывать, однако, что к настоящему времени проведено лишь несколько исследований с длительным наблюдением за больными. У небольшого числа больных псориатическим артритом возникает сакроилиит и впоследствии — анкилозирующий спондилит, сочетающийся с наличием антигена HLA-B27. Псориатический артрит у детей и взрослых лечат одинаково; обычно используют салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные препараты. Опыт применения у детей с псориатическим артритом таких препаратов, как метотрексат, невелик. Так же, как и при ЮРА, важную роль в сохранении функциональной активности играют ЛФК и трудотерапия.

14.45 СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) — системная болезнь, характеризующаяся поражением многих органов и систем. Естественное развитие СКВ трудно поддается прогнозированию; оно часто носит прогрессирующий характер и при отсутствии лечения может заканчиваться летально. С другой стороны, СКВ иногда протекает со спонтанными ремиссиями или же вяло тянется долгие годы. У детей СКВ обычно протекает более остро и тяжело, чем у взрослых.

Этиология и эпидемиология. Причина СКВ неизвестна. Многие наблюдения свидетельствуют в пользу гипотезы, согласно которой СКВ обусловлена нарушением иммунной реактивности, возможно, генетически детерминированным. Определенную роль

в патогенезе болезни могут играть вирусы. При СКВ отмечается целый ряд феноменов, в основе которых лежат иммунные механизмы. Уровень иммуноглобулинов в сыворотке повышен. Обнаруживаются антитела, которые реагируют с различными компонентами ядра (**антиядерные антитела**), рибонуклеиновой кислотой, гамма-глобулином (ревматоидные факторы), эритроцитами (положительная проба Кумбса), тромбоцитами, лейкоцитами, антигенами, используемыми в серологических тестах на сифилис (ложноположительные пробы), и с факторами свертывания крови. Кроме того, отмечается связь между воспалительным процессом и циркулирующими иммунными комплексами, в частности, состоящими из ДНК и антител против ДНК. Такие иммунные комплексы откладываются в тканях, фиксируют комплемент и инициируют воспалительную реакцию, следствием которой становится повреждение тканей, например, при волчаночном нефрите с помощью иммуофлюоресценции в почечных тканях удается выявить иммуноглобулины и комплемент, а из пораженных почечных клубочков удается элюировать ДНК и антитела к ДНК; для активной формы СКВ, протекающей с нефритом, характерно снижение уровня комплемента в сыворотке и присутствие циркулирующих антител, реагирующих с ДНК.

Начало или обострение болезни могут быть связаны с интеркуррентными инфекциями; предполагается, что у больных СКВ повышена чувствительность к инфекциям, обусловленная, по-видимому, дефектом иммунных механизмов. Имеющиеся данные, включая сведения о нарушении функций Т- и В-лимфоцитов у больных СКВ, позволяют считать, что в основе этой болезни может лежать иммунодефицит. Иногда заболевание носит семейный характер, описаны случаи СКВ у идентичных близнецов; у родственников больных волчанкой обнаружены гипергаммаглобулинемия, антиядерные антитела и другие признаки нарушения иммунной системы.

После введения целого ряда лекарственных средств, главным образом гидралазина, сульфаниламидных препаратов, прокаинамида и противосудорожных средств иногда возникает так называемая лекарственная волчанка. Она, как правило, протекает легко и проходит после прекращения приема соответствующего лекарственного препарата. Солнечное облучение может вызывать обострение кожных, а иногда и общих проявлений заболевания.

Частота СКВ точно не установлена, однако эту болезнь нельзя отнести к категории редких. В 20% случаев СКВ возникает в детстве, обычно у детей старше 8 лет. Во всех возрастных группах среди больных преобладают лица женского пола (8:1); исключение, вероятно, составляет пубертатный возраст, когда девочки и мальчики заболевают одинаково часто. Системной красной волчанкой болеют представители всех рас; однако некоторые темнокожие люди (негры, латиноамери-

канцы, а также индейцы ряда коренных американских племен), по-видимому, болеют волчанкой несколько чаще.

Патоморфология. Патологические изменения возникают во многих участках организма, охватывая различные органы и системы. В окрашенных гематоксилином пораженных тканях выявляются скопления аморфного внеклеточного материала, имеющего пурпурный цвет. Такие гематоксилиновые тельца, по-видимому, представляют собой дегенерированные клеточные ядра, аналогичные включения в LE-клетках. В рыхлой соединительной ткани и в стенках кровеносных сосудов пораженных тканей присутствует фибриноид, т. е. бесклеточный материал, характеризующийся выраженными эозинофильными свойствами. Это вещество, состав которого неизвестен, не специфично для СКВ и, как правило, наблюдается при воспалительных процессах, главным образом при мононуклеарных реакциях. В селезенке отмечаются характерные изменения в виде «луковичных колец», обусловленные периваскулярным фиброзом вокруг пораженных сосудов. Иногда в пораженных тканях обнаруживаются гранулемы.

Клинические проявления. Болезнь может начаться остро или развиваться исподволь. Иногда с момента появления первых симптомов до постановки диагноза СКВ проходят многие годы. К наиболее частым ранним симптомам у детей относятся лихорадка, недомогание, артрит или артралгия и сыпь (табл. 14-15).

Таблица 14-15. Проявления СКВ у детей

Признак	Число больных, %
Потеря массы тела и отставание в росте	96
Кожные проявления	96
Изменения крови	91
Лихорадка	84
Нефрит	84
Боли в мышцах и костях	82
Поражения легких и плевры	67
Гепатоспленомегалия и лимфаденопатия	58
Неврологическая симптоматика	49
Поражения сердца	38
Гипертензия	33
Поражения глаз	31
Поражения желудочно-кишечного тракта	27
Феномен Рейно	13

В тот или иной период болезни лихорадка отмечается у большинства детей; она может быть постоянной или интермиттирующей. Часто отмечаются недомогание, анорексия, потеря веса и общее истощение.



Рис. 14-18. Сыпь в виде бабочки при системной красной волчанке.

В тот или иной период болезни у большинства детей возникают кожные проявления. Сыпь в виде «бабочки» (рис. 14-18), эритематозные очаги или шелушащиеся эритематозные бляшки охватывают молярные области лица и обычно распространяются на спинку носа. Сыпь может быть фоточувствительной, распространяться по всему лицу с переходом на волосистую часть головы, шею, грудь и конечности, может приобретать буллезный характер, а также подвергаться вторичному инфицированию.

Дискоидная волчанка (характеризующаяся только кожными проявлениями) не типична для детей. Могут отмечаться также другие кожные высыпания. Характерны эритематозные макулы и точечные поражения на ладонных и подошвенных поверхностях, а также на кончиках пальцев; эти кожные элементы вторичны по отношению к сосудистым изменениям; кроме того, в тканях могут возникать локальные инфаркты. В ряде случаев возникает феномен Рейно. В области ногтевых лож выявляются сосудистые изменения. На поверхности неба, а также слизистых оболочек рта и носа иногда отмечают макулезные и язвенные элементы. На пораженных и травмируемых участках возникает пурпура, иногда сочетающаяся с тромбоцитопенией. В отдельных случаях такая картина наблюдается одновременно с узловой эритемой и многоформной эритемой. Облысение, связанное с воспалительным процессом в области волосяных фолликулов, носит очаговый или генерализующий характер, при этом волосы становятся грубыми, сухими и чрезмерно ломкими.

Больные нередко жалуются на боли в суставах и скованность, при этом частую объективную изменения отсутствуют. Иногда пораженные суставы могут быть теплыми на ощупь и припухшими, однако стойкий деформирующий артрит встречается редко. В литературе описаны случаи асептического некроза костей, особенно головки бедренной кости, по-видимому, возникшие вторично в результате васкулита. У некоторых больных наблюдаются теносинит и миозит.

Для СКВ характерен полисерозит, проявляющийся плевритом, перикардитом и перитонитом. Часто отмечаются гепатоспленомегалия и генерализованная лимфаденопатия. Поражение сердца клинически может проявляться в виде разнообразных шумов клапанного происхождения, шумов трения перикарда, кардиомегалии, изменений на ЭКГ или застойной сердечной недостаточности; на вскрытии обнаруживают миокардит, перикардит или бородавчатый эндокардит (эндокардит Либмана—Сакса). Причиной смерти даже относительно молодых больных СКВ, включая детей, может быть инфаркт миокарда. Могут возникать инфильтраты в паренхиме легких; однако прежде чем отнести пневмонию за счет СКВ, следует исключить инфекцию. При СКВ иногда возникают острые пневмонии, легочные кровотечения или хронический фиброз легких. Поражение центральной нервной системы может быть причиной изменений личности больного, судорог, нарушений мозгового кровообращения и периферического неврита. К желудочно-кишечным проявлениям СКВ относятся боли в животе, рвота, диарея, мелена и даже инфаркты кишки, возникающие вторично в результате васкулита. Среди поражений органов зрения следует отметить эписклерит, ирит и сосудистые изменения сетчатки, сочетающиеся с кровоизлияниями или экссудатами (цитойдные тельца). У большинства детей выявляются клинические признаки поражения почек.

Лабораторные данные. У всех больных активной СКВ непременно присутствуют антинуклеарные антитела. Метод их выявления — наилучший скрининговый тест на СКВ; появившиеся в последнее время утверждения о существовании «СКВ без антинуклеарных антител» требуют тщательной проверки. Антитела к ДНК относительно специфичны и сочетаются с активной формой болезни, особенно с нефритом; таким образом, антитела к ДНК могут служить показателем тяжести и активности СКВ. У больных тяжелой активной СКВ, особенно у больных с нефритом, отмечается снижение уровня гемолитического комплемента в сыворотке, а также некоторых его компонентов (чаще всего измеряют уровень С3); следовательно, уровень комплемента в сыворотке служит еще одним полезным показателем активности и тяжести СКВ. Другие антитела выявляются с помощью биологических тестов на сифилис и проб Кумбса. Уровни гамма-глобулинов в сыворотке обычно повышены; уровень альфа₂-глобулина может быть повышен, а содержание альбумина снижено. Может быть повышен уровень одного или нескольких классов иммуноглобулинов. По данным некоторых работ, у больных СКВ повышена частота антигенов HLA-B8, DW3/DR3, DW2/DR2.

Часто отмечается анемия, связанная с хроническим воспалительным процессом или с гемолизом. Присутствие антител к эритроцитным антигенам затрудняет определение групповой принадлежности крови больных и подбор соответствующих до-

норов. Часто отмечаются тромбоцитопения и лейкопения. У некоторых больных обнаруживаются тромбоцитарные антитела; иногда первым проявлением СКВ бывает идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. В моче могут присутствовать эритроциты, лейкоциты, белок и цилиндры. Почечная недостаточность проявляется повышением в крови азота мочевины и креатинина, а также отклонениями функциональных почечных тестов.

Диагноз и дифференциальный диагноз. СКВ может протекать под маской любого ревматического заболевания, а также многих других болезней. Диагноз основывается на клинических данных и подтверждается с помощью лабораторных тестов. Недавно были предложены диагностические критерии. Антинуклеарные антитела не имеют диагностического значения, несмотря на то что они выявляются у всех больных системной красной волчанкой; отсутствие этих антител у данного больного делает диагноз СКВ сомнительным. Антитела к двухспиральной ДНК почти патогномоничны, однако они присутствуют только при тяжелых или распространенных формах болезни. LE-клетки удается обнаружить не у всех больных. Диагностическое значение имеют и такие признаки, как гипергаммаглобулинемия, положительная проба Кумбса, ложноположительный тест на сифилис, анемия, лейкопения или тромбоцитопения и признаки нефрита — все эти критерии свидетельствуют в пользу диагноза СКВ. У некоторых больных активной СКВ снижен уровень гемолитического компонента и некоторых его компонентов в сыворотке. Невыявление гемолитической активности компонента свидетельствует о его наследственной недостаточности. Диагноз может быть подтвержден путем исследования биоптатов почек, однако гистологические изменения не являются абсолютно специфичными. Одними из основных проявлений болезни могут стать тромбоцитопеническая пурпура и гемолитическая анемия; при дифференциальной диагностике этих клинических проявлений необходимо помнить о СКВ.

Критерии диагностики СКВ, пересмотренные в 1982 г.

Сыпь по типу «бабочки» на лице

Дискоидная сыпь

Фоточувствительность

Изъязвления слизистой рта

Артрит двух и более суставов

Серозит (плеврит или перикардит)

Почечная симптоматика

(персистирующая протеинурия или цилиндрурия)

Неврологические расстройства

(судороги или психоз)

Изменения крови

(гемолитическая анемия или лейкопения, или лимфопения, или тромбоцитопения)

Иммунологические нарушения

(выявления LE-клеток или анти-ДНК-антитела, или анти-Sm-антитела, или ложноположительные реакции на сифилис)

Антинуклеарные антитела

Примечание. Можно говорить о системной красной волчанке в случае выявления у больного четырех или более критериев из 11 перечисленных как одновременно, так и последовательно на протяжении любого времени наблюдения.

(Из: Tan E. M., Cohen A. S., Fries J. F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 25:1271, 1982.)

Лечение. Терапию следует проводить с учетом распространенности и тяжести проявлений болезни у данного больного. Больных необходимо обследовать самым тщательным образом, особенно в том, что касается состояния почек. У больных с клиническими симптомами нефрита характер и тяжесть поражения почек следует оценивать путем изучения биоптатов. Специфического лечения СКВ не существует; для терапии используют лекарственные средства, которые подавляют воспалительный процесс и, возможно, образование иммунных комплексов, а также функциональную способность иммунологически активных эффекторных клеток (последний механизм действия лекарств не доказан). В целом терапия больных СКВ должна быть направлена на поддержание клинического благополучия и нормального уровня комплемента в сыворотке.

У больных легкой формой СКВ, протекающей без нефрита, для облегчения проявления артрита и иных симптомов, вызывающих дискомфорт, следует использовать салицилаты или другие нестероидные препараты. Важное значение приобретает тщательное наблюдение за больным с целью раннего выявления нефрита. Для лечения дискоидной волчанки и СКВ многие годы применяют хлорохин и гидроксихлорохин, однако в связи с возможным токсическим действием этих препаратов на сетчатку их следует использовать с большой осторожностью. Местные стероидные препараты можно использовать для устранения высыпаний на лице. При незначительно выраженном волчаночном нефрите (например, при волчаночном гломерулите) терапия также носит симптоматический характер; ей должно сопутствовать тщательное наблюдение за состоянием больного. Вначале кортикостероиды следует использовать в дозах, достаточных для подавления симптомов [1—2 мг/(кг·сут)], с последующим снижением до минимальной дозы, обеспечивающей подавление симптомов. Полезными вспомогательными средствами могут быть противомалярийные препараты. При тяжелом волчаночном нефрите (волчаночный гломерулонефрит или мембранозный гломерулонефрит с нефротическим синдромом) лечение должно быть направлено не только на поддержание клинического благополучия больного, но и на подавление патологического процесса в почках, о котором можно судить по нормализации уровня комплемента сыворотки и снижению количества циркулирующих антител к ДНК. Для этого может потребо-

ваться длительное применение больших доз кортикостероидов; исходная доза преднизона обычно составляет 1—2 мг/(кг·сут). При длительном использовании больших доз кортикостероидов возможно появление любых известных нежелательных побочных эффектов этих препаратов. Иногда используют другие схемы введения стероидов, включая внутривенную пульс-терапию большими дозами, или прием их через день. Такие препараты, как азатиоприн, циклофосфамид и хлорамбуцил, могут эффективно подавлять проявления тяжелой СКВ; однако такая терапия все еще носит экспериментальный характер и должна использоваться крайне осторожно. Отдаленные последствия использования этих лекарств, особенно у детей, все еще мало изучены; побочные действия этих препаратов включают повышенную чувствительность к тяжелым вирусным и другим инфекциям, угнетение функции половых желез и, возможно, индукцию злокачественных новообразований. Такие препараты нельзя использовать для лечения легкой СКВ, а также в тех случаях, когда активность болезни можно достаточно эффективно подавлять одними только кортикостероидами.

Судороги и другие проявления поражения центральной нервной системы необходимо лечить большими дозами преднизона; как правило, такие симптомы наблюдаются при тяжелой активной СКВ, возникают эпизодически и могут никогда больше не появиться, если больной благодаря лечению благополучно перенес острый приступ и если в дальнейшем удается эффективно контролировать активность болезни.

Учитывая существование лекарственной волчанки, необходимо узнать у больного, принимал ли он лекарства, способные индуцировать волчанку; лекарственные средства, способные вызывать волчанку, не следует применять для лечения больных СКВ.

Тщательное наблюдение имеет огромное значение для правильного ведения всех больных СКВ; для этого необходимо периодически оценивать клиническое состояние больного, его серологический статус и функцию почек. Необходимо быстро распознавать любые признаки ухудшения состояния и безотлагательно проводить соответствующее лечение. Поскольку болезнь неизлечима и сохраняется в течение всей жизни, больные должны находиться под наблюдением в течение многих лет.

Прогноз. Обычно было принято считать, что СКВ, особенно у детей, почти неизбежно приводит к летальному исходу. Однако в настоящее время у некоторых детей болезнь протекает относительно легко, и далеко не во всех случаях возникает тяжелый нефрит. СКВ протекает со спонтанными обострениями и ремиссиями, однако длительные ремиссии не характерны для детей. Лечение антибиотиками, кортикостероидами и, возможно, цитостатическими препаратами позволяет продлить жизнь многим больным СКВ и значительно улучшить ближайший прогноз. Доля детей, больных СКВ, которые выживают

в течение 5 лет, значительно возросла, достигнув к настоящему времени 90%. Однако многие больные все еще умирают от этой болезни в более поздние сроки. Сейчас основными причинами смерти больных СКВ являются нефрит, осложнения со стороны центральной нервной системы, инфекции, поражения легких и, возможно, инфаркт миокарда. Предстоит еще выяснить, можно ли с помощью активной терапии улучшить окончательный прогноз при тяжелых формах СКВ.

14.46 ВОЛЧАНОЧНЫЕ ФЕНОМЕНЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

У новорожденных, матери которых страдают СКВ, могут отмечаться транзиторные проявления волчанки, обусловленные, по-видимому, трансплацентарными факторами. Чаще всего выявляются антинуклеарные антитела и LE-клетки; обычно серологические отклонения не сопровождаются клиническими проявлениями и исчезают через несколько недель. Наиболее частым клиническим симптомом, наблюдаемым у детей, матери которых страдают СКВ, является сыпь, по внешнему виду и гистологически типичная для дискоидной волчанки. Сыпь постепенно исчезает в течение нескольких месяцев. У некоторых детей наблюдается транзиторная тромбоцитопения, связанная с трансплацентарными тромбоцитарными антителами, а также транзиторная гемолитическая анемия и лейкопения. Матери большинства детей с врожденной формой блокады сердца страдают СКВ или другим ревматическим заболеванием. Механизмы этой взаимосвязи неизвестны. Описана ассоциация с антинуклеарными антителами типа анти-Ro. Имеются сообщения о случаях фиброэластоза эндокарда у детей, матери которых больны СКВ. В литературе описано очень мало случаев истинной СКВ у грудных детей, однако уже есть наблюдения о возникновении СКВ у молодых людей, перенесших люпус-синдром в периоде новорожденности.

14.47 СОСУДИСТЫЕ СИНДРОМЫ

При этих синдромах, характеризующихся воспалением кровеносных сосудов, клинические проявления зависят от размера и локализации пораженных сосудов. При поражении мелких сосудов, не имеющих мышечного слоя, болезнь принимает форму геморрагического васкулита. При поражении более крупных артерий с выраженным мышечным слоем болезнь называют узелковым полиартериитом; в литературе описано несколько его вариантов: инфантильная форма полиартериита, гранулематоз Вегенера, сюда, возможно, следует отнести и болезнь Кавасаки. Имеются некоторые общие проявления, характерные для всех этих синдромов; вполне уместно предположить, что иногда у одного и того же больного могут быть поражены со-

суды различного диаметра. При артериите Такаясу воспаление захватывает аорту и другие крупные сосуды.

Воспалительный процесс в кровеносных сосудах возникает у детей и при других ревматических заболеваниях, главным образом при системной красной волчанке, дерматомиозите и склеродермии; при гипертонической болезни, а также в сосудах, находящихся в участках локальной инфекции, травмы и тромбоза.

Причины этих болезней неизвестны. Геморрагический васкулит и полиартериит могут возникать под влиянием лекарственных препаратов и аллергенов. Сывороточная болезнь представляет собой васкулит, который возникает после контакта с чужеродными веществами и обусловлен отложением иммунных комплексов. Описан ряд случаев узелкового полиартериита у носителей австралийского антигена; у таких больных поражение сосудов, по-видимому, вызвано иммунными комплексами, состоящими из австралийского антигена и антител к нему. В отличие от большинства других ревматических заболеваний геморрагический васкулит и узелковый полиартериит поражают главным образом мужчин. Геморрагический васкулит является наиболее часто встречающимся видом васкулита у детей; полиартериит и различные его варианты у детей встречаются крайне редко.

14.48 ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Этот характерный синдром был описан Хеберденом еще до 1800 г.; Шенлейн в 30-е годы XIX века описал типичную сыпь, сочетающуюся с суставными проявлениями, а Генох в 70-е годы XIX века отметил связь этого заболевания с желудочно-кишечными и почечными проявлениями. Ослер обратил внимание на сходство между этим васкулитом и реакциями гиперчувствительности, многоформной эритемой и сывороточной болезнью. Наиболее типичным признаком болезни является элемент кожной сыпи, который всегда носит характер геморрагической пурпуры; поражения внутренних органов выявляются с большим трудом, но имеют гораздо более серьезное значение. Основные проявления обусловлены васкулитом мелких кровеносных сосудов.

Причина болезни неизвестна. В некоторых случаях, по-видимому, определенную роль играют аллергические процессы или чувствительность к лекарствам. Болезнь может возникать после инфекции верхних дыхательных путей (иногда стрептококковых); однако значимость такой последовательности событий неясна. Этот синдром не относится к редким заболеваниям и встречается во всех возрастных группах; дети болеют чаще, большинство случаев приходится на возрастную группу 2—8 лет. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек.

Патоморфология. Мелкие сосуды дермы окружены воспали-

Рис. 14-9. Геморрагический васкулит (из: *Korting G. M. Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen.* — Stuttgart: FK Stuttgart Verlag, 1969).

тельным экссудатом, состоящим из нейтрофильных лейкоцитов и клеток округлой формы; в экссудате могут присутствовать эозинофилы и эритроциты. Наиболее часто поражаются капилляры, однако патологический процесс может захватывать также артериолы и венулы. Вблизи пораженных сосудов выявляются рассеянные скопления остатков ядерного вещества, отек и набухание коллагеновых волокон. Воспалительные изменения и геморрагии могут возникать и в других участках тела, например в синовиальной ткани, желудочно-



кишечном тракте и центральной нервной системе. Патологические изменения почек описаны в соответствующем разделе.

Клинические проявления. Начало болезни может быть острым, с одновременным возникновением целого ряда симптомов, или же постепенным, с последовательным появлением различных признаков в течение нескольких недель. Могут встречаться разнообразные комбинации симптомов. У половины больных отмечаются недомогание и субфебрильная температура.

У всех больных имеют место кожные проявления; вопрос о том, возможны ли висцеральные проявления при отсутствии кожных высыпаний, остается без ответа. Элементы сыпи обычно появляются на нижних конечностях, но могут располагаться на ягодицах, верхних конечностях, туловище и на лице (рис. 14-19).

Картина поражения кожи чрезвычайно разнообразна. В классических случаях кожный элемент вначале имеет вид маленького волдыря или эритематозной макулопапулы. В начале болезни кожные элементы бледнеют при надавливании, однако впоследствии они утрачивают это свойство, как правило, становятся петехиальными или пурпурными. Зоны с проявлениями пурпуры развиваются по типу, характерному для экхимоза, меняя цвет от красного до багрового, приобретают ржавый

оттенок и в конечном итоге исчезают. Кожные высыпания возникают одновременно, поэтому в одно и то же время можно обнаружить элементы, находящиеся на разных стадиях развития. Помимо этих характерных кожных элементов, могут возникать различные элементы многоформной эритемы и узловой эритемы. Эти высыпания редко сопровождаются кожным зудом. Часто отмечаются ангионевротические отеки волосистой части головы, век, губ, тыльных поверхностей кистей и стоп, спины и промежности. Иногда, особенно у маленьких детей, ангионевротический отек может быть очень сильным. В редких случаях наблюдаются транзиторная отечность и болезненность целого сегмента конечности, например предплечья.

У $\frac{2}{3}$ больных детей возникает артрит. Наиболее часто поражаются крупные суставы, особенно коленные и голеностопные. Пораженные суставы могут быть отечны, болезненны при пальпации и движении. Иногда возникает выпот в суставную полость; он носит серозный характер, содержит лейкоциты, но не эритроциты. Суставные симптомы обычно исчезают через несколько дней, но иногда вновь возникают при обострении болезни. Артрит при этой форме васкулита приводит к остаточным деформациям или к деструкции суставов.

У $\frac{2}{3}$ больных детей отмечаются желудочно-кишечные симптомы. Чаще всего дети жалуются на коликообразные боли в животе, которые могут быть очень сильными и часто сопровождаются рвотой. Более чем у половины больных кал содержит явную или скрытую кровь; может иметь место рвота с примесью крови. Несвоевременная диагностика этого синдрома у детей с внезапными острыми болями в животе может стать причиной ненужных оперативных вмешательств (лапаротомия). В таких случаях обычно обнаруживают перитонеальный экссудат и увеличенные брыжеечные лимфатические узлы; иногда видны отек отдельных сегментов кишечника и кровоизлияние в кишечную стенку. При рентгенографическом исследовании желудочно-кишечного тракта выявляются сниженная моторика кишечника и сужение отдельных его сегментов, связанные, по-видимому, с отеком и кровоизлияниями в подслизистом слое. В редких случаях возникают инвагинации, кишечная непроходимость, инфаркт и перфорация кишечника.

Потенциально наиболее опасным проявлением болезни является поражение почек, поскольку оно может привести к хронической почечной патологии. Поражение почек отмечается у 25—50% детей в острой фазе болезни, причем частота его выявления отчасти зависит от тщательности обследования. Почечная симптоматика обычно проявляется в первые недели болезни, однако иногда возникает лишь после исчезновения других симптомов болезни. Отмечаются умеренная азотемия и гипертензия и даже олигурия и гипертензивная энцефалопатия. Большинство детей с поражением почек полностью выздоравливают, однако у некоторых сохраняются изменения в осадке

мочи, сочетающиеся или не сочетающиеся с нарушением функции почек; у небольшого числа детей хроническое заболевание почек сохраняется в течение нескольких лет после острой фазы.

Редким, но потенциально опасным, служит поражение ЦНС, проявляющееся судорогами, парезами и комой. В острой фазе болезни иногда отмечаются гепатоспленомегалия и лимфоаденопатия. В редких случаях возникают внутримышечные кровоизлияния, ревматоидноподобные узелки, поражения сердца, глаз, отек и кровоизлияния в яичках.

При отсутствии тяжелого поражения почек прогноз очень хороший. Течение болезни весьма вариабельно. Часто она протекает в легкой форме, длится всего несколько дней и проявляется только транзиторным артритом и небольшим числом элементов пурпуры. При более тяжелом течении средняя продолжительность заболевания составляет 4—6 нед, однако впоследствии могут возникнуть обострения и ремиссии. Иногда болезнь длится 1 год и более.

Лабораторные данные. Лабораторные показатели не имеют диагностического значения. СОЭ может быть повышена. Число лейкоцитов в крови часто повышено, иногда отмечается эозинофилия. Показатели свертывающей системы находятся в пределах нормы. При поражении почек в моче обнаруживаются эритроциты, лейкоциты, цилиндры и альбумин. В кале может присутствовать явная или скрытая кровь. LE-клетки, ревматоидные факторы и антинуклеарные антитела отсутствуют. Титр комплексов в сыворотке находится в нормальных пределах или повышен. Уровень IgA в сыворотке иногда повышен.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Полностью развернутая клиническая картина геморрагического васкулита весьма характерна и состоит из сыпи, артрита, желудочно-кишечных и почечных проявлений. Однако при доминировании какого-либо одного симптома или при упущении из вида поражения многих систем организма могут возникнуть диагностические трудности. Кожные высыпания могут быть приняты за проявления геморрагического диатеза или септицемии; определение числа тромбоцитов, исследование свертывающей системы крови и бактериологические исследования позволяют исключить эти заболевания. Кроме того, при септицемии состояние больного, как правило, более тяжелое. При преобладании желудочно-кишечных симптомов синдром может напоминать картину острого живота. О геморрагическом васкулите необходимо помнить при обследовании каждого ребенка с острыми болями в животе, при этом нужно искать сопутствующие высыпания, нефрит или артрит. При тяжелом поражении почек может возникнуть предположение об остром гломерулонефрите; наличие других проявлений геморрагического васкулита позволяет провести дифференциальную диагностику. Если ребенок страдает хроническим заболеванием почек, необходимо выяс-

нить, не было ли у него в прошлом острого геморрагического васкулита. Дифференциальный диагноз с другими ревматическими заболеваниями редко вызывает затруднение. При узелковом полиартериите чаще наблюдаются симптомы поражения периферической нервной системы и сердца, однако иногда бывает трудно отифференцировать это состояние геморрагического васкулита на основании клинических данных.

Лечение. Специфического лечения не существует. В редких ситуациях, когда удается доказать причастность специфического аллергена, следует сделать так, чтобы больной не контактировал с ним. В тех случаях, когда можно заподозрить связь заболевания с бактериальными инфекциями, особенно стрептококковыми, следует предпринять меры, направленные на элиминацию возбудителя из организма больного, а при возникновении рецидива рассмотреть вопрос о профилактических мероприятиях. При артрите, кожных высыпаниях, отеке, лихорадке и недомогании показано лишь симптоматическое лечение. Эти проявления зачастую удается устранить с помощью салицилатов.

В острой фазе болезни кишечные кровотечения, непроходимость кишечника и перфорации могут представлять опасность для жизни; раннее применение кортикостероидов, вероятно, позволяет предупредить возникновение этих осложнений. Лечение преднизолоном в дозе 1—2 мг/(кг·сут) часто приводит к резкому улучшению состояния больного. Кортикостероидная терапия показана также при осложнениях со стороны центральной нервной системы. Острую почечную недостаточность следует лечить так же, как острый гломерулонефрит. Лечение тяжелого нефрита такими препаратами, как азатиоприн и циклофосфамид, все еще носит экспериментальный характер.

Прогноз. В редких случаях смерть может наступить в острой фазе болезни вследствие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (кровотечение, инвагинация, инфаркт кишки). Смертельный исход может также быть следствием острой почечной недостаточности или поражения центральной нервной системы. У некоторых больных может развиваться хроническое заболевание почек. Примерно у 25% детей с поражением почек в острой фазе болезни изменения в осадке мочи сохраняются в течение ряда лет; окончательный исход заболевания у таких больных неизвестен.

14.49 УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ

При узелковом полиартериите воспаление поражает средние и мелкие артерии. Заболеть могут представители всех возрастных групп, однако дети болеют редко. Мужчины болеют чаще, чем женщины. Причина этой болезни, так же как и геморрагического васкулита, неизвестна; есть сообщения о ее возникновении после приема определенных лекарств. В небольшом числе

случаев выявлена связь болезни с присутствием антигена вируса гепатита В, стрептококковой инфекцией и серозным средним отитом. Воспалительный инфильтрат, содержащий нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы и клетки округлой формы, может охватывать толщу сосудистой стенки. В пораженных сосудах иногда возникают некрозы, тромбозы и аневризмы, которые в свою очередь могут стать причиной инфарктов. Исходом воспаления являются рубцовые изменения или реканализации сосудов.

Клинические проявления разнообразны и зависят от локализации сосудистых поражений. Обычно наблюдаются признаки системного заболевания, такие, как лихорадка, анорексия, сонливость, слабость и потеря массы тела. Нередко отмечаются артралгия и артрит; могут иметь место миалгия и миозит. Часто наблюдаются кожные проявления заболевания, среди которых следует отметить эритематозные высыпания, узелковые элементы, петехиальные и пурпурные элементы, изъязвления кожи и отек. В редких случаях развивается гангрена конечностей. Вовлечение в патологический процесс периферических нервов, расположенных вблизи пораженных сосудов, ведет к возникновению периферических невропатий, которые проявляются болями, чувством онемения, парестезиями и мышечной слабостью. Боли в животе, кровотечения, изъязвления и инфаркты могут быть следствием поражения сосудов желудочно-кишечного тракта. Потенциально опасным проявлением болезни, способным привести к развитию почечной недостаточности и смерти, является поражение почек. При поражении крупных почечных сосудов возникают боли в боковых отделах живота и макрогематурия; следствием поражения мелких сосудов почек и почечных клубочков являются микрогематурия, протеинурия и цилиндрурия. Поражению почек часто сопутствует гипертензия. Воспалительный процесс в легочных сосудах нередко является причиной кашля, свистящего дыхания, легочных инфильтратов и плеврита. К признакам поражения центральной нервной системы относятся судороги, энцефалитные симптомы и инсульт. Могут возникать параличи черепно-мозговых нервов и иридоциклит. Поражение коронарных сосудов может вызывать тахикардию, застойную сердечную недостаточность и инфаркт миокарда; иногда возникает перикардит. Частыми симптомами заболевания являются орхит и эпидидимит.

Специфических лабораторных методов диагностики узелкового полиартериита не существует. СОЭ бывает повышена, в крови могут присутствовать реактанты острой фазы. Часто отмечается анемия; в некоторых случаях выявляется эозинофилия. Могут иметь место макро- или микрогематурия и нарушения функции почек.

Узелковый полиартериит легко спутать со множеством других заболеваний. Особенно трудно отличить эту болезнь от других ревматических заболеваний. Диагноз базируется главным

образом на клинических данных, а также на результатах гистологического исследования биоптатов пораженных тканей. В биоптатах мышечной ткани не всегда удается выявить признаки васкулита. Некоторые исследователи считают полезным исследование биоптатов яичек, однако такую биопсию выполняют в редких случаях. Определенную диагностическую информацию может дать ангиография печени и почек. У детей диагноз, по-видимому, чаще всего ставят при аутопсии.

Прогноз неблагоприятный; смерть может явиться следствием почечной недостаточности, сердечной недостаточности, а также тяжелых поражений желудочно-кишечного тракта или центральной нервной системы. Кортикостероидные препараты могут устранять острые проявления болезни и существенно продлевать жизнь больных. Применение различных противоопухолевых препаратов для лечения узелкового полиартериита иногда приводит к успешному результату.

14.50 ПОЛИАРТЕРИИТ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Полиартериит у детей в возрасте до одного года встречается редко и проявляется характерной клинической картиной. Болеют как мальчики, так и девочки. Причина болезни неизвестна, однако, как и при других формах васкулита, имеются указания о его связи с введением лекарственных препаратов (сульфаниламидов, пенициллина). Есть также предположительные данные о связи этой разновидности васкулита с иммунизацией, вирусными и бактериальными инфекциями. Патологические изменения такие же, как при полиартериите у детей более старшего возраста; считается, что в данной группе больных фибриноидный некроз сосудов менее выражен. Сходство патологических изменений явилось основанием для предположения о взаимосвязи между инфантильной формой полиартериита и болезнью Kawasaki.

Болезнь обычно начинается комбинацией таких симптомов, как лихорадка, ринит, конъюнктивит, макулезная эритематозная сыпь, дающей основание предполагать острую вирусную инфекцию, однако в отличие от инфекций принимает затяжное течение. В большинстве зарегистрированных случаев доминирующим проявлением заболевания было поражение коронарных артерий, приводившее к тахикардии, кардиомегалии, застойной сердечной недостаточности и перикардиту. На электрокардиограмме могут быть выявлены признаки гипертрофии правого желудочка, левого желудочка или обоих желудочков, а также ишемии и инфаркта миокарда. При аутопсии часто обнаруживают аневризмы коронарных артерий, инфаркты миокарда и перикардит. Может возникать перфорация аневризмы, ведущая к гемоперикардиуму.

Среди других проявлений болезни следует отметить поражение почек (изменения в осадке мочи), гипертензию, снижение

артериального давления или ишемию одной из конечностей, признаки поражения центральной нервной системы (ригидность затылочных мышц, парезы, параличи черепно-мозговых нервов, судороги), гепатоспленомегалию, лимфоаденопатию, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта и кашель. Сосуды скелетной мускулатуры поражаются редко, в связи с чем биопсия мышечной ткани не имеет большого диагностического значения. При аутопсии обнаруживают распространенный артериит, поражающий множество органов и систем.

Лабораторных тестов, специфичных для данного заболевания, не существует. Часто отмечается лейкоцитоз и эозинофилия; может быть повышена СОЭ. Диагноз в большинстве случаев устанавливается при аутопсии, хотя настороженность в отношении этого синдрома должна вести к постановке предположительного диагноза на основании клинических данных. На аутопсии — распространенный артериит с вовлечением внутренних органов.

Прогноз неблагоприятный. Во всех описанных случаях смерть больного наступала в течение месяца после начала заболевания. Смерть обычно наступает внезапно или бывает вызвана нарастанием декомпенсации сердечной деятельности.

Эффективного лечения до сих пор не найдено. Заслуживают внимания попытки применить кортикостероидные препараты.

14.51 БОЛЕЗНЬ КАВАСАКИ (СИНДРОМ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ, СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ)

Этот синдром, ранее получивший известность в Японии, в настоящее время все чаще выявляется в Соединенных Штатах Америки, иногда принимая эпидемические формы, с частотой в год около 0,6/100 000 детей в возрасте до 5 лет. К настоящему времени он уже выявлен среди представителей многих этнических групп. Доказательства передачи болезни от человека человеку не получены.

Клинические проявления. Болезнь Kawasaki — острое воспалительное заболевание, характеризуется продолжительной высокой, со «свечками», температурой тела, двусторонним бульбарным конъюнктивитом, сухими эритематозными губами, малиновым цветом языка, инъецированной слизистой оболочкой ротоглотки, негнойной лимфоаденопатией и макулоэритематозными сыпями, многоформной эритемой, плотным отеком и поверхностной десквамацией кожи на руках и ногах. Кроме того, у многих больных отмечаются поражения сердечно-сосудистой системы с коронарным артериитом, дилатацией и образованием аневризм пораженных сосудов, миокардитом, аритмиями и коронарной недостаточностью. Прогрессирование или обратное развитие сердечных изменений не поддаются прогнозированию. Описан и широкий спектр других клинических проявлений: артрит, увеит, параличи черепно-мозговых нервов,

энцефалопатия, атаксия, гипертензия, инфильтрация в легких, водянка желчного пузыря, кишечная непроходимость, гепато- и спленомегалия.

Лабораторные проявления. Анемия, лейкоцитоз и тромбоцитоз встречаются закономерно. Повышены активность амилазы сыворотки крови и СОЭ. Могут наблюдаться пиурия, протеинурия и плеоцитоз в спинномозговой жидкости. Тесты на ревматоидные факторы и антинуклеарные антитела отрицательны, уровень комплемента в сыворотке находится в пределах нормы или повышен.

Диагноз. Основывается на клинических данных в связи с отсутствием специфических лабораторных данных. Васкулит коронарных артерий может быть выявлен с помощью эхокардиографии или ангиографии. Электрокардиографические и рентгенологические данные могут оставаться без изменений. Требуется проводить дифференциальную диагностику с различными инфекционными заболеваниями, постстрептококковыми болезнями и синдромом Стивенса—Джонсона.

Прогноз. Выздоровление может быть полным в тех случаях, если не развился коронарный васкулит. Возможны повторные эпизоды болезни. Сердечные поражения свойственны многим больным, но не более чем у 10% больных с аневризмами наступает летальный исход. Это составляет 1—2% от общего количества больных. Смерть наступает обычно в течение 1—2 месяцев от начала заболевания.

Лечение. Салицилаты во время фебрильной фазы и приносят симптоматическое улучшение. Терапевтическая концентрация в крови составляет 200—300 мг/л и достигается с трудом даже при назначении таких доз, как 100 мг/кг в сутки. Это лечение не предупреждает возникновения аневризм коронарных артерий. Частоту их образования уменьшает внутривенное введение гамма-глобулина. Кортикостероиды и антикоагулянты противопоказаны.

14.52 ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера — редкий синдром, при котором деструктивные гранулематозные поражения верхних дыхательных путей и легких сочетаются с системным некротизирующим васкулитом, наиболее выраженным в легких и почках. В некоторых случаях могут доминировать гранулемы верхних дыхательных путей и легких, выявление которых на годы опережает распознавание системного васкулита. Болеют преимущественно лица мужского пола (2:1). Причина заболевания неизвестна; как и при других васкулитных синдромах, отмечена связь данного заболевания с чувствительностью к лекарствам и аллергией.

В клинической картине преобладают респираторные симптомы. К ранним симптомам заболевания относятся постоянная

заложенность носовых ходов и (или) выделения из них в сочетании с корочками или пустулезными поражениями слизистой оболочки. Поражения носят прогрессирующий деструктивный характер и приводят к перфорации перегородки носа, облитерации синусов, изъязвлению неба, глотки, гортани и трахеи. Поражение легких проявляется кашлем и кровохарканьем; характерны лихорадка и состояние протрации. В большинстве случаев наблюдаются и другие проявления болезни, такие, как артрит, невралгия, кожные высыпания, спленомегалия, а также тяжелый прогрессирующий гломерулит, часто приводящий к почечной недостаточности. При патологоанатомическом исследовании диффузный васкулит может быть обнаружен даже в тех случаях, когда клинические признаки системного поражения отсутствовали. Описаны ограниченные формы болезни, при которых поражаются только верхние дыхательные пути или легкие.

Изменения лабораторных показателей носят неспецифический характер; иногда отмечается эозинофилия. При рентгенографическом исследовании могут быть выявлены деструкция костей носа и синусов, а также легочные инфильтраты, напоминающие туберкулез или новообразования. Результаты исследования мочи обычно свидетельствуют о нефрите, почечные функциональные тесты также могут быть изменены.

Диагноз основывается на клинической картине и подтверждается путем обнаружения гранулематозных поражений верхних дыхательных путей и системного васкулита, в частности нефрита. Прогноз в нелеченых случаях весьма неблагоприятный. Больные, страдающие ограниченными формами болезни, могут жить долгое время, однако деструктивные поражения верхних дыхательных путей иногда имеют крайне обезображивающий характер.

Кортикостероиды могут подавить проявления системного васкулита и остановить прогрессирование деструктивного процесса в верхних дыхательных путях. У некоторых больных патологический процесс удается остановить с помощью таких препаратов, как азатиоприн и циклофосфамид.

14.53 АРТЕРИИТ ТАКАЯСИ (БОЛЕЗНЬ ОТСУТСТВИЯ ПУЛЬСА)

Эта редкая болезнь, характеризующаяся воспалительным процессом в аорте и ее основных ветвях, встречается главным образом у молодых женщин. Описан ряд случаев у детей старшего возраста, имеется несколько сообщений о случаях заболевания грудных детей. Большинство случаев зарегистрированы в Азии и Африке. Причина болезни неизвестна; имеется сообщение о сопутствующих врожденных дефектах крупных сосудов.

В основе патологического процесса лежит сегментарный панартериит аорты и ее основных ветвей. Процесс не распространяется на более мелкие сосуды. В ряде случаев может

возникнуть аневризма, которая впоследствии разрывается. Поражение крупных сосудов может приводить к ослаблению или исчезновению пальпируемой пульсовой волны в верхних конечностях, откуда и название «болезнь отсутствия пульса». Артериальное давление в нижних конечностях бывает выше, чем в верхних, т. е. имеет место картина, обратная той, которая наблюдается при коарктации аорты. Поражение почечных артерий иногда ведет к развитию ишемии почек и последующей гипертензии. Неврологические расстройства бывают обусловлены снижением кровотока в головном мозге. У больных старшего возраста часто отмечаются расстройства зрения.

При этой болезни могут наблюдаться различные проявления, характерные для ревматических заболеваний, такие, как артрит, миалгия, плеврит, перикардит, лихорадка и кожные высыпания; иногда они на годы опережают появление симптомов аортита. Изменения лабораторных показателей неспецифичны. СОЭ и уровень гамма-глобулинов могут быть повышены; иногда удается обнаружить LE-клетки. Изменения в пораженных сосудах удается выявить с помощью ангиографии.

Об артериите Такаясу необходимо думать при обследовании каждого ребенка с гипертензией неясной этиологии, особенно в тех случаях, когда она сочетается с лихорадкой и повышенной СОЭ. Прогноз неоднозначен. Некоторые взрослые больные выживают; большинство детей умирают. Специфического лечения в настоящее время не существует. Делались попытки использовать кортикостероиды. В ряде случаев заслуживает внимание эндартериэктомия или нефрэктомия.

14.54 ДЕРМАТОМИОЗИТ

Дерматомиозит — болезнь, поражающая многие системы организма и характеризующаяся главным образом негнойным воспалением поперечнополосатой мускулатуры. У больных детей обычно наблюдаются типичные кожные высыпания.

Этиология и эпидемиология. Причина дерматомиозита неизвестна. Имеющаяся информация дает основание считать, что главную роль в патогенезе этой болезни играют клеточные иммунные механизмы. Лимфоциты больных дерматомиозитом выделяют лимфотоксины и убивают мышечные клетки в культуре ткани. Описано также отложение иммуноглобулинов и комплемента в сосудах пораженных мышц. У взрослых, но не у детей, больных дерматомиозитом, повышена частота злокачественных новообразований, главным образом карцином (у 20%). Предварительные исследования свидетельствуют о том, что у детей, больных дерматомиозитом, чаще встречаются антигены HLA-B8/DR3.

Дерматомиозит — более редкая болезнь, чем ревматоидный артрит, СКВ или геморрагический васкулит. Он редко возникает у детей моложе 2 лет. Девочки болеют чаще (3:2). Семей-

Рис. 14-20. Сыпь на лице при дерматомиозите.

Видна слабая эритема на переносице и в молярных областях и гелиотропное изменение цвета кожи верхних век.

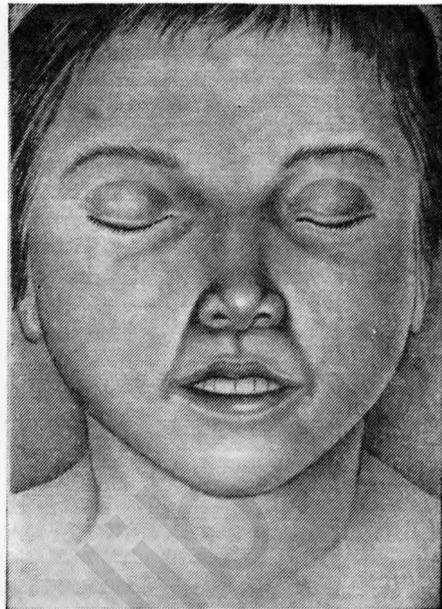
ной или расовой предрасположенности к дерматомиозиту не отмечено.

Патоморфология. Поражения кожи, подкожных тканей и мускулатуры распределены неравномерно, поэтому для биопсии необходимо выбирать участки с типичными изменениями. У детей самым характерным поражением является васкулит артериол, венул и капилляров соединительных структур кожи, подкожных тканей и мускулатуры. В

мышцах отмечаются рассеянные участки дегенерации, атрофии и регенерации мышечных волокон, интерстициальный отек и пролиферация соединительной ткани. Для пораженных участков кожи характерны истончение эпидермиса, отек и васкулит дермы. Васкулит желудочно-кишечного тракта может быть причиной изъязвления слизистых и инфаркта тканей. Описаны умеренные изменения почечных клубочков.

Клинические проявления. Болезнь обычно развивается исподволь, постепенно нарастает мышечная слабость, которая вначале охватывает проксимальную мускулатуру конечностей и туловища. У ребенка возникает причудливая походка и постепенно утрачивается способность подниматься по лестнице, ездить на велосипеде и одеваться. Пораженные мышцы напряжены и болезненны, иногда уплотнены и индурированы. В ряде случаев отмечаются плотные отеки и утолщение кожи и подкожных тканей. Миозитом обычно наиболее поражены проксимальные мышцы, однако он может захватывать любые мышцы тела, при этом локализация и выраженность атрофии весьма сильно варьируются. Тяжелое поражение мышц неба и дыхательной мускулатуры может вести к нарушению функции дыхания, аспирации и гибели больного. Иногда отмечаются артралгии и артрит.

Кожные поражения весьма характерны и зачастую имеют отчетливый лиловый оттенок. Патогномонична лиловая окраска верхних век (гелиотропные веки) (рис. 14-20). Могут наблю-



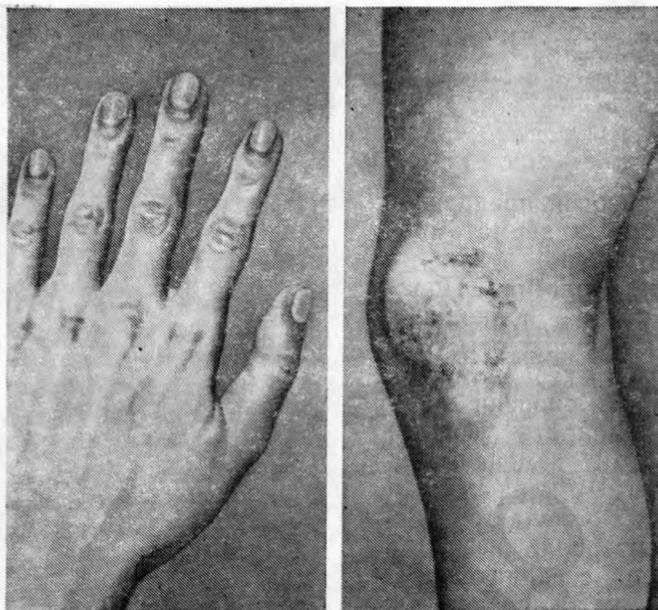


Рис. 14-21. Сыпь при дерматомиозите.
Изменения кожи в области межфаланговых (слева) и коленного (справа) суставов.

даться периорбитальный отек и отечность лица. У некоторых больных возникает сыпь в виде «бабочки», аналогичная той, которая встречается при СКВ. Наряду с сыпью в молярных областях иногда отмечаются поражения слизистых оболочек неба и носовых ходов. Кожа над разгибательными поверхностями суставов, особенно межфаланговых, коленных и локтевых становится эритематозной, атрофичной и шелушащейся (рис. 14-21).

Впоследствии в этих участках развиваются пигментные изменения в виде гиперпигментации или витилиго. Эритема с темным оттенком может покрывать верхнюю часть туловища и проксимальные отделы конечностей. Иногда наблюдаются и другие неспецифические изменения кожи. Кожа пораженных конечностей бывает стянутой и блестящей; при длительном течении болезни она становится атрофичной и спаивается с подлежащими тканями. В пораженных участках подкожных тканей, мышц и фасций могут возникать участки кальцификации; иногда они разрываются и отторгаются из ткани в виде полужидкой или твердой массы.

Часто отмечаются субфебрильная температура, а также другие признаки системного заболевания, такие, как лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и желудочно-кишечные симптомы.

Лабораторные данные. Воспалительный процесс в мышеч-

ной ткани является причиной повышения уровня в сыворотке таких ферментов, как трансаминазы, креатинкиназа и альдолаза. На электромиограммах пораженных мышц выявляются отклонения. СОЭ может быть повышенной или нормальной. Ревматоидные факторы и антинуклеарные антитела обычно отсутствуют или присутствуют в низких титрах. Моча обычно не изменена. У больных с поражением желудочно-кишечного тракта может быть скрытая или явная кровь. С помощью рентгенографии удастся выявить кальцификаты в мягких тканях.

Диагноз и дифференциальный диагноз. В типичных случаях диагноз дерматомиозита не представляет трудностей. Комбинация мышечной слабости и характерных кожных высыпаний, повышение в сыворотке уровня ферментов и отклонения на электромиограммах служат диагностическими признаками; необходимость в биопсии мышечной ткани обычно не возникает. Дерматомиозит следует дифференцировать с различными нервно-мышечными болезнями, такими, как полиомиелит, синдром Гийена—Барре, мышечная дистрофия и тяжелая миастения, а также с болезнями, при которых поражается преимущественно мышечная ткань, например с трихинозом. Транзиторный миозит наблюдается при гриппе, а также других вирусных инфекциях. СКВ, смешанное соединительнотканное заболевание, ювенильный ревматоидный артрит и склеродермия отличаются от дерматомиозита как по клиническим проявлениям, так и по лабораторным данным. В хронической фазе клинические проявления дерматомиозита и генерализованной формы склеродермии могут совпадать, что затрудняет точное распознавание отдельных клинических случаев. При постепенном развитии болезни для постановки диагноза может потребоваться достаточно длительное наблюдение.

Лечение. В острой фазе болезни решающим для спасения жизни может оказаться контроль за функцией дыхательной мускулатуры и мышц неба. При нарушении глотания больного необходимо кормить протертой и жидкой пищей. Больной должен находиться под постоянным наблюдением, с тем чтобы можно было своевременно обнаружить ухудшение дыхательной функции. Ребенку с поражением дыхательной мускулатуры и мышц неба следует обеспечить постоянный сестринский уход, нужно иметь также все необходимое для отсасывания содержимого носоглотки, эндотрахеальной интубации и трахеостомии. Может возникнуть необходимость в применении респиратора. Следует помнить о возможности возникновения тяжелых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта в острой фазе болезни.

Восстановление функциональной целостности при выздоровлении зависит от сохранения достаточной мышечной силы и предупреждения развития контрактур, ведущих к инвалидизации. У большинства больных воспалительный процесс удается эффективно подавить кортикостероидами. Серийное определе-

ние содержания в сыворотке аминотрансфераз, креатинкиназы или альдолазы позволяет оценивать активность патологического процесса и эффективность лечения. Преднизон обычно обеспечивает нормализацию уровня ферментов в течение 1—2 нед; исходная доза составляет 1—2 мг/(кг·сут) (или 60 мг/м² поверхности тела в сутки). На фоне лечения преднизоном обычно отмечается клиническое улучшение — уменьшение болей и припухлости мышц и повышение мышечной силы. После нормализации уровней ферментов следует постепенно снижать дозы стероидов, продолжая следить за клиническим состоянием больного и уровнями ферментов в сыворотке. При слишком быстром снижении дозы стероидов может произойти повторный подъем уровня ферментов в сыворотке; вслед за этим через несколько недель может ухудшиться клиническое состояние, если дозу кортикостероидного препарата своевременно не увеличивают. Необходимо подобрать ту минимальную дозу стероидов, которая обеспечивает подавление клинических симптомов и сохранение нормальных уровней ферментов, и проводить такую терапию в течение месяцев. Обычно стероидную терапию можно прекратить через 1—2 года. Не следует применять такие стероидные препараты, как триамсинолон и дексаметазон, поскольку они могут вызывать «стероидную миопатию». Иногда для снижения выраженности симптомов могут быть полезны салицилаты в качестве вспомогательных препаратов. При неэффективности такой схемы применения кортикостероидов можно применить стероиды методом пульс-терапии или назначить препараты типа метотрексата или азатиоприна.

Для предупреждения контрактур и восстановления мышечной силы важное значение имеет лечебная физкультура. В острой фазе болезни, когда мышечная слабость носит выраженный характер, можно использовать пассивные упражнения для сохранения объема движений. По мере клинического улучшения следует переходить к активным физическим упражнениям, направленным на усиление мускулатуры. Для поддержания правильного положения конечностей можно применять соответствующие шины. Постельный режим не показан, следует также избегать иммобилизации в сочетании с отсутствием физических упражнений. Важное значение имеет гигиенический уход за кожей, особенно в области шеи, в складках и подмышечных впадинах.

Прогноз. Летальность среди нелеченых больных составляет около 40%. В большинстве случаев смерть бывает вызвана поражением дыхательной мускулатуры и мышц неба, а также такими желудочно-кишечными осложнениями, как кровотечение и перфорация, и наступает в течение 2 лет с начала болезни. В ряде случаев болезнь постепенно, на протяжении нескольких лет, теряет свою активность, и впоследствии обострения обычно не возникают. Изредка болезнь может вяло тянуться долгие годы. Большинство выживающих больных могут вести нормаль-

ный образ жизни, несмотря на то что у некоторых из них отмечаются остаточные нарушения. У небольшого числа больных развиваются тяжелые контрактуры и уродующие деформации. Ранняя интенсивная терапия кортикостероидами может подавить активность дерматомиозита; прогноз для детей, получивших адекватное лечение, благоприятный.

14.55 СКЛЕРОДЕРМИЯ

Склеродермия — хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани, которое в классических случаях поражает кожу, но может захватывать также желудочно-кишечный тракт, сердце, легкие, почки и синовиальные ткани. Кожные поражения, являющиеся кардинальным признаком болезни, могут быть очаговыми, линейными или генерализованными, с симметричным распределением кожных элементов. Последняя форма обычно сопровождается системными поражениями (прогрессирующий системный склероз) и типична для взрослых больных. У детей склеродермия обычно имеет очаговую форму; системные поражения наблюдаются редко.

Склеродермия — редкая болезнь неизвестной этиологии. Она может возникнуть у детей любого возраста; чаще болеют мальчики. Семейная предрасположенность не отмечена.

При гистологическом исследовании пораженной кожи отмечаются утолщение и уплотнение коллагеновых волокон дермы, а также периваскулярные инфильтраты, состоящие из мононуклеарных клеток.

Клинические проявления. Очаговая и линейная склеродермия. Первыми ранними признаками болезни являются очаговые поражения кожи и подкожных тканей. Эти элементы часто располагаются в линейном порядке, аналогично ходу периферических нервов, и могут локализоваться преимущественно на одной стороне тела. На ранних стадиях участки поражения кожи имеют слегка эритематозный вид, отечны или выглядят атрофичными и блестящими. Ребенок может жаловаться на боль или чувство покалывания. По мере прогрессирования болезни участки поражения подвергаются индурации, их края приобретают лиловый оттенок и иногда приподнимаются, а центральная часть приобретает бледный воскообразный вид. Кожные элементы увеличиваются в периферическом направлении и могут сливаться между собой, захватывая всю конечность или обширные участки туловища. В участках поражения развиваются выраженные рубцовые изменения и фиброз, кожные ткани плотно спаиваются с подлежащими структурами. Этот процесс иногда столь выражен, что приводит к ограничению роста пораженной конечности и возникновению уродующих контрактур (рис. 14-22). Зоны хронического поражения могут быть гиперпигментированы и депигментированы. Активный патологический процесс может прекратиться через несколько

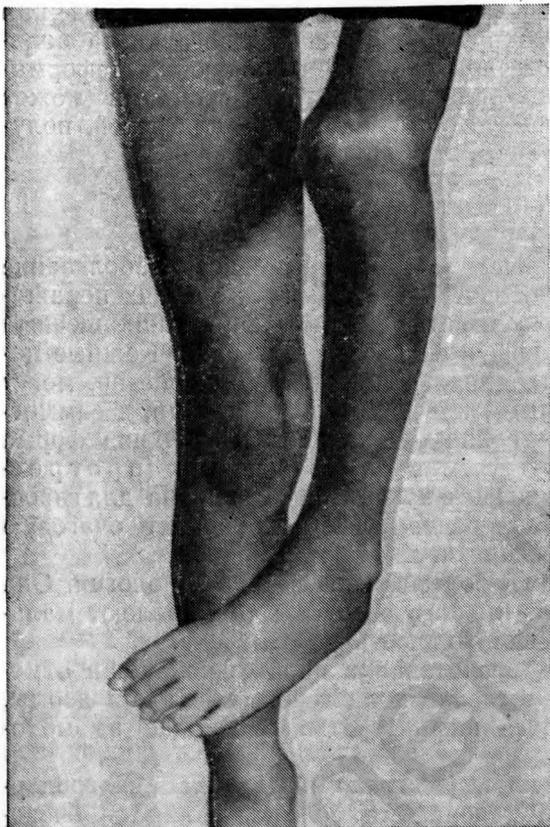


Рис. 14-22. Обширная очаговая склеродермия левой ноги, вызвавшая рубцевание, ее укорочение и сгибательные контрактуры.

Кожа блестящая, видны пятна гиперпигментации и витилиго на пораженных участках.

месяцев или лет или же вяло тянуться долгие годы. При отсутствии системных поражений прогноз для жизни благоприятный.

Прогрессирующий системный склероз. Кожные поражения носят симметричный характер. Они локализируются на кистях рук, стопах и дистальных отделах конечностей, иногда на туловище и лице. Как и при очаговых формах болезни, могут иметь место индурация, пигментные изменения и спаивание пораженных кожных тканей. В ряде случаев наблюдаются феномен Рейно и кожные язвы. Синовит, особенно суставов кисти, может напоминать картину ревматоидного артрита; иногда наблюдаются теноиновит и узелки по ходу сухожильных влагалищ. Патологический процесс может захватывать желудочно-кишечный тракт, сердце, легкие и почки. Системные проявления болезни, особенно поражения почек, сердца и легких, иногда приводят к летальному исходу. Дисфункция пищевода может быть причиной хронической аспирационной пневмонии. В ряде случаев возникает тяжелая гипертензия.

Лабораторные данные. Специфических лабораторных тестов не существует. СОЭ зачастую не изменена. Как при очаговой, так и при диссеминированной формах болезни обнаруживаются ревматоидные факторы и антинуклеарные антитела. С помощью рентгенологических исследований могут выявляться нарушения моторики пищевода и тонкой кишки. Функциональные исследования легких, электрокардиография и рентгенография грудной клетки выявляют поражения сердечной и дыхательной систем. При поражении почек отмечаются изменения в моче и нарушения функции почек.

Диагноз. При очаговых формах склеродермии и прогрессирующем системном склерозе клиническая картина весьма характерна. Внешне болезнь может до некоторой степени напоминать дерматомиозит, однако отсутствие миозита и сыпи, характерной для дерматомиозита, позволяет дифференцировать эти состояния. При очаговой форме склеродермии может возникнуть подозрение на некроз подкожно-жировой клетчатки и негнойный панникулит Вебера—Крисчена, однако по течению и гистологическим изменениям эти состояния отличаются от склеродермии. *Scleroderma adultorum* — самоограниченное доброкачественное уплотнение подкожных тканей, обычно развивается остро, иногда после стрептококковой инфекции; уплотнения возникают в подкожных тканях шеи, верхней части туловища и рук, однако кожа остается интактной.

Лечение. Специфического лечения не существует. Предпринимались попытки лечить склеродермию самыми разными средствами, включая кортикостероиды, салицилаты, хелатные агенты, хлорохин, радиацию, диметилсульфоксид, парааминобензойную кислоту, пеницилламин и цитостатики. Сколько-нибудь заметного эффекта добиться не удалось. Хирургическое иссечение пораженных участков кожи при очаговой склеродермии не приводит к остановке патологического процесса. При тяжелых системных поражениях можно попытаться применить кортикостероиды, пеницилламин или цитостатики. Для лечения очаговых поражений местно применяли кортикостероиды. Для предупреждения или сведения к минимуму обездвижущих контрактур уже на ранних стадиях очаговой склеродермии показана интенсивная лечебная физкультура.

ТРУДНОКЛАССИФИЦИРУЕМЫЕ РЕВМАТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

14.56 СМЕШАННОЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Смешанное соединительнотканное заболевание сравнительно недавно выделено в самостоятельную нозологическую единицу и представляет собой ревматическое заболевание с признаками СКВ, ревматоидного артрита, дерматомиозита и склеродермии. Этот синдром характеризуется неизменным присут-

ствием в высоком титре антител к рибонуклеопротеину и анти-нуклеарных антител, дающих в реакции иммунофлюоресценции пятнистое окрашивание. Среди клинических признаков следует отметить полиартрит, склеродермические кожные изменения, феномен Рейно, лихорадку, поражение сердца (особенно перикардит), кожные высыпания, напоминающие СКВ или дерматомиозит, миозит, нарушение функции пищевода, лимфаденопатию и органомегалию, поражение легких и тромбоцитопению. У некоторых больных возникают поражения почек; кроме того, описаны неврологические нарушения и паротит. Диагноз этого заболевания основывается на клинических данных при наличии признаков разных ревматических болезней и на обнаружении в сыворотке антител к нуклеопротеину и высокого титра антинуклеарных антител, дающих пятнистое окрашивание.

Когда впервые был описан этот синдром, считалось, что он имеет более благоприятный прогноз, чем СКВ, и успешно поддается лечению кортикостероидами. Действительно, кортикостероиды вызывают симптоматическое улучшение состояния многих больных и опасные для жизни проявления при этом синдроме встречаются не так часто, как при СКВ, но иногда смешанное соединительнотканное заболевание протекает более тяжело, чем предполагалось первоначально. Окончательный прогноз неизвестен. Не ясна также связь этого синдрома с другими ревматическими заболеваниями. Адекватная терапия заключается в симптоматическом лечении кортикостероидами и лечебной физкультуре. Важное значение имеют сохраненность в отношении возможных тяжелых осложнений, таких, как нефрит, и пристальное внимание к функциональному состоянию костно-мышечной системы.

14.57 ФАСЦИИТ (ДИФФУЗНЫЙ ФАСЦИИТ, ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ФАСЦИИТ)

Это заболевание характеризуется диффузным воспалением фасций. Исследований по естественному течению болезни пока нет, природа ее окончательно не установлена. Возможно, что это вариант склеродермии. Большая часть больных — взрослые, но фасциит наблюдается и у детей. Поражение возникает на конечностях и туловище, кисти, стопы и лицо обычно не вовлекаются. Начало болезни может совпадать с физическим перенапряжением. Пораженные ткани отечны и напряжены. Несмотря на то что кожные покровы над ними не вовлечены в процесс, кожа в этих участках выглядит сморщенной. Могут возникнуть контрактуры. Вовлечение внутренних органов или синдром Рейно не наблюдались. Специфические лабораторные изменения отсутствуют. Тесты на ревматоидные факторы и антинуклеарные антитела обычно отрицательны. У некоторых больных выявляется значительная эозинофилия (до 50%). Уве-

личение числа эозинофилов обнаруживается и в участках воспаления.

Диагноз основывается на клинических данных и подтверждается результатами биопсии.

Кортикостероиды могут быть эффективны, однако длительные наблюдения за течением болезни отсутствуют.

РАЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ СИМПТОМАМИ ИЛИ ПРИЗНАКАМИ РЕВМАТИЗМА

14.58 ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ РЕВМАТОИДНЫЕ УЗЕЛКИ

Ревматоидные узеловатые изменения при отсутствии ревматических заболеваний иногда наблюдаются и у детей. Одиночные или множественные узелки могут возникать в различных участках кожи: в претибальных зонах, тыла стопы, голове, кистях рук, над локтевыми сгибами. Они возникают после сдавливания или травматизации, как и истинные ревматоидные узелки. Клинически они располагаются либо подкожно, либо фиксированы на более глубоких тканях и вполне сходны с ревматоидными узелками. Гистологически выявляются центральные зоны фибриноидного некроза с окружением из гистиоцитов или мононуклеаров. Картина напоминает ревматоидный узел, свойственный «взрослому» типу этого заболевания, или изменения, происходящие в коже при кольцевидной гранулеме.

Происхождение узелков неизвестно. У больных детей нет ревматических жалоб, лабораторные показатели нормальные. Тесты на ревматоидные факторы и антинуклеарные антитела отрицательны.

Узелки увеличиваются, уменьшаются, могут исчезать и снова появляться, однако частота и вероятность рецидивирования уменьшаются с месяцами и годами. Это доброкачественное состояние, при котором нет увеличения риска ревматических болезней и нет необходимости в лекарственном лечении. Узелки при ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит, ревматизм, склеродермия, СКВ) никогда не бывают единственным проявлением болезни, но всегда выявляются совместно с другими симптомами или признаками активного ревматического процесса. При ревматоидном артрите узелки обычно сопровождают серопозитивные формы болезни.

14.59 УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА

Для узловатой эритемы характерно возникновение болезненных уплотненных, покрытых блестящей покрасневшей кожей, теплых на ощупь, возвышающихся овоидных узелков 1—3 см в диаметре. Чаще всего узелки симметрично располагаются на передней поверхности голеней, однако могут возникать на икрах, бедрах, ягодицах и верхних конечностях. Лихорадка,

недомогание и артралгия могут предшествовать появлению сыпи или сопровождать его. На рентгенограммах грудной клетки может быть выявлена прикорневая аденопатия. Кожные элементы подвергаются характерной эволюции: в течение нескольких дней узелки становятся резко выступающими над поверхностью кожи и приобретают яркие фиолетовые оттенки; через 1—2 нед, по мере ослабления индурации, начинает доминировать темно-багровый оттенок, а затем кожные элементы постепенно исчезают, при этом их цвет меняется так же, как цвет больших кровоподтеков. Результатом этих изменений является коричневый пигментированный участок кожи. Кожные элементы появляются неодномоментно обычно в течение 3—6 нед, затем заболевание обычно стихает, рецидивы возникают редко. У детей в возрасте до 6 лет узловатая эритема возникает редко, по мере приближения к 3-му десятилетию жизни частота заболевания прогрессивно возрастает. Женщины болеют чаще, чем мужчины.

Кожные элементы при этом заболевании — своеобразная реакция на воздействие различных факторов. У больных в экспериментальных условиях удавалось индуцировать такие высыпания посредством местных инъекций какого-либо одного специфического бактериального антигена. В эпидемиологическом отношении заболевание ранее характеризовалось тесной связью с туберкулезной инфекцией, особенно в Европе. Как в Соединенных Штатах Америки, так и в Европе в настоящее время этиологическим фактором служат стрептококковые инфекции. Высыпания могут возникать при саркоидозе, гистоплазмозе, кокцидиоидомикозе и иерсиниозе, а также после употребления некоторых лекарственных препаратов, включая противозачаточные средства. Аналогичные высыпания описаны при СКВ, васкулите, регионарном энтерите и язвенном колите.

При обследовании больного необходимо попытаться выявить факторы, спровоцировавшие заболевание: инфекцию, лекарственные препараты или какое-либо системное заболевание. СОЭ обычно повышена; обнаруживаются и другие неспецифические признаки воспалительного процесса, такие, как реактанты острой фазы. Данными, свидетельствующими в пользу возможной этиологической роли соответствующих факторов, могут служить высеивание бета-гемолитических стрептококков из зева или повышение титра антистрептолизина O; вираж ранее отрицательных кожных проб на туберкулин, гистоплазмин или кокцидиоидин; рентгенографические признаки легочного заболевания туберкулезной или грибковой этиологии; признаки таких системных болезней, как СКВ, воспалительное заболевание кишечника или саркоидоз.

Для симптоматического лечения узловатой эритемы обычно вполне достаточно салицилатов. Кожные элементы и сопутствующие им общие симптомы поддаются лечению кортикостероидами, однако такая терапия обычно неоправдана при само-

ограниченных формах заболевания, а иногда и противопоказана, например в тех случаях, когда эритема возникает на фоне активной инфекции.

14.60 БОЛЕЗНЬ ЛАЙМА

Этиология. Заболевание, переносимое клещами, характеризующееся своеобразным кожным синдромом (*erythema chronicum migrans*), кардитом, менингитом и артритом. Возбудителем болезни служат спирохета *Borrelia burgdorferi*. Этот широко распространенный микроорганизм передается человеку клещами семейства *Ixodes*. В США существуют три эндемичные зоны: береговые области Северо-востока, штаты Миннесота и Висконсин на Среднем Западе и Калифорния, Орегон, Техас и Западная Невада на Западе.

Эти зоны соответствуют распределению векторов, например *I. dammini* на Северо-восток и Средний Запад, *I. pacificus* на Запад. Случаи заболевания вне эндемических очагов в США свидетельствуют либо об изменениях, расширении векторов инсекта, либо об участии другого переносчика (*Ameletomma americanum*).

Эпидемиология. Несмотря на то что мигрирующие аннулярные высыпания (*erythema chronicum migrans*) были впервые описаны у шведского больного, укушенного иксодовым клещом *I. ricinus* в 1909 г., первое описание в США относится только к 1969 г. В 1975 г. было сообщено о нескольких больных в Луме (штата Коннектикут) с широким спектром клинических проявлений болезни, включая и такие, как кардит, артрит, менингит. С этого описания принят термин «болезнь Лайма». Заболевание описано и в Европе, где протекает менее тяжело, чем в США. Однотипные микроорганизмы выделены из клещей *I. ricinus*, из кожных высыпаний, крови, синовиальной и спинномозговой жидкости инфицированных больных.

Клинические проявления. Ранние кожные изменения (*erythema chronicum migrans*) представлены макулопапулезными эритемами. Приблизительно 30% больных имеют в анамнезе указания на укус клеща в области, где возникла эритема. В течение различного периода времени (3—32 дня), а в среднем около 1 нед возникает распространяющееся эритематозное аннулярное высыпание с просветлением в центре, достигающее по диаметру 6—38 см (в среднем 16 см).

У отдельных больных эритема имеет уплотнение в центре, где в последующем образуется везикула или некроз. Локализация высыпаний может быть самой разнообразной, однако наиболее типично расположение на бедрах, в паховых и подмышечных областях. Через несколько дней после появления первичного высыпания возникает вторичная сыпь. Ее элементы обычно более мелкие, не имеют центральной уплотненной зоны и не соответствуют зонам укуса клещом. У больных, проживаю-

щих в Европе, вторичную сыпь не наблюдали. Другие кожные признаки могут включать в себя сыпи в области скуловых дуг, конъюнктивит и быстро проходящие мелкие аннулярные высыпания или угревидные элементы.

Постоянными симптомами могут быть слабость и сонливость, другие признаки непостоянны и включают в себя головную боль, озноб, мигрирующие боли в мышцах и суставах. Сообщается о лимфаденопатии, явлениях менингизма, энцефалопатии, гепатоспленомегалии, отеке яичек.

В ранний период болезни отмечены неспецифические лабораторные изменения: значительное ускорение оседания эритроцитов (50% больных), увеличение уровня IgM в сыворотке (33% больных), повышение активности глутаминовой щавелевоуксусной трансминазы (19% больных), микрогематурия и умеренная протеинурия. Все эти симптомы и признаки самостоятельно и независимо от лечения нивелируются в течение 3—4 нед. Кожные сыпи могут рецидивировать.

Поздние клинические проявления могут выражаться в поражении ЦНС (10%), сердечно-сосудистой системы (8%), костно-мышечного аппарата (80%). Симптоматика более выражена и носит особенно устойчивый характер у больных с антигенами HLA и DR-2. Неврологические проявления возникают в пределах 4 нед от момента первых проявлений и могут длиться до 3 мес.

Наиболее типична триада: менингит, периферический радикулоневрит, краниальная невропатия с параличом Белла. С меньшей частотой наблюдаются хорея, мозжечковая атаксия, синдром Джулиана—Барре, ложная опухоль мозга, демиелинизирующая энцефалопатия. В спинномозговой жидкости — мононуклеарный плеоцитоз при нормальном уровне глюкозы и умеренном повышении уровня белка. Неврологическая симптоматика уже давно описана европейскими клиницистами как клеточевой менингополиневрит, синдром Warrnwarth или лимфоцитарный менингоградикулит. У больных выявляются высокие титры антител к *Borrelia*.

Изменения в сердце выявляются в сроки около 5 нед от начала болезни и включают в себя различные степени атриовентрикулярной блокады (от I степени по Венкебаху до полного сердечного блока), миоперикардит, нарушения функции левого желудочка нередко с кардиомегалией. Изменения со стороны сердца обычно длятся от 3 дней до 6 нед и редко рецидивируют.

Суставной синдром выявляется в сроки от одной недели до 2 лет. Сначала появляются мигрирующие артралгии, через несколько месяцев в процесс вовлекаются крупные суставы, чаще коленные. Однако, могут быть поражены не только крупные, но и мелкие суставы, а у небольшой части больных формируется и симметричный полиартрит. Длительность артрита от нескольких недель до нескольких месяцев и рецидивирует в

течение нескольких лет. В синовиальной жидкости число лейкоцитов достигает 500—100 000 в 1 мл с преобладанием полиморфно-ядерных лейкоцитов, увеличено содержание белка и несколько снижено содержание С3, С4 и гемолитического компонента в целом. Приблизительно у 10% больных артрит крупных суставов принимает хроническое течение и приводит к эрозивным изменениям хрящевой и костной ткани. Риск хронического артрита связывают с наличием В-клеточного антигена DR-2. Показана возможность трансплацентарной передачи *B. burgdorferi*. Следствием такой передачи являются врожденные аномалии развития, внутриутробная гибель плода, преждевременное рождение и задержка развития детей.

Диагноз и лечение. Диагноз ставится на основании выявления клинических признаков у ребенка, проживающего в эндемической зоне как при наличии, так и в отсутствии данных об укусе клещом. Подтверждается диагноз серологическими методами.

Ложноположительные результаты серологического исследования возможны при других инфекциях из группы трепонематозов или в присутствии некоторых аутоантител. Ложноотрицательные результаты получают в ранние сроки болезни Лайма или при раннем начале лечения антибактериальными средствами. Повышенные титры антител могут сохраняться в течение многих лет.

Симптоматика исчезает в более ранние сроки у больных, получающих пенициллин или тетрациклин, и медленнее у леченных эритромицином.

Наблюдения подтверждают, что применение антибиотиков на ранних сроках заболевания, особенно тетрациклина, предупреждает возникновение поздних проявлений болезни.

Взрослых и детей старшего возраста лечат тетрациклином внутрь в 4 приема в день. Суточная доза составляет 40 мг/кг, но не более 1,0 г, длительность лечения — 10—20 дней в зависимости от стойкости клинических проявлений.

Для детей младшего возраста препаратом выбора служит пенициллин «V» в дозе 250 мг/сут за 4 приема. Детей с аллергией к пенициллину лечат эритромицином в дозе 40 мг/(кг·сут) в 4 приема. Внутривенное введение высоких доз пенициллина эффективно при артритах и неврологических проявлениях болезни Лайма.

Уильям Т. Спек (William T. Speck)

Саркоидоз. Артрит, напоминающий ювенильный ревматоидный, может быть устойчивым проявлением саркоидоза — хронического гранулематозного заболевания невыясненной этиологии. В процесс вовлекаются один, чаще крупный, сустав или несколько. Несмотря на хроническое течение артрита деструктивные изменения наблюдаются редко.

14.61 СИНДРОМ СТИВЕНСА — ДЖОНСОНА (ЭКССУДАТИВНАЯ МНОГОФОРМНАЯ ЭРИТЕМА)

Экссудативная злокачественная эритема характеризуется поражением кожи и слизистых оболочек, которому сопутствуют лихорадка и слабость.

Она встречается у детей и молодых взрослых, чаще мужского пола, нередко после инфекции верхних дыхательных путей. Факты, свидетельствующие об этиологической роли вирусов, особенно герпеса или микоплазмы, не убедительны. Случаи развития синдрома отмечались также после приема таких препаратов, как сульфаниламиды, противосудорожные, пенициллин и барбитураты. У небольшого числа больных удается обнаружить LE-клетки.

Отличительной чертой синдрома служат эритематозные папулезные кожные элементы, которые увеличиваются в направлении к периферии, в центре которых обычно появляются везикулы. Высыпания могут распространяться на большую поверхность тела, включая ладонные и подошвенные, но кожа волосяной части головы не поражается. Они могут быть очаговыми или сливными, принимают буллезный характер. Новые элементы возникают в течение 1—2 нед после начала болезни. На конъюнктивальной оболочке, слизистых оболочках носовых ходов, полости рта, аноректальной и вульвовагинальной областей и наружного отверстия мочеиспускательного канала также могут появляться везикулобуллезные элементы. Их обнаруживают на слизистых оболочках гортани, трахеи, бронхов, мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта.

Появлению кожных высыпаний обычно предшествуют лихорадка и общее недомогание. На высоте развития клинической картины может возникать тяжелая протрация. Примерно у $\frac{1}{3}$ больных в процесс вовлекаются легкие, что проявляется грубым отрывистым кашлем и очаговыми изменениями на рентгенограммах. Может появиться припухлость в области суставов. Сердечно-сосудистая система и почки обычно не поражаются. На высоте развития заболевания характерен внешний вид больного (рис. 14-23). Наибольшие мучения ему доставляет стоматит; эрозии и изъязвления кровоточат и покрываются корочками. Вовлечение в процесс слизистой оболочки мочеиспускательного канала обуславливает болезненность мочеиспускания. Следствием конъюнктивита становится фотофобия; отмечается профузное гноевыделение. Иногда появляются язвы на роговице, ведущие к рубцовым изменениям и даже слепоте.

В острой фазе, особенно у больных с поражением легких, летальность может достигать 10%. В дальнейшем болезнь отличается самоограниченностью: кожные элементы в течение 1—4 нед постепенно исчезают, не оставляя после себя рубцовых изменений; элементы на слизистых оболочках могут сохраняться в течение нескольких месяцев. Примерно у 20% боль-

Рис. 14-23. Кожа, слизистые оболочки ротоглотки, носа и конъюнктивальной оболочки при тяжело протекающем синдроме Стивенса—Джонсона.



ных возникают рецидивы, зачастую связанные с повторным употреблением соответствующего лекарственного препарата.

В острой фазе большое значение имеет симптоматическое лечение. Больной должен принимать много жидкости. Для предупреждения вторичной инфекции необходимо осуществлять гигиенический уход за кожей. При тяжелом конъюнктивите показана консультация офтальмолога. Детей с тяжелым течением заболевания часто лечат преднизолоном в дозе 1—2 мг/(кг·сут). Эффективность такого лечения не доказана; оно должно проводиться под строгим наблюдением врача. Во всех случаях, когда нельзя исключить герпетическую инфекцию глаз, кортикостеронды противопоказаны. При серьезных подозрениях на инфекцию, вызванную *Mycoplasma pneumoniae*, следует назначать соответствующие антибиотики.

14.62 СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА

Синдром Гудпасчера, проявляющийся кровотечениями из альвеол легких и гломерулонефритом, по-видимому, является самостоятельной нозологической единицей, несмотря на то что некоторые его симптомы совпадают с симптомами узелкового полиартериита и идиопатического гемосидероза легких. Болеют в основном молодые мужчины, однако заболевают и дети. Причина болезни неизвестна; она часто развивается после острого системного заболевания, в частности после гриппа. Синдром

может быть отмечен после введения некоторых лекарственных препаратов, в том числе пенициллина. Определенную роль в патогенезе играют антитела, реагирующие с базальными мембранами клубочков и альвеол.

Клинически синдром проявляется кровохарканьем, анемией и нефритом. Часто присоединяются одышка, кашель, чувство недомогания и лихорадочное состояние; при аускультации грудной клетки часто выявляются хрипы. На рентгенограммах легких видны характерные двусторонние рыхлые инфильтраты, распространяющиеся из прикорневых отделов к периферии. В мокроте присутствуют макрофаги, содержащие гемосидерин. Развивается анемия, связанная, по-видимому, с легочным кровотечением. При анализе мочи выявляются выраженные в той или иной степени протеинурия, гематурия, пиурия и цилиндрурия. Нередка азотермия, во многих случаях — прогрессирующая почечная недостаточность. При гистологическом исследовании обнаруживается очаговый гломерулит или распространенный гломерулонефрит. В легких выявляются внутриальвеолярные кровоизлияния, макрофаги, содержащие гемосидерин, и утолщения альвеолярных перегородок. Генерализованный васкулит не характерен; обычно считают, что он сопровождает узелковый периартериит.

Обычно быстро наступает летальный исход. В небольшом числе случаев положительный эффект получают при плазмаферезе, лечении кортикостероидами и цитостатическими средствами.

14.63 ФИБРОЗИТ-ФИБРОМИАЛГИЯ

Фиброзит-фибромиалгия — нечетко очерченное заболевание взрослых, только недавно описанное у детей. О патологии и патофизиологии болезни известно очень мало. Для взрослых характерна связь со стрессом. Лабораторные изменения обычно отсутствуют.

В клинической картине доминируют костно-мышечные воспалительные процессы, сопровождающиеся болями. Они могут быть воспроизведены давлением на мягкие ткани в определенных точках. Нередко больные предъявляют жалобы на утомляемость, беспокойство, бессонницу и головные боли. Заболевание не прогрессирует и не приводит к деформациям. В лечении главное — психологическая поддержка, лечебная физкультура и возможное использование нестероидных противовоспалительных средств. Отдаленный прогноз не известен.

14.64 РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ УЗЕЛКОВЫЙ НЕГНОЙНЫЙ ПАННИКУЛИТ (СИНДРОМ ВЕБЕРА — КРИСЧЕНА)

Рецидивирующий узелковый негнойный панникулит — редкое заболевание неизвестной этиологии; возможными причинами считаются инфекции, лекарственные реакции (особенно на

бромиды и йодиды), нарушение жирового метаболизма, гиперчувствительность. Вполне возможно, что панникулит не представляет собой нозологическую форму. Он сопровождается некоторыми ревматическими заболеваниями, а также появляется после отмены кортикостероидов. Болеют главным образом взрослые, однако встречаются сообщения о заболевании представителей всех возрастных групп. Лица женского пола болеют чаще.

При гистологическом исследовании выявляют очаги дегенерации и воспаления в подкожной жировой ткани. Могут поражаться жировые ткани брыжейки, перивисцеральные и периартикулярные жировые ткани; имеются сообщения о жировом перерождении печени и гиперплазии ретикулоэндотелиальных элементов. Лабораторные данные неспецифичны. Отмечаются лейкопения и повышенная СОЭ; в ряде случаев обнаруживают ревматоидные факторы, LE-клетки и криоглобулины.

Клинически болезнь характеризуется последовательным появлением скоплений подкожных узелков в любой части тела, чаще всего в областях бедер, брюшной и грудной стенок и на руках. Размер узелков варьирует от 1 мм до нескольких сантиметров. Узелки болезненны, покрывающая их кожа может быть покрасневшей и теплой на ощупь. В течение нескольких дней или недель узелки подвергаются обратному развитию, оставляя после себя след в виде пигментированного углубления. Часто отмечаются лихорадочное состояние и целый ряд симптомов ревматического характера: артрит, артралгия и миалгия. Иногда присоединяются гепатоспленомегалия, боли в животе и эписклерит. Сыпь и общая симптоматика рецидивируют в течение длительного времени.

Диагноз основан на клинических данных и результатах гистологических исследований. Синдром необходимо дифференцировать с индуративной эритемой, саркоидозом и постинъекционным некрозом подкожной жировой клетчатки. Некроз жировой клетчатки, сочетающийся с подкожными узелками, артритом и поражением внутренних органов, может быть проявлением заболевания поджелудочной железы и обусловлен, по-видимому, воздействием ферментов на жировые клетки.

Специфической терапии не существует. Симптоматическое лечение проводят кортикостероидами, хлорохином и фенилбутазоном. Воздействие на основное заболевание поджелудочной железы сопровождается уменьшением кожной симптоматики.

14.65 РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОЛИХОНДРИТ

Рецидивирующий полихондрит — одно из наиболее редких ревматических заболеваний у детей. При нем отмечаются болезненность, отечность, а затем и разрушение и деформация хрящевых элементов уха (внутреннего и наружного), носа, глаз, суставов, трахеи и глотки, вовлечение в процесс сердца и крупных кровеносных сосудов. При этом больного беспокоят

лихорадка, слабость и миалгии. Может присоединиться гломерулонефрит. Характерные лабораторные данные не выявлены. Диагноз основывается на клинических данных и наличии воспалительных изменений в биоптатах хрящевой ткани. Синдром полихондрита может выявляться в качестве сопутствующего при таких ревматических заболеваниях, как васкулиты, ревматоидный артрит, СКВ или болезнь Шегрена. Вовлечение в процесс сердца или дыхательных путей может быть причиной смерти больного. Можно рекомендовать лечение кортикостероидами и цитостатиками, однако его отдаленные результаты неизвестны.

14.66 СИНДРОМ ЛИХОРАДКИ, СЫПИ И АРТРОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Заболевание представлено интермиттирующей лихорадкой, макулопапулезной сыпью и признаками системности. Оно описано у 30 детей за истекшее десятилетие. К другим проявлениям болезни относятся менингоэнцефалит (с плеоцитозом и увеличением количества белка в спинномозговой жидкости), отставание умственного развития, хронический иридоциклит, гепатоспленомегалия и лимфаденопатия. Наиболее типичная артропатия проявлялась припухлостью и болезненностью одного сустава или нескольких с повышением температуры кожи над ними. Рентгенологически выявляли периостит и разрушение концевых отделов длинных трубчатых костей. Надколенные чашечки увеличиваются в размерах. Характерной чертой служит выступающий лоб. Ничего не известно об этиологии и патогенезе заболевания. Как правило, семейный характер болезни не подтвержден (за исключением одного случая при заболевании сиблингов). Существует некоторое внешнее сходство заболевания с ЮРА с системным началом, однако начало в период новорожденности, менингоэнцефалитический синдром, сопровождающийся задержкой развития, а также хронический иридоциклит и особенности суставного процесса служат принципиальными отличительными признаками. Лечение нестероидными препаратами и лечебная физкультура способствуют сохранению функции суставов, но не влияют на прогрессирование болезни, особенно отставание умственного развития. Известны случаи смерти больных на 1-м и 2-м десятилетиях жизни. Отдаленный прогноз неизвестен.

14.67 СИНДРОМ БЕХЧЕТА

Заболевание характеризуется рецидивирующим афтозно-язвенным процессом на слизистых оболочках полости рта, мочеполовых органов и глаз. Сопутствующими проявлениями могут быть артриты, тромбофлебиты, неврологические признаки, поражения кожи, лихорадка и колит. У детей заболевание встреча-

ется сравнительно редко, но может наблюдаться в любом возрасте и имеет широкое распространение в мире.

Этиология неизвестна. Морфологически проявляется васкулитом (артерий малого и среднего калибра) с клеточной инфильтрацией, фибриноидным некрозом, сужением и облитерацией просвета сосудов.

Клиническая картина очень вариабельна с повторными обострениями и ремиссиями неопределенной длительности. Язвы в полости рта — наиболее ранние и постоянные проявления заболевания. Они остаются в течение нескольких дней или недель и заживают без формирования рубчиков. Эти болезненные некротические афты диаметром 2—10 мм, окруженные венчиком эритемы, могут быть как одиночными, так и множественными, распространяющимися на всю ротовую и носовую полости, а также верхние дыхательные пути. У многих больных одновременно появляются афтозные поражения гениталий. При заболевании глаз процесс может распространяться на все тканевые структуры, обычно носит обратимый характер, но может прогрессировать, приводя к слепоте. Артриты наблюдаются часто, текут остро, но рецидивируют. В процесс вовлекаются крупные суставы, часто с картиной несимметричного полиартрита. Неврологические проявления включают в себя менингоэнцефалит, параличи черепно-мозговых нервов и психозы и наблюдаются на поздних стадиях заболевания. Прогноз при этих поражениях неблагоприятный. Кожные проявления непостоянны, но встречаются у большинства больных. Лабораторные данные не имеют определенного диагностического значения.

Эффективного лечения не существует, однако использование преднизолона (40—60 мг/сут) и других иммунодепрессантов, а также местное применение стероидов облегчают течение болезни у некоторых больных.

14.68 СИНДРОМ ШЕГРЕНА

Это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание редко наблюдается у детей. Оно характеризуется сухостью оболочек глаз (сухой кератоконъюнктивит, ксерофтальмия), слизистой оболочки ротовой полости (ксеростомия) и сопутствующими поражениями соединительной ткани. Слюнные и слезные железы прогрессивно разрушаются инфильтрирующими лимфоцитами и плазматическими клетками. Аналогичные процессы могут приводить к уменьшению секреции в железах дыхательных путей, кожи и влагалища.

К клиническим проявлениям относятся фотофобия, чувство жжения и зуд в глазах, снижение остроты зрения («туман перед глазами»), безболезненное одно- или двустороннее увеличение околушных желез, изменение вкусовых ощущений, кариес зубов, дисфагия, трещины языка, ангулярный хейлит, нарушение обоняния и повторные носовые кровотечения, охрип-

лость голоса, повторные бронхиты и пневмонии, хронический отит.

Ревматоидный артрит и системная красная волчанка могут сопутствовать заболеванию соединительной ткани. Иногда отмечается патология, связанная с лимфопролиферативными процессами.

Диагноз основывается на клинических данных и результатах исследования биоптатов слизистых оболочек или желез и подтверждается лимфоцитарной инфильтрацией. При иммунологическом исследовании выявляются гипериммуноглобулинемия, криоглобулинемия, аутоантитела к антигенам нуклеопротеинов (SS—B[La]), иммунные комплексы.

Лечение симптоматическое. Кортикостероиды используют только при тяжелых функциональных расстройствах и угрожающих жизни больного осложнениях.

14.69 НЕРЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ, СХОДНЫЕ ПО ПРОЯВЛЕНИЯМ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У ДЕТЕЙ

Большое число неревматических болезней может быть причиной мышечно-суставных нарушений у детей, что вынуждает врача проводить дифференциальный диагноз с ревматическими заболеваниями.

Заболевания, не относящиеся к ревматическим и протекающие с клиникой артрита

Инфекционные заболевания

- Пиогенный артрит
- Туберкулезный артрит
- Остеомиелит с внутрисуставным выпотом
- Вирусные артриты
- Реактивные артриты
- Болезнь Лайма
- Другие (например, микоплазменные артриты)

Опухолевые заболевания

- Лейкозы
- Нейробластомы

Злокачественные гистиоцитозы

- Лимфома, болезнь Ходжкина, ретикулоклеточная саркома
- Рабдомиосаркома
- Остеогенная саркома
- Другие первичные опухоли костей

Ортопедические заболевания (невоспалительные поражения костей и суставов)
Синдромы аваскулярных некрозов (Легга — Кальве — Пертеса, Колера, Осгуда — Шлаттера)

- Токсический синовит тазобедренного сустава
- Соскальзывание головки бедренной кости
- Травма (переломы костей, повреждения связок и мышц)
- Хондромалиция надколенника
- Врожденные аномалии и наследственные пороки развития костно-мышечной системы (например, мышечные дистрофии, врожденный вывих бедра, аномалии костей, суставов и соединительной ткани)
- Теносиновиты
- Дисциты

Симпатическая дистрофия конечностей

Боли в конечностях, специфические для детского возраста («боли роста»)

Истерия, конверсионные реакции

Разные заболевания (серповидно-клеточная анемия, гемофилия, артриты иммунологической недостаточности, саркоидоз, гипертрофическая остеоартропатия)

Бактериальные инфекции костей и суставов могут обусловить боли и припухлость одного сустава или нескольких обычно на фоне лихорадки и общего недомогания. Диагноз основывается на клинике и данных рентгенологического обследования. Вирусные инфекции и микоплазмозы также могут вызывать переходящие артриты, которые необходимо дифференцировать с хроническими ревматическими болезнями. Дисцит, или воспаление межпозвоночных дисков и концевых костных пластинок тел позвонков, также можно принять за артрит, однако боли при этом имеют исключительно спинальное происхождение, патогномонична и рентгенологическая картина.

При многих злокачественных новообразованиях детского возраста в процесс может вовлекаться мышечный и костно-суставной аппараты с проявлениями, напоминающими клинику артрита. Причиной обычно служат инфильтрация капсулы сустава и периоста, а также разрушение костных структур злокачественными клетками. Боли в суставах при этом исключительно сильны и упорны. В крови часто выявляют ряд особенностей со стороны лейкоцитов (лейкопения или патологические формы), тромбоцитопению, анемию или гиперурикемию. На рентгенограммах костей видны разрежение метафизов, периоститы или участки лизиса. Подозрение на опухолевое заболевание у ребенка с «артритом» требует сотрудничества с консультантом-онкологом, проведения биопсии костного мозга или других тканей.

Костно-хрящевые процессы (остеохондрит) — относительно частая форма, характеризующаяся болью в реберно-грудинных или костно-хрящевых сочленениях. Боль, возникающая внезапно в виде острой или стреляющей, позднее трансформируется в тупую ноющую, длящуюся от нескольких часов до нескольких суток. Она сопровождается ощущением напряжения или скованности в связи со спазмом мускулатуры в местах поражения. Дыхание или другие ограниченные движения грудной клетки не усиливают болезненных ощущений. Нередко при пальпации выявляются уплотнение и напряженность одного реберного хряща или более. В анамнезе выявляется травма или непривычное для больного физическое усилие. Сочетание таких признаков, как боль, чувствительность, припухлость и гиперемия в области перечисленных сочленений, считается характерным для синдрома Титца. Неприятные ощущения сохраняются в течение нескольких дней. Они уменьшаются при лечении мягко действующими анальгезирующими средствами и ограничением физической активности. Тяжелые проявления болевого синдрома при болез-

ни Титца могут купироваться кортикостероидами или инъекцией новокаина.

При ряде невоспалительных заболеваний также могут возникать симптомы, свойственные ревматическим болезням. Так, различные ортопедические нарушения типа переломов, травм мягких тканей, синдромов асептического (аваскулярного) некроза, соскальзывания головы эпифиза бедренной кости могут имитировать клинику артритов. Рентгенограммы или сканирование костей помогают уточнить диагноз в подобных случаях.

При синдроме рефлекторной симпатической дистрофии конечность или ее часть иммобилизованы вследствие болевой контрактуры; для него характерны гиперчувствительность кожи, остеопороз и признаки вегетативной дисфункции. При успешном лечении происходит ремобилизация конечности. Ряд врожденных или наследственных заболеваний также следует дифференцировать с ревматическими болезнями. Так, врожденный *myositis ossificans* (*fibrodysplasia ossificans congenita*) иногда ошибочно распознается как дерматомиозит или склеродермия.

Такие заболевания, как корпотарзальный остеолит или трихо-рино-фаланговая дисплазия, ошибочно трактуются как ЮРА. Положительный генетический семейный анамнез, сопутствующие проявления дисморфии (например, аномалии пальцев при *myositis ossificans* или характерные особенности лица при трихо-рино-фаланговой дисплазии), рентгенологические особенности костей и суставов (например, лизис костей стопы и кисти при карпотарзальном остеолите) могут помочь в разграничении этих состояний.

Многие другие заболевания могут быть сходными с ревматическими. Необходимо упомянуть синдром «кисть—стопа» при серповидно-клеточной анемии и артропатию при гемофилии. В целом эти формы должны дифференцироваться с ревматическими болезнями на основе выявления в анамнезе или объективно при обследовании больного таких черт или признаков, которые представляются несвойственными любому из ревматических заболеваний.

Джейн Грин Шеллер, Ральф Дж. Ведвуд
(*Jane Green Schaller, Ralph J. Wedwood*)

Список литературы

Обучение родителей

- Arthritis in children.* Arthritis Foundation, 3400 Peachtree Road NE, Atlanta, GA 30326. (Obtainable from the Arthritis Foundation or from its local chapter offices).
Rodnan G. P. (ed.) *Primer on the Rheumatic Diseases.* 8th ed, 1983. (Available in bound form from the Arthritis Foundation).

Общие вопросы

- Ansell B. M.* (ed.) *Rheumatic Disorders in Childhood.* — *Clin. Rheum. Dis.*, 1976, 2(2).

- Jacobs C.* Pediatric Rheumatology for the Practitioner. New York: Springer Verlag, 1982.
- Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S.* et al. (eds.) Textbook of Rheumatology. — 2nd ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1985.
- McCarty D. J.* (ed.) Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1984.

Юношеский ревматоидный артрит

- Ansell B. M., Bywaters E. G. L.* Diagnosis of "probable" Still's disease and its outcome. — Ann. Rheum. Dis., 1967, 21, 253.
- Bywaters E. G. L.* Heberden Oration, 1966. Categorization in medicine: A survey of Still's disease. — Ann. Rheum. Dis., 1967, 26, 185.
- Laaksonen A. L.* A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis. Analysis of 544 cases. — Acta Paediatr. Scand. (Suppl.), 1966, 166, 1.
- Nepom B. S., Nepom G. T., Mickelson E.* et al. Specific HLA-DR4 associated histocompatibility molecules characterize patients with seropositive juvenile rheumatoid arthritis. — J. Clin. Invest., 1984, 74, 287.
- Schaller J. G.* Juvenile rheumatoid arthritis. — Pediatr. Rev., 1980, 2, 163.
- Schaller J. G., Johnson G. D., Holborow E. J.* et al. The association of antinuclear antibodies with the chronic iridocyclitis of juvenile arthritis (Still's disease). — Arthritis Rheum., 1974, 17, 409.
- Schaller J. C., Ochs H. D., Thomas E. D.* et al. Histocompatibility antigens in childhood-onset arthritis. — J. Pediatr., 1976, 88, 926.
- Schaller J., Wedgwood R. J.* Is juvenile rheumatoid arthritis a single disease? A review. — Pediatrics, 1972, 50, 940.
- Silverman E. D., Miller J. J., Bernstein B.* et al. Consumption coagulopathy associated with systemic juvenile rheumatoid arthritis. — J. Pediatr., 1983, 103, 872.
- Still G. F.* On a form of chronic joint disease in children. — Med. Chir., 1937, 80, 47. (Reprinted in Arch. Dis. Child., 1941, 16, 156).

Анкилозирующий спондилит

- Ebringer A., Shipley M.* (eds.) Pathogenesis of HLA-B27 associated diseases. — Br. J. Rheum., 1983, 22 (Suppl. 2).
- Ladd J. R., Cassidy J. T., Martel W.* Juvenile ankylosing spondylitis. — Arthritis Rheum., 1971, 14, 579.
- Schaller J., Bitnun S., Wedgwood R. J.* Ankylosing spondylitis with childhood onset. — J. Pediatr., 1969, 74, 505.
- Wilkinson M., Bywaters E. G. L.* Clinical features and course of ankylosing spondylitis; as seen in a follow-up of 222 hospital referred cases. — Ann. Rheum. Dis., 1958, 17, 209.

Спондилоартропатии

- Aho K., Ahvonen P., Lassus A.* et al. HL-A 27 in reactive arthritis. A study of Yersinia arthritis and Reiter's disease. — Arthritis Rheum., 1974, 17, 521.
- Calin A., Marder A., Marks S.* et al. Familial aggregation of Reiter's syndrome and AS. — J. Rheum., 1984, 11, 672.
- Carroll W. L., Balistreri W. F., Brilli R.* et al. Spectrum of Salmonella-associated arthritis. — Pediatrics, 1981, 68, 717.
- Jacobs J. C., Berdon W. E., Johnston A. D.* HLA B27-associated spondyloarthritis and enteropathy in childhood: Clinical pathologic and radiographic observations in 58 patients. — J. Pediatr., 1982, 100, 521.
- Keat A.* Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. — N. Engl. J. Med., 1983, 309, 1606.
- Moll J. M.* Evolution of the psoriatic arthritis concept and its relationship to the spondyloarthritides. — Clinical Rheum., 1982, 1, 157.
- Russell A. S.* Reiter's syndrome in children following infection with Yersinia enterocolitica and Shigella. — Arthritis Rheum. (Suppl.), 1977, 20, 471.

- Shore A., Ansell B. M. Juvenile psoriatic arthritis—an analysis of 60 cases. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 529.
- Singsen B. H., Bernstein B. H., Koster-King K. G. et al. Reiter's syndrome in childhood. — *Arthritis Rheum. (Suppl.)*, 1977, 20, 402.

Системная красная волчанка

- Cook C. D., Wedgwood R. J., Craig J. M. et al. Systemic lupus erythematosus. Description of 37 cases in children and a discussion of endocrine therapy in 32 of the cases. — *Pediatrics*, 1960, 26, 570.
- Decker J. L. The management of systemic lupus erythematosus. — *Arthritis Rheum.*, 1982, 25, 891.
- Estes D., Christian C. L. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. — *Medicine*, 1971, 50, 85.
- Fish A. J., Blau E. B., Westberg N. G. et al. Systemic lupus erythematosus within the first two decades of life. — *Am. J. Med.*, 1977, 62, 99.
- Jacobs J. C. Systemic lupus erythematosus in childhood: Report of 35 cases, with discussion of seven apparently induced by anticonvulsant medication and of prognosis and treatment. — *Pediatrics*, 1963, 32, 257.
- Kukla L. G., Reddy C., Silkalns G. et al. Systemic lupus erythematosus presenting as chorea. — *Arch. Dis. Child*, 1978, 53, 345.
- Lee H. S., Mujais S. K., Kasinath B. S. Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. — *Am. J. Med.*, 1984, 77, 612.
- Lehman T. J. A., Hanson V., Singesen B. H. et al. Serum complement abnormalities in ANA positive relatives of children with SLE. — *Arthritis Rheum.*, 1979, 22, 954.
- Nepom B. S., Schaller J. G. Childhood systemic lupus erythematosus. — *Prog. Clin. Rheum.*, 1984, 1, 33.
- Platt J., Burke B., Michael A. F. Systemic lupus erythematosus in the first two decades of life. — *Am. J. Kid. Dis.*, 1982, 2, 212.
- Schur P. H., Sandson J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. — *N. Engl. J. Med.*, 1968, 278, 533.
- Singsen B. H., Bernstein B. H., King K. K. et al. Correlations between changes in disease activity and the serum complement levels. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 358.
- Singsen B. H., Fishman L., Hanson V. Antinuclear antibodies and lupus-like syndromes in children receiving anticonvulsants. — *Pediatrics*, 1976, 57, 529.
- Steinberg A. D. Recent advances on the mechanisms and genetic aspects of systemic lupus erythematosus. — *Adv. Nephrol.*, 1985, 14, 305.
- Tan E. M., Cohen A. S., Fries J. F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. — *Arthritis Rheum.*, 1982, 25, 1271.
- Wallace C., Schaller J. G., Emery H. et al. Prospective study of childhood systemic lupus erythematosus. — *Arthritis Rheum.*, 1978, 21, 599.
- Wallace C., Striker G., Schaller J. G. et al. Renal history and subsequent course in childhood systemic lupus erythematosus. — *Arthritis Rheum.*, 1979, 22, 669.

Волчаночный феномен у новорожденных

- Callen J. P., Fowler J. F., Kulick K. B. et al. Neonatal lupus erythematosus occurring in one paternal twin. — *Arthritis Rheum.*, 1985, 28, 271.
- Esscher E., Scott J. S. Congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. — *Br. Med. J.*, 1979, 1, 1235.
- Jackson R., Gulliver M. Neonatal lupus erythematosus progressing into systemic lupus erythematosus: a 15 year follow-up. — *Br. J. Dermatol.*, 1979, 101, 81.
- Lee L. A., Bias W. B., Arnett F. C. Immunogenetics of the neonatal lupus syndrome. — *Ann. Intern. Med.*, 1983, 99, 592.
- Lumpkin L. R., Hall J., Hogan J. D. et al. Neonatal lupus erythematosus: a report of 3 cases associated with anti-Ro/SS-A antibodies. — *Arch. Dermatol.*, 1985, 121, 377.
- Reed B. R., Lee L. A., Harmon C. et al. Autoantibodies to SSA/Ro in infants with congenital heart block. — *J. Pediatr.*, 1983, 103, 889.

Болезнь Шенлейна—Геноха

- Allen D. M., Diamond L. K., Howell D. A.* Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch syndrome): Review with a follow-up of the renal complications. — *Am. J. Dis. Child.*, 1960, 99, 833.
- Austin H. A., Balow J. E.* Henoch-Schönlein nephritis: Prognostic features and the challenge of therapy. — *Am. J. Kidney Dis.*, 1983, 2, 512.
- Courahan R., Winterborn M. H., White R. H. R.* et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. — *Brit. Med. J.*, 1977, 2, 11.
- Levy M., Broyer M., Arsan A.* et al. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. — *Adv. Nephrol.*, 1976, 6, 183.
- Meadow S. R., Glasgow E. F., White R. H. R.* et al. Schönlein-Henoch nephritis. — *Q. J. Med.*, 1972, 41, 241.
- Meadow S. R., Scott D. G.* Berger disease: Henoch-Schönlein syndrome without the rash. — *J. Pediatr.*, 1985, 106, 27.
- Vernier R. L., Worthen H. G., Peterson R. D.* et al. Anaphylactoid purpura. Pathology of the skin and kidney and frequency of streptococcal infections. — *Pediatrics*, 1961, 27, 181.

Узелковый полиартрит

- Fager D. B., Bigler J. A., Simonds J. P.* Polyarteritis nodosa in infancy and childhood. — *J. Pediatr.*, 1951, 39, 65.
- Frohnert P. P., Sheps S. G.* Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. — *Am. J. Med.*, 1967, 43, 8.
- Gocke D. J., Hsu K., Morgan C.* et al. Vasculitis in association with Australia antigen. — *J. Exp. Med.*, 1971, 134, 330s.
- Ronco P., Verroust P., Mignon F.* et al. Immunopathological studies of PAN and Wegener's granulomatosis: A report of 43 patients with 51 renal biopsies. — *Q. J. Med.*, 1983, 52, 212.
- Rose G. A., Spencer H.* Polyarteritis nodosa. — *Q. J. Med.*, 1957, 26, 43.

Узелковый полиартрит у детей раннего возраста

- Munro-Faure H.* Necrotizing arteritis of the coronary vessels in infancy. Case report and review of the literature. — *Pediatrics*, 1959, 23, 914.
- Roberts F. B., Fetterman G. H.* Polyarteritis nodosa in infancy. — *J. Pediatr.*, 1963, 63, 519.

Болезнь Kawasaki

- Burns J. C., Glode M. P., Clarke S. H.* Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: Identification of patients at increased risk for coronary artery aneurysms. — *J. Pediatr.*, 1984, 105, 206.
- Dean A. G., Melish M. E., Hicks R.* et al. An epidemic of Kawasaki syndrome in Hawaii. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 552.
- Furusho K., Kamiya T., Nakano H.* et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. — *Lancet*, 1984, 2, 1056.
- Kawasaki T., Kosaki F., Okawa S.* et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. — *Pediatrics*, 1974, 54, 271.
- Koren G., Rose V., Levi S.* et al. Probable efficacy of high-dose salicylates in reducing coronary involvement in Kawasaki disease. — *JAMA*, 1985, 254, 767.
- Landing G. H., Larson E. J.* Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. — *Pediatrics*, 1977, 59, 651.
- Leads from the MMWR Multiple outbreaks of Kawasaki syndrome—United States. — *JAMA*, 1985, 253, 957.
- Meade R. H., Brandt L.* Manifestations of Kawasaki disease in New England. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 558.
- Newburger J. W., Takahashi M., Burns J. C.* et al. The treatment of Kawasaki

syndrome with intravenous gamma globulin. — *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 342.

Terai M., Ogata M., Sugimoto K. Coronary arterial thrombi in Kawasaki disease. — *J. Pediatr.*, 1985, 106, 76.

Гранулематоз Вегенера

Fauci A. S., Haynes B. F., Katz P. et al. Wegener's granulomatosis prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. — *Ann. Intern. Med.*, 1983, 98, 76.

Hall S. L., Miller L. C., Duggan E. C. Wegener's granulomatosis in pediatric patients. — *J. Pediatric*, 1984, 106, 739.

Orlowski J. P., Clough J. D., Dyment P. G. Wegener's granulomatosis in the pediatric age group. — *Pediatrics*, 1978, 61, 83.

Артериит Такаэуси

Danaraj T. J., Wong H. O., Thomas M. A. Primary arteritis of the aorta causing renal artery stenosis and hypertension. — *Br. Heart*, 1963, 25, 153.

Lee K. S., Sohn K. Y., Hong C. Y. et al. Primary arteritis (pulseless disease) in Korean children. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1967, 56, 526.

Nakao K., Ideka M., Kimata S. I. et al. Takayasu's arteritis. Clinical report of 84 cases and immunological studies of 7 cases. — *Circulation*, 1967, 35, 1141.

Дерматомиозит

Banker B. Q., Victor M. Dermatomyositis (systemic angiopathy of childhood). — *Medicine*, 1966, 45, 261.

Bowyer S. L., Blane C. E., Sullivan D. B. et al. Childhood dermatomyositis: Factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. — *J. Pediatr.*, 1983, 103, 882.

Crowe W. E., Bove K. E., Levinson J. E. Clinical and pathogenetic implications of histopathology in childhood polydermatomyositis. — *Arthritis Rheum.*, 1982, 25, 126.

Pachman L. M., Cooke W. Juvenile dermatomyositis: a clinical and immunologic study. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 226.

Spencer-Green G., Crowe W. E., Levinson J. E. Nailfold capillary abnormalities and clinical outcome in childhood dermatomyositis. — *Arthritis Rheum.*, 1982, 25, 954.

Sullivan D. B., Cassidy J. T., Petty R. E. et al. Prognosis in childhood dermatomyositis. — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 555.

Ziff M., Johnson R. L. Polymyositis and cell-mediated immunity. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 465.

Склеродермия: прогрессирующий системный склероз

Bradford W. O., Cook C. D., Vawter G. F. et al. Scleroderma of childhood. — *J. Pediatr.*, 1966, 68, 391.

Cassidy J. T., Sullivan D. B., Dabich L. et al. Scleroderma in children. — *Arthritis Rheum.*, 1977, 20, 351.

Chazen E. M., Cook C. D., Cohen J. Focal scleroderma. — *J. Pediatr.*, 1962, 60, 385.

Chen Z.-Y., Silver R. M., Ainsworth S. K. et al. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns and clinical features in scleroderma spectrum disorders. — *Am. J. Med.*, 1984, 77, 812.

Jaffe M. O., Winkelmann R. K. Generalized scleroderma in children. — *Arch. Dermatol.*, 1961, 83, 402.

Steen V. D., Medsger T. A., Rodnan G. P. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). — *Ann. Intern. Med.*, 1982, 97, 652.

Suarez-Almazor M. E., Catoggio L. J., Maldono-Cocco J. A. Juvenile progressive systemic sclerosis: Clinical and serologic findings. — *Arthritis Rheum.*, 1985, 28, 699.

Болезни соединительных тканей

- Nimelstein H. S., Brody S., McShane D. et al.* Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. — *Medicine*, 1980, 59, 239.
- Oetgen W. J., Boice J. A., Lawless O. J.* Mixed connective tissue disease in children and adolescents. — *Pediatrics*, 1981, 67, 333.
- Singsen B. H., Bernstein B. H., Komreich H. K. et al.* Mixed connective tissue disease in childhood. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 893.
- Singsen B. H., Swanson V. L., Bernstein B. H. et al.* A histologic evaluation of mixed connective tissue disease in childhood. — *Am. J. Med.*, 1980, 68, 710.

Фасцииты

- Britt W. J., Duray P. H., Dahl M. V. et al.* Diffuse fasciitis with eosinophilia: A steroid-responsive variant of scleroderma. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 432.
- Shulman L.* Diffuse fasciitis with eosinophilia: A new syndrome. — *Arthritis Rheum.*, 1977, 20, S205.

Доброкачественные ревматоидные образования

- Altman R. S., Caffrey P. R.* Isolated subcutaneous rheumatic nodules. — *Pediatrics*, 1964, 34, 869.
- Burrington J. D.* "Pseudorheumatoid" nodules in children. Report of 10 cases. — *Pediatrics*, 1970, 45, 473.
- Mesara B. W., Brody G. I., Oberman H. A.* "Pseudorheumatoid" subcutaneous nodules. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1966, 45, 684.
- Simons F. E. R., Schaller J. G.* Benign rheumatoid nodules. — *Pediatrics*, 1975, 56, 29.

Узловатая эритема

- A Group of Pediatricians: Aetiology of erythema nodosum in children. — *Lancet*, 1961, 2, 14.
- Blomgren S. E.* Erythema nodosum. — *Semin. Arth. Rheum.*, 1974, 4, 1.
- Doxiadis S. A.* Erythema nodosum in children. — *Medicine*, 1951, 30, 283.
- Kirby J. F., Kraft G. H.* Oral contraceptives and erythema nodosum. — *Obstet. Gynecol.*, 1972, 40, 409.
- Weinstein L.* Erythema nodosum. *Disease-A-Month*. Chicago: Year Book Medical Publishers, June, 1969, p. 1.

Болезнь Лайма

- Schmid G. P.* The global distribution of Lyme disease. — *Rev. Infect. Dis.*, 1985, 7, 41.
- Steere A. C., Green J., Schoen R. T. et al.* Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 869.
- Steere A. C., Grodzick R. L., Kornblatt A. N. et al.* The spirochetal etiology of Lyme disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 733.
- Steere A. C., Hutchinson G. J., Rahn D. W. et al.* Treatment of the early manifestations of Lyme disease. — *Ann. Intern. Med.*, 1983, 99, 22.

14.70 РЕВМАТИЗМ

Ревматизм — системное заболевание, при котором поражаются в основном суставы и сердце и реже ЦНС, кожа и подкожные ткани. Оно характеризуется выраженной тенденцией к рецидивированию. Как первичные, так и повторные атаки являются негнойными осложнениями инфекции верхних дыхательных путей, вызванной стрептококками группы А. В последнее

время в развитых странах резко уменьшилось число больных ревматизмом, тем не менее он полностью не ликвидирован и всегда представляет потенциальную угрозу, так как может приводить к стойким поражениям сердца. В развивающихся странах заболевание составляет одну из важнейших проблем здравоохранения.

Историческая справка. Ревматизм впервые был выделен в самостоятельную нозологическую единицу в XVII веке под названием «острый суставной ревматизм». При аутопсии умерших больных, у которых в анамнезе был острый суставной ревматизм, часто находили деформации клапанов сердца, но лишь в 1836 г. Bouillaud было опубликовано первое клиническое описание поражения сердца у больных ревматизмом. В 1931 г. с помощью бактериологических и эпидемиологических исследований была доказана стрептококковая этиология ревматизма; в 1939 г. Собирн и Моогэ показали, что рецидивы ревматизма можно предупредить с помощью постоянного антистрептококкового профилактического лечения; 10 лет спустя Massell и Wapnataker установили, что адекватное лечение стрептококкового фарингита пенициллином способно предупредить возникновение первой атаки ревматизма.

Этиология и эпидемиология. Инфекции верхних дыхательных путей, вызванные стрептококками группы А, являются необходимым условием развития первичных и повторных атак ревматизма. Кожные инфекции могут приводить к развитию острого гломерулонефрита, однако крайне редко служат причиной острого ревматизма; такие инфекции, как правило, вызваны серотипами группы А, которые обычно не вызывают фарингит. Кроме того, кожные инфекции слабо стимулируют выработку антител к стрептолизину О, очевидно, вследствие того, что липиды кожи ингибируют его. Не известно, однако, являются ли эти различия причиной столь важного значения локализации инфекции или же здесь играют роль какие-то анатомические или иные факторы.

Отнюдь не у всех больных ревматизмом в анамнезе имеются указания на предшествующую инфекцию верхних дыхательных путей; не всегда во время атаки острого ревматизма в посевах из зева удается обнаружить стрептококки, поскольку они часто исчезают за 2—5-недельный латентный период между острой инфекцией верхних дыхательных путей и возникновением атаки ревматизма. Однако повышенный титр антистрептококковых антител может быть выявлен практически у всех больных.

Частота возникновения ревматизма варьируется от 0,3% и менее среди населения в целом после спорадических стрептококковых инфекций приблизительно до 3% во время эпидемий тяжелого нелеченого экссудативного фарингита. Эти данные служат основанием предполагать наличие связи между тяжестью фарингеальной инфекции и частотой ревматизма; следует

помнить, однако, что это осложнение может возникать и после суохлинических инфекций.

Ревматизм встречается во всех возрастных группах, за исключением грудных детей, однако пик заболеваемости отмечается в возрастной группе 5—15 лет, представители которой чаще всего болеют стрептококковыми инфекциями. У детей США атаки ревматизма наблюдаются обычно в конце зимы или начале весны, когда стрептококковые респираторные инфекции наиболее распространены. Ревматизм одинаково часто встречается у лиц обоего пола и среди представителей разных этнических групп. Не исключена связь болезни с генетическими факторами, поскольку часто отмечается семейная склонность к развитию заболевания и, кроме того, конкордантность среди монозиготных близнецов выше, чем среди дизиготных. С другой стороны, попытки обнаружить генетический маркер, который коррелировал бы со склонностью к ревматизму, до сих пор были безуспешными.

Семейная предрасположенность к ревматизму может быть обусловлена факторами окружающей среды. Одним из решающих факторов, обуславливающих возникновение ревматизма, может быть скученность населения, способствующая распространению стрептококковой инфекции. О значении факторов окружающей среды свидетельствует снижение частоты ревматизма, произошедшее еще до внедрения в практику антибиотиков. Ускорение темпов снижения уровня заболеваемости, наметившееся с 1945 г., обусловлено более ранним выявлением случаев заболевания фарингитом, предупреждением рецидивов и лечением инфекций верхних дыхательных путей антибиотиками. В настоящее время заболеваемость в США составляет менее 1,0 на 100 000 детского населения в год.

В отличие от экономически развитых стран во многих развивающихся странах ревматизм является причиной 30—40% всех случаев поражения сердца и одной из ведущих причин заболеваемости и смертности. Повышение уровня заболеваемости ревматизмом в этих странах, отмечаемое в последние годы, по-видимому, обусловлено ростом индустриализации и связанной с этим миграцией населения из сельских районов в перенаселенные городские трущобы, равно как и недостаточностью медицинской помощи.

Патогенез. Стрептококковая этиология ревматизма установлена, однако до сих пор не ясно, каким образом присутствие этих микроорганизмов в зеве вызывает разнообразные проявления заболевания. При ревматизме стрептококки удается обнаружить только в верхних дыхательных путях. Эти микроорганизмы выделяют целый ряд токсинов и ферментов (внеклеточные продукты), которые распространяются из очага инфекции. Некоторые из этих продуктов (например, стрептолизин) проявляют кардиотоксическое действие у животных. Не доказано, однако, что какой-либо из них обладает прямым токсическим

действием на организм человека. Поскольку многие из внеклеточных продуктов обладают антигенными свойствами и способны вызывать выработку антител, то основное возражение против токсинной гипотезы состоит в том, что их потенциальное повреждающее действие должно было бы нейтрализоваться циркулирующими антителами. Было высказано предположение о том, что один из внеклеточных продуктов (стрептолизин O) может существовать в виде комплекса антиген—антитело, который впоследствии подвергается диссоциации, что позволяет стрептолизину O проявить свое токсическое действие.

Согласно другой гипотезе, получившей более широкое признание, ревматизм является аутоиммунной болезнью. Целый ряд антигенов стрептококка перекрестно реагирует с тканевыми антигенами человека; у больных ревматизмом обнаружены перекрестно реагирующие антикардиальные антитела. Согласно этой гипотезе, стрептококковые антигены, будучи иммунологически сходными с тканевыми антигенами человека, могут вызывать выработку антител, которые реагируют не только с микробными продуктами, но и с антигенами организма хозяина. Вместе с тем антикардиальные антитела обнаружены и у лиц, не страдающих ревматизмом. Более того, иммунологические перекрестные реакции между бактериальными компонентами и тканями человека — довольно распространенное биологическое явление. Вопрос о том, служит ли этот феномен причиной или следствием поражения тканей, остается открытым. Аутоиммунная концепция остается привлекательной, но не доказанной гипотезой.

Патоморфология. Во время острой стадии ревматизма в соединительных тканях сердца, суставов и кожи отмечается экссудативная воспалительная реакция, характеризующаяся отеком основного вещества соединительной ткани и инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками. Воспалительный процесс может распространяться на все отделы сердца. В миокарде выявляются клеточная инфильтрация интерстиция и поражения мышечных клеток. Створки клапанов отечны и инфильтрированы главным образом лимфоцитами. Митральный клапан вовлекается чаще, чем другие. Серозная поверхность перикарда покрыта фибриновым экссудатом. Сердце увеличено в размерах. Отмечается отечность суставов и околоуставных структур, сочетающаяся с инфильтрацией синовиальных оболочек и серозным выпотом в полости суставов. Однако при ревматизме никогда не эрозируются суставные поверхности и не образуется паннус.

Изменения, наблюдаемые в острой стадии ревматизма, не имеют диагностического значения. Эта стадия длится 2—3 нед и сменяется пролиферативной фазой, при которой в основном поражаются миокард и эндокард. Во время этой фазы происходит периваскулярная агрегация крупных многоядерных клеток, которые скапливаются вокруг бессосудистой зоны фибри-

ноидного материала. Эти образования патогномичны для ревматизма и носят название телец Ашоффа. Впоследствии вблизи них возникают рубцовые изменения. Во время пролиферативной фазы по краям створок клапанов образуются ревматические вегетации, состоящие из скоплений эозинофильного материала. Эти бородавчатые образования подвергаются прогрессирующему фиброзному перерождению, что приводит к рубцовым изменениям и утолщению створок клапанов.

При ревматизме гистологические изменения в центральной нервной системе неспецифичны и не коррелируют с клиническими данными. В мелких кровеносных сосудах коры головного мозга, мозжечка и базальных ганглиев отмечаются клеточная дегенерация и глиализация. Какой-либо закономерности в локализации поражений в ЦНС выявить не удается; тельца Ашоффа в тканях головного мозга никогда не образуются. Подкожные узелки имеют центральную зону, состоящую из фибриноидного некротического материала, которая окружена фибробластами и иногда лимфоцитами. Структура этих узелков напоминает структуру телец Ашоффа.

Клинические проявления. Клинические проявления ревматизма широко варьируют и зависят от локализации поражения, тяжести ревматической атаки и стадии заболевания, во время которой больной впервые подвергается обследованию. При остром начале заболевания на первый план выступают явления артрита; при более постепенном развитии клинической картины начальными проявлениями становятся кардит и хорей.

Суставные симптомы в острой стадии ревматизма отмечаются примерно у 75% больных. Их выраженность варьирует от артралгий, не сопровождающихся объективными изменениями, до типичных явлений артрита в виде припухлости суставов, покраснения и повышения температуры кожи в области сустава. Для ревматизма, более чем для какого-либо другого заболевания суставов, характерно несоответствие интенсивности болей данным объективного обследования. Чаще всего поражаются коленные, голеностопные, локтевые, а также запястные суставы, реже — тазобедренные, еще реже — мелкие суставы кистей рук и стоп. Суставы поражаются не одновременно, а скорее последовательно, что создает характерную картину мигрирующей полиартралгии или мигрирующего полиартрита. Даже при отсутствии лечения воспалительные явления в каждом суставе сохраняются лишь несколько дней, при этом в течение 3—4 нед обычно отмечается полное спонтанное исчезновение суставной симптоматики, не сопровождающееся какими-либо остаточными деформациями.

Кардит — наиболее опасное проявление ревматизма. Именно он может стать причиной летального исхода в острой стадии болезни или привести к необратимым поражениям клапанов сердца. Кардит встречается в 40—50% случаев при первичной атаке ревматизма. Чаще всего он возникает у детей младшего

возраста, однако в США общая его частота во всех возрастных группах по сравнению с прошлым снизилась, а само заболевание протекает менее тяжело.

Клиническая картина ревматизма весьма разнообразна. Обычно начало характеризуется лихорадкой и суставной симптоматикой; уже при первом обследовании больного, как правило, выявляется поражение сердца. Иногда вначале при обследовании не выявляют патологию сердца, признаки его поражения возникают через несколько дней или 1—2 нед. Лишь в редких случаях острого ревматизма отмечается длительный разрыв между появлением первых симптомов заболевания и признаков кардита. У больных, у которых первоначально доминируют хорееподобные движения, кардит может проявиться в виде органического шума в сердце.

В тех случаях, когда кардит является единственным клиническим признаком болезни, весьма трудно определить момент начала первой атаки ревматизма. До тех пор, пока не возникнет перикардит или сердечная недостаточность, у детей, как правило, отсутствуют симптомы, которые можно связать с поражением сердца. Анамнестические данные довольно расплывчаты. Аппетит снижен; ребенок бледен, болезнен и быстро утомляется. Могут отмечаться неоспоримые признаки поражения сердца, при этом часто выявляется ранняя сердечная недостаточность. Иногда кардит протекает совершенно бессимптомно. Диагноз устанавливают ретроспективно, обнаружив по прошествии ряда лет поражение клапанов сердца при исключении других возможных причин приобретенного порока сердца.

О кардите следует думать в тех случаях, когда имеется несоответствие между выраженностью тахикардии и температурой тела. Однако самый отчетливый признак ревматического кардита — появление нового выраженного сердечного шума. Наиболее часто встречающимся аускультативным признаком служит го-лосистолический шум высокого тона, с интенсивностью степени II, выслушиваемый в области верхушки сердца и свидетельствующий о митральном вальвулите. Этот шум может сопровождаться появлением в середине диастолы другого шума низкого тона. Значительно реже отмечается убывающий диастолический шум, выслушиваемый по левому краю грудины и указывающий на недостаточность аортального клапана. Как в начале, так и в последующих фазах острой атаки ревматизма могут отмечаться увеличение размеров сердца, шум трения перикарда или выпот в полость перикарда, а также застойная сердечная недостаточность.

Продолжительность ревмокардита варьирует от 6 нед до 6 мес. Однако у больных с тяжелым кардитом активный ревматический процесс может длиться более 6 мес (так называемая хроническая форма). В наши дни эта форма встречается после первичной атаки у очень небольшого числа больных.

Хорея возникает у 10—15% больных. Она бывает единст-

венным признаком ревматизма или сочетается с другими проявлениями, такими, как кардит. Первыми признаками хореи часто бывают эмоциональная лабильность, снижение успеваемости в школе, нарушение координации движений. Затем через 1—2 нед возникают непроизвольные и нецеленаправленные движения. Это хаотичные, неритмичные, быстрые движения, которые могут поражать любую группу мышц, но чаще всего мышцы лица и рук. Сила мышц снижается; временами мышечная слабость столь выражена, что создается впечатление паралича. Глубокие рефлексy выражены в различной степени. Других неврологических отклонений не наблюдается.

Хорея носит самоограниченный характер, ее течение весьма варьирует. В легких случаях симптомы исчезают в течение нескольких недель, однако средняя продолжительность составляет 3 мес; иногда хореоподобные движения сохраняются в течение 6—12 мес.

Подкожные узелки представляют собой округлые твердые подвижные безболезненные образования, которые обычно обнаруживаются над костными выступами. Они возникают у 1% больных ревматизмом обычно при тяжелом кардите и часто появляются лишь через несколько недель после начала атаки. Кожной сыпью, характерной для ревматизма, является кольцевая эритема. Она встречается менее чем у 5% больных. Кожные элементы возникают в виде светло-красных слегка приподнятых пятен, не сопровождающихся зудом, которые затем расширяются кнаружи, образуя волнистые линии и кольцевидные структуры с резко очерченными краями; элементы кольцевой эритемы возникают главным образом на туловище и внутренней поверхности рук и ног. Сыпь носит мимолетный характер, может появляться и исчезать в течение нескольких месяцев.

Лихорадка обычно возникает с самого начала острой атаки. Температура тела повышается до 38,3—40 °С. Температурная кривая при ревматизме не имеет характерных особенностей. У детей с постепенным развитием ревматизма наблюдается субфебрильная температура; для больных, у которых он проявляется только хореей, повышение температуры тела не характерно. Боли в животе могут предшествовать появлению других симптомов болезни. Они не имеют определенной локализации, но могут быть настолько сильными, что вызывают подозрение о хирургическом заболевании. Спонтанные кровотечения из носа, когда-то встречавшиеся часто, сейчас наблюдаются редко.

Лабораторные данные. Каждого больного с подозрением на ревматизм необходимо обследовать с целью обнаружения признаков недавней стрептококковой инфекции. Посев отделяемого из зева не годится для этого, поскольку к моменту развития ревматизма обычно получают отрицательные результаты. Гораздо более информативны тесты на антистрептококковые антитела, так как они специфичны для инфекций, вызванных стрептококками, и, кроме того, уровень антител достигает максимума при-

близительно к моменту начала атаки ревматизма. Приблизительно у 80% больных повышен титр антистрептолизина О (АСЛО). Титры АСЛО 200—300 ед. часто встречаются у здоровых детей школьного возраста, поэтому лишь титры, превышающие 300 ед., следует считать отклонением от нормы. Когда у больных с подозрением на ревматизм не повышен титр АСЛО, необходимо провести тесты на другие антистрептококковые антитела, например к ДНКазе В и ДПНазе.

В связи с тем что через 2 мес после начала заболевания уровни антистрептококковых антител начинают снижаться, у больных с постепенным развитием кардита, обнаруженным через несколько месяцев после начала заболевания, к моменту установления диагноза титры антител уже могут нормализоваться. Аналогичная ситуация возможна и у больных с «чистой» хореей, поскольку это проявление ревматизма также может развиваться через несколько месяцев после стрептококковой инфекции. Не обнаружено корреляции между уровнем и продолжительностью персистенции антител, с одной стороны, и тяжестью и длительностью ревматического процесса, с другой. Таким образом, после обнаружения у больного повышенного титра антител повторное определение его не имеет смысла.

Среди показателей, обычно применяемых для оценки наличия и выраженности воспалительного процесса, следует отметить СОЭ и С-реактивный белок (СРБ). Они не специфичны для ревматизма, однако помогают определить момент завершения острого воспалительного процесса. СРБ обладает некоторыми преимуществами в связи с тем, что на СОЭ оказывают влияние внешние факторы, такие, как анемия. Легкая или умеренная анемия довольно часто встречается при ревматизме; она носит нормоцитарный, нормохромный характер.

Приблизительно у $\frac{1}{3}$ больных острым ревматизмом отмечается увеличение интервала $P-R$. Выявление блокады сердца может способствовать постановке диагноза, однако сама по себе она не служит признаком кардита и не имеет прогностического значения. К другим электрокардиографическим изменениям относятся уплощение и инверсия зубца T , обусловленные миокардитом, а также повышение сегмента $S-T$, связанное с перикардитом.

Изучение рентгенограмм грудной клетки позволяет выявить увеличение размеров сердца и выпот в полость перикарда. Больным ревматическим полиартритом не следует делать снимки суставов.

Диагноз. Ревматизм поражает целый ряд органов и тканей. Ни один из клинических признаков или лабораторных показателей не является достаточно характерным, чтобы иметь диагностическое значение. Потребность в унификации диагностических подходов привела Т. D. Jones к формулировке диагностических критериев, основанных на комбинации клинических признаков и лабораторных данных. Клинические признаки, имеющие наиболь-

шее диагностическое значение, называются большими критериями и включают в себя кардит, артрит, хорею, подкожные узелки и кольцевую эритему. Определение «большие» касается диагностической значимости, а не частоты, тяжести или прогностического значения конкретного проявления. Другие симптомы, хотя и менее характерны для ревматизма, могут также оказаться полезными при постановке диагноза. К таким малым критериям относятся лихорадка, артралгия, ревматизм или ревматический порок сердца в анамнезе, увеличение интервалов $P-R$, присутствие реактантов острой фазы. Наличие у больного двух больших или одного большого и двух малых критериев означает высокую степень вероятности ревматизма (табл. 14-16).

Таблица 14-16. Критерии диагностики ревматизма, предложенные Джоном (пересмотренные)

Критерии	
большие	малые
Кардит	Клиника
Поллиартрит	Лихорадка
Хорея	Артралгии
Кольцевая эритема	В анамнезе ревматизм или ревматический порок сердца
Подкожные узелки	Лабораторные данные
	Реактанты острой фазы
	Повышенная СОЭ, лейкоцитоз
	С-реактивный белок
	Удлинение интервала $P-R$

Кроме того, данные, свидетельствующие о перенесенной стрептококковой инфекции: повышение уровня АСЛО или других антистрептококковых антител; обнаружение стрептококка группы А в отделяемом из зева; недавно перенесенная скарлатина. (из: *Circulation*, 1965, 32 : 664).

Клинические критерии не позволяют охватить весь спектр проявлений ревматизма и не дают возможности полностью исключить болезни со сходной симптоматикой. Так далеко не у всех больных ревматизмом клиническая картина полностью укладывается в критерии Джонаса, особенно если атака ревматизма носит невыраженный характер, а также в тех случаях, когда больные обследуются на ранних этапах заболевания. Вместе с тем встречаются клинические состояния, которые полностью соответствуют диагностическим критериям ревматизма, однако являются заболеваниями неревматической природы. Тем не менее указанные критерии имеют важное значение, особенно для предупреждения гипердиагностики. Многие диагностические ошибки связаны с неправильной интерпретацией анамнестических сведений, симптомов и лабораторных данных.

Дифференциальный диагноз. Тот факт, что симптомы ревматизма часто встречаются в виде комбинаций, зачастую существ-

венно облегчает постановку диагноза. В тех случаях, когда у больного наблюдается какой-либо один клинический признак ревматизма, круг заболеваний, с которыми следует дифференцировать эту болезнь, зависит от характера конкретного признака.

Боли в суставах, которым не сопутствуют объективные изменения, т. е. артралгии, иногда трудно отличить от неспецифических болей в конечностях, относящихся к весьма распространенным жалобам детей. Боли в подколенной области и икроножных мышцах, из-за которых дети часто просыпаются по ночам (так называемые боли роста), не имеют отношения к ревматизму. Патологические изменения стоп, хондромалиция надколенника, различные виды остеохондроза и другие ортопедические заболевания могут протекать под маской ревматической артралгии. Боли в конечностях могут также быть проявлением функциональных нарушений. Скрининговым тестом, полезным для отличия этих состояний от истинной ревматической артралгии, может служить СОЭ.

Остро возникший ревматоидный полиартрит на ранних этапах может протекать под видом ревматизма. Полиартрит у детей в возрасте до 3 лет почти всегда обусловлен ЮРА. В таких случаях мигрирующий характер полиартрита менее выражен, болезнь хуже поддается лечению салицилатами, чаще сопровождается высокой интермиттирующей лихорадкой, спленомегалией, лимфаденопатией и мимолетной макулезной сыпью, т. е. проявлениями, нехарактерными для ревматизма. Артралгии и артрит иногда наблюдаются во время инфекций, вызванных *Yersinia enterocolitica*, сальмонеллами, шигеллами, вирусами краснухи и гепатита. Реакции гиперчувствительности, серповидно-клеточная анемия и лейкоз также могут сопровождаться болями и припухлостью в области суставов, т. е. протекать под маской ревматизма.

Самой частой диагностической ошибкой, связанной с поражением сердца, является неправильная интерпретация функциональных («невинных») шумов, особенно у детей с неопределенными жалобами на боли в конечностях и небольшой температурой. Функциональные шумы часто встречаются у детей и делятся на 2 типа: систолический шум изгнания над клапаном легочного ствола и «музыкальный» парастернальный систолический шум. В связи с тем что эти шумы зачастую довольно интенсивны, их можно отличить от дующего пансистолического шума, выслушиваемого в области верхушки сердца и связанного с недостаточностью митрального клапана, не по интенсивности, а на основании качественных характеристик, продолжительности и локализации.

Вирусный миокардит обычно нетрудно отличить от ревматического, поскольку последний почти всегда сопровождается поражением клапанов сердца и выраженными шумами. Исключением является молниеносная форма ревматического мио-

кардита, наблюдаемая у очень маленьких детей. Ревматический перикардит сопровождается также другими признаками кардита; при перикардите без симптомов кардита следует думать о вирусной этиологии. Острый ревмокардит редко путают с врожденным пороком сердца, в то же время хронический ревматический порок сердца можно спутать с врожденным пороком.

При отсутствии других проявлений ревматизма за малую хорею можно принять другие состояния, сопровождающиеся нарушением движений. Навязчивые стереотипные движения, наблюдаемые при множественном тике, довольно легко отличить от хаотичных резких хореоподобных движений. Хорея Гентингтона может начаться в детстве, однако движения при этом заболевании обычно носят хореоатетонидный характер, и оно отмечается в семейном анамнезе.

Чрезмерное значение, придаваемое повышенному титру АСЛО, часто служило источником диагностических ошибок. Повышение титра АСЛО, независимо от его степени само по себе не является подтверждением диагноза. Для подтверждения диагноза необходимы точно документированные клинические данные, свидетельствующие о ревматизме. Сомнительные ревматические проявления в сочетании с повышенным титром АСЛО недостаточны для постановки диагноза. В подобных ситуациях показано тщательное наблюдение за больным.

Лечение. Всем больным с острым ревматизмом показан постельный режим, а если возможно — госпитализация. Больных необходимо ежедневно обследовать с целью раннего выявления кардита, который в большинстве случаев возникает в течение 2 нед с начала заболевания. Впоследствии продолжительность и строгость постельного режима определяются характером и тяжестью ревматической атаки. Показания к назначению постельного режима и активизации больного приведены в табл. 14-17.

Таблица 14-17. Показания к назначению постельного режима и активизации больных острым ревматизмом

Показания	
функции сердца	ведение больного
Признаки кардита отсутствуют	Постельный режим в течение 2 нед с постепенной активизацией в течение следующих 2 нед (даже если больной получает салицилаты)
Кардит без увеличения размеров сердца	Постельный режим в течение 4 нед с постепенной активизацией в течение последующих 4 нед
Кардит в сочетании с увеличением размеров сердца	Постельный режим в течение 6 нед с постепенной активизацией в течение последующих 6 нед
Кардит в сочетании с сердечной недостаточностью	Строгий постельный режим на протяжении всего периода сердечной недостаточности с постепенной активизацией в течение последующих 3 мес

Как правило, ограничение следует соблюдать вплоть до стихания ревматического процесса. Процесс следует считать активным при наличии любого из следующих признаков: суставная симптоматика, новые органические шумы, увеличение размера сердца, пульс, превышающий во время сна 100 уд/мин, подкожные узелки. Сердечная недостаточность, наблюдаемая при отсутствии длительного поражения клапанов сердца, также является признаком активности ревматического процесса. Сохранение повышенной СОЭ на протяжении более 6 мес при отсутствии клинических проявлений не следует считать признаком активности ревматизма.

Противовоспалительные средства весьма эффективно подавляют острые проявления ревматизма. Однако при лечении больных, единственным проявлением заболевания у которых является артралгия или легкий артрит, следует воздержаться от противовоспалительных препаратов и при необходимости пользоваться другими анальгетиками. Такой подход особенно обоснован в тех случаях, когда диагноз неясен, поскольку анальгетики не подавляют развитие мигрирующего полиартрита.

Больных с явными признаками артрита или кардита, но без кардиомегалии следует лечить салицилатами: 100 мг/(кг·сут) в первые 2 нед заболевания и 75 мг/(кг·сут) в последующие 4—6 нед. Иногда для подавления артрита может понадобиться доза в 150 мг/(кг·сут).

Больных с кардитом и кардиомегалией необходимо лечить преднизолом, начиная с дозы 2 мг/(кг·сут). Примерно через 2 нед можно начать отмену преднизона, постепенно снижая суточную дозу на 5 мг каждые 2—3 дня. В момент начала снижения дозы преднизона следует добавить салицилаты в дозе 75 мг/(кг·сут) и давать их в течение месяца после полной отмены преднизона. Такая терапия снижает частоту рецидивов, которые могут возникать через 1—2 нед после прекращения приема противовоспалительных препаратов. При изменении лабораторных показателей и при большинстве клинических проявлений синдрома отмены, за исключением наиболее тяжелых, лучше всего воздерживаться от лечения.

Рекомендации, указанные выше, а также в табл. 14-18, ограничивают применение стероидов только при лечении больных с умеренным или тяжелым кардитом. Это объясняется тем, что на основании клинических наблюдений сложилось впечатление, что такие больные быстрее отвечают на стероиды, лучше переносят стероиды, чем салицилаты, и, кроме того, подвержены меньшему риску летального исхода во время острой атаки. Вместе с тем результаты большинства хорошо контролируемых исследований свидетельствуют о том, что стероидная терапия не снижает частоту пороков сердца.

При умеренных проявлениях сердечной недостаточности часто эффективными оказываются строгий постельный режим, оксигенация, ограниченный прием жидкости и стероидная терапия. При тяжелой сердечной недостаточности показаны диуретики и сер-

Таблица 14-18. Противовоспалительные препараты, рекомендуемые для лечения больных острым ревматизмом

Клинические проявления	Препарат
Артралгия Только артрит и/или кардит без кардиомегалии	Только анальгетики Салицилаты по 100 мг/(кг·сут) на протяжении 2 нед и по 75 мг/(кг·сут) на протяжении 4—6 нед
Кардит с кардиомегалией или сердечная недостаточность	Преднизон по 2 мг/(кг·сут) на протяжении 2 нед с постепенным снижением и отменой через 2 нед; салицилаты по 75 мг/(кг·сут) добавить через 2 нед после начала терапии и продолжать лечение на протяжении 6 нед

дечные гликозиды. Однако сердечные гликозиды следует применять с осторожностью, поскольку некоторые больные с острым миокардитом необычайно чувствительны к ним.

У больных с хореей неплохой эффект дают барбитураты и хлорпромазин; в последнее время стали применять галоперидол, однако ни один из этих препаратов не обладает абсолютной эффективностью. При отсутствии признаков активного ревматического воспалительного процесса не рекомендуется применять стероидные препараты.

Прогноз. Последствия ревматизма фактически сводятся к поражению сердца и определяются наличием кардита и его тяжестью. При отсутствии клинических признаков кардита во время острой атаки ревматизма, как правило, наступает полное выздоровление. Прогноз очень хороший и в тех случаях, когда единственным признаком кардита является увеличение интервала *P—R*. При поражении сердца частота стойких пороков соответствует тяжести кардита. У $\frac{3}{4}$ больных с застойной сердечной недостаточностью во время первичной атаки спустя 10 лет отмечают пороки. С другой стороны, в тех случаях, когда признаки поражения сердца сводятся лишь к систолическому шуму, пороки формируются только у 25% больных. Таким образом, многие больные с умеренными проявлениями кардита полностью выздоравливают при отсутствии повторных атак.

Рецидивы ревматизма существенно влияют на прогноз. Наметившееся в последние годы улучшение прогноза обусловлено главным образом применением средств антистрептококковой профилактики. Рецидивы более вероятны в тех случаях, когда первая атака ревматизма возникает в раннем возрасте и когда она протекает с кардитом. Рецидивы чаще возникают в первые годы после атаки, у больных, перенесших атаку с кардитом, а также у больных, которые уже перенесли рецидивы.

Случаи смерти во время острой атаки ревматизма в настоящее время встречаются крайне редко. Смертность от хронических ревматических пороков сердца также резко снизилась. Показа-

тель смертности за 10-летний период по данным последних работ составил 4%, тогда как до 1950 г. он составлял 20—30%.

Профилактика. Частота возникновения атак после стрептококковых инфекций у больных, болевших ревматизмом, гораздо выше, чем среди населения в целом. Следовательно, после того, как больному поставлен диагноз «ревматизм», необходимо проводить постоянную антибактериальную профилактику с целью предупреждения стрептококковых инфекций и рецидивов ревматизма. Наиболее эффективно профилактическое введение бензатина пенициллина G (бициллина-5) внутримышечно в дозе 1,2 млн ЕД каждые 4 нед. Такая схема является методом выбора для всех больных и особенно для тех, которые относятся к группе повышенного риска, т. е. больных с пороками сердца, больных, перенесших повторные атаки, а также для тех, кто вряд ли будет регулярно принимать пероральные лекарства. В течение 1—2 дней в месте инъекции может сохраняться боль, однако она редко служит причиной для прекращения лечения бензатином пенициллина. У детей аллергические реакции на этот препарат возникают редко и обычно протекают легко.

Для лечения небольшого числа больных, которые не переносят инъекции или обладают аллергией к пенициллину, препарат выбора является сульфазин. Побочные реакции на этот препарат встречаются редко, но тем не менее через несколько недель рекомендуется сделать общий анализ крови; больные должны знать, что при проявлении кожных высыпаний им следует сразу же обратиться к врачу.

Эффективно также назначение пенициллина «V» внутрь в дозе 200 000 ЕД дважды в день. Контролировать соблюдение больным назначенного режима лечения можно с помощью простого анализа мочи на пенициллин. Однако в отличие от бициллина и сульфадиазина пероральный пенициллин способствует развитию в полости рта резистентных альфа-стрептококков. Резистентные альфа-стрептококки в полости рта представляют потенциальную опасность для больных с ревматическими пороками сердца, поскольку эти больные составляют группу повышенного риска в отношении развития бактериального эндокардита.

Профилактику необходимо проводить по крайней мере в течение всего детского и подросткового возраста и не менее 5 лет для больных, перенесших атаку без поражения сердца. Молодым взрослым, у которых дома есть дети, также следует продолжать профилактический прием препаратов. У лиц старше 40 лет риск возникновения рецидива весьма невелик, однако больным с ревматическими пороками сердца рекомендуется продолжать профилактическое лечение в течение всей жизни.

Первичную атаку ревматизма можно предупредить посредством соответствующего лечения стрептококкового фарингита. Для достижения максимального излечения антибактериальную терапию следует проводить в течение 10 дней. Наи-

более надежным методом лечения является однократное введение бициллина. Десятидневный курс перорального приема пенициллина также эффективен, но менее надежен, так как больной не всегда точно соблюдает режим лечения. Больные с аллергией к пенициллину должны получать эритромицин в течение 10 дней. Сульфаниламиды назначать не следует, поскольку они не приводят к полной элиминации стрептококков. Применение тетрациклинов также противопоказано в связи с тем, что многие штаммы стрептококков группы А резистентны к этим антибиотикам.

Предупреждение первичных атак ревматизма затрудняется несвоевременным выявлением стрептококкового фарингита, субклиническим течением многих таких инфекций и отсутствием доступной медицинской помощи. В США некоторые из этих проблем в последние годы были преодолены благодаря более широкому применению посева материала из зева и расширению доступности медицинской помощи за счет программы Медикэйд и других программ здравоохранения. Исследование, проведенное Gordis в одном из городов, выявило значительное снижение частоты возникновения первичных атак ревматизма благодаря открытию новых больниц, оказывающих населению квалифицированную медицинскую помощь, а также в результате концентрации усилий, направленных на выявление и лечение стрептококковых инфекций. Главной причиной снижения заболеваемости ревматизмом является широкое применение антибиотиков для лечения фарингитов у детей. Разрабатывается антистрептококковая вакцина, однако прогресс в этом направлении реализуется крайне медленно.

Милтон Марковиц (Milton Markowitz)

Список литературы

- Community control of rheumatic heart disease in developing countries: A major public health problem.* — WHO Chronicle, 1980, 34, 336.
- DiSciascio G., Taranta A.* Rheumatic fever in children. A review. *Am. Heart J.*, 1980, 99, 635.
- Gordis L.* Effectiveness of comprehensive care programs in preventing rheumatic fever. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 331.
- Inter-Society Commission for Heart Disease Resources:* Prevention of rheumatic fever and rheumatic heart disease. — *Circulation*, 1970, 61, A—1.
- Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever.* — *Circulation*, 1965, 32, 664.
- Markowitz M., Gordis L.* Rheumatic Fever. 2nd ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1972.
- Stollerman G. H.* Rheumatic Fever and Streptococcal Infection. — New York: Grune and Stratton, 1975.
- United Kingdom and United States Joint Report:* The natural history of rheumatic fever and rheumatic heart disease: Ten year report of a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone and aspirin. — *Circulation*. 1965, 32, 457.
- Wannamaker L. W.* Medical progress: Differences between streptococcal infections of the throat and of the skin. — *N. Engl. J. Med.*, 1970, 282, 23, 78.

15.1 САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет, синдром нарушенного энергетического гомеостаза, обусловлен дефицитом инсулина или недостаточностью его действия. Он проявляется нарушениями обмена углеводов, белков и жиров. Это наиболее частое эндокринно-обменное заболевание детей и подростков, заметно влияющее на их физическое и психоэмоциональное развитие. Ребенок с инсулинзависимым диабетом сталкивается с тяжким бременем, связанным с необходимостью ежедневного введения инсулина, проведения исследований энергетического обмена, постоянного и тщательного контроля за питанием.

Нарушение здоровья и возможность смертельного исхода зависят от диссоциации обменных процессов, либо от отдаленных осложнений, связанных с поражением сосудов как мелкого, так и крупного калибра, в результате чего развиваются ретино-, нефро- и нейропатии, ишемическая болезнь сердца, облитерация артерий с гангреной конечностей. Острые клинические проявления диабета могут быть объяснены нарушениями секреции или действия инсулина. Генетические и другие предпосылки имеют значение для аутоиммунных механизмов развития диабета I типа. Отдаленные осложнения обусловлены несбалансированностью обменных процессов, на этом положении строятся современные концепции лечения больных.

Классификация. Сахарный диабет не представляет собой единую нозологическую форму. Это — группа заболеваний с разными типами наследования и этиологическими и патофизиологическими взаимосвязями, приводящими к нарушению толерантности к глюкозе. В табл. 15.1 представлены три основные формы диабета и несколько вариантов нарушенной толерантности к глюкозе.

Диабет I типа (начинающийся в детстве) характеризуется очень низким уровнем инсулина, зависимостью от экзогенного инсулина для предотвращения кетоза и других нарушений обмена, угрожающих жизни. В связи с этим его называют еще инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД).

В естественном течении заболевания иногда могут быть выделены фазы прекретотические с несформировавшейся зависимостью от инсулина. Чаще оно начинается в детстве, но может начаться в любом возрасте. В связи с этим такие термины как «ювенильный диабет», «диабет с кетозом» и др. должны быть заменены термином «тип I ИЗСД». Этот вариант болезни характеризуется

Таблица 15.1. Классификация сахарного диабета у детей и подростков (предложена Национальной статистической группой по изучению диабета)

Классификация	Критерии
Сахарный диабет Инсулинзависимый I тип	Типичные проявления (глюкозурия, кетонурия, уровень глюкозы в плазме превышает 2000 мг/л)
Инсулиннезависимый, II тип	Уровень глюкозы в плазме натощак превышает 1400 мг/л, через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой — 2000 мг/л, не более, чем в одном случае
Другие типы	Критерии, относящиеся к типам I и II, в сочетании с генетическими синдромами, лекарственными препаратами и др. (см. текст)
Нарушение толерантности к глюкозе	Уровень глюкозы в плазме натощак превышает 1400 мг/л, через 2 ч после нагрузки — 1400 мг/л
Диабет у беременных	Двукратное нарушение или более во время нагрузочной пробы: уровень глюкозы превышает 1050 мг/л; через час после нагрузки — 1900 мг/л, через 2 ч — 1650 мг/л, через 3 ч — 1450 мг/л
Классы риска Выраженное изменение толерантности к глюкозе Потенциальная аномалия толерантности к глюкозе	За нормальной реакцией на нагрузку следует измененная, спонтанная гипергликемия или диабет беременных. Генетическая обусловленность антитела к островковым клеткам

еще ассоциацией с определенными антигенами HLA, циркулирующими антителами к цитоплазматическим и мембранным компонентам островковых клеток, лимфоцитарной инфильтрацией островков в ранние сроки болезни и другими проявлениями аутоиммунного процесса. Диабет у детей, как правило, относится к I типу. Исключения носят единичный характер.

Диабет II типа (ранее называемый диабетом с началом во взрослом периоде) не инсулинзависимый и только изредка приводит к кетозу. Инсулин тем не менее может быть необходим для купирования симптоматической гипергликемии, а кетоз может развиваться у отдельных больных во время тяжелых инфекций или стресса.

Концентрация инсулина в сыворотке может не отличаться от нормы или слегка уменьшаться, но более характерно ее увеличение. В большинстве случаев начало болезни относится к возрасту более 40 лет, но она может начаться в любом возрасте. У детей этот тип диабета встречается очень редко и проявляется обычно снижением толерантности к глюкозе с увеличением массы тела и ожирением. Секреция инсулина остается адекватной, но отмечается резистентность к нему. Для таких детей целесооб-

разны мероприятия, направленные на снижение массы тела. Низкая толерантность к глюкозе наблюдается у детей с семейным диабетом II типа. Семейные формы подтверждают механизм доминантного исследования. Такой тип диабета назвали диабетом зрелого возраста у молодых (ДЗВМ); больным с этой формой болезни необходимо введение инсулина. Важность и своеобразие ее подтверждаются потерей ассоциации с HLA-антигенами, отсутствием противоостровковоклеточных антител и признаков аутоиммунного процесса.

Вторичные формы диабета представляют собой большое разнообразие, для многих из них этиологические факторы раскрыты. Это относится к диабету с вовлечением в процесс экзокринных отделов поджелудочной железы, например при кистозной фиброзе, синдроме Кушинга, отравлениях некоторыми медикаментами и ядами, в частности гербицидами типа Vasoq. Некоторые наследственные синдромы, например аномалии инсулиновых рецепторов, также вовлечены в эту группу. Ассоциации с HLA-антигенами при вторичных формах диабета также отсутствуют, нет данных за аутоиммунное поражение или отсутствие антител к островковой ткани.

Существующий критерий при всех типах диабета (уровень глюкозы натощак выше 1400 мг/л), по мнению многих специалистов, слишком завышен, так как у здоровых детей натощак ее уровень не превышает 1200 мг/л.

Инсулинзависимый сахарный диабет (тип I)

Эпидемиология. Результаты исследований, проведенных в США, показали, что диабетом болеют чаще дети школьного возраста. Распространенность его среди них составляет 1,9 на 1000 детей. Частота случаев заболевания увеличивается с возрастом и колеблется в пределах от одного на 1430 детей в возрасте 5 лет до одного на 360 детей в возрасте 16 лет. Данных, свидетельствующих о распространении заболевания в зависимости от расовой и этнической принадлежности, недостаточно. Среди лиц негроидного происхождения, проживающих в США, случаи этого типа диабета составляют 20—30% от случаев заболевания лиц европейской популяции. Заболевание имеет генетическую основу (см. далее). Среди детского контингента число заболевших ежегодно увеличивается примерно на 16 случаев на 100 000 детского населения, в Скандинавии — до 30 на 100 000 детей. Частота заболевания среди мальчиков и девочек почти одинакова; не установлена его зависимость и от социально-экономических факторов. Самый высокий уровень заболеваемости отмечается в двух возрастных группах: 5—7 лет и в пубертатный период. Первый пик совпадает с поступлением детей в школу, поскольку увеличиваются контакты с инфекцией, второй связан с воздействием гонадотропных стероидов, которые могут выступать в роли анта-

гонистов инсулина, а также с эмоциональными стрессами, присущими детям в этом возрасте. Однако эти причины требуют доказательств. Распространение инсулинзависимого диабета среди детей, по данным американских ученых, совпадает с результатами, полученными исследователями Великобритании, Швеции и Австралии.

Отмечена сезонность и длинноволновая цикличность в заболеваемости диабетом I типа. Согласно последним данным, число больных увеличивается в осенне-зимний период. У детей в возрасте до 6 лет сезонность выражена ярче. В ряде случаев отмечена динамическая корреляция с заболеваемостью эпидемическим паротитом (с лагом в 4 года). Дети с врожденной краснухой заболевают чаще, что наводит на мысль о возможной роли вирусной инфекции в прямом или непрямом усилении роли этиологического фактора.

Этиология и патогенез. Основной причиной всех клинических проявлений этой формы диабета служит резкое уменьшение секреции инсулина. У только что заболевших детей уровень его в плазме может не отличаться от нормы, но секреция в ответ на разнообразные сильнодействующие специфические раздражители снижается и обычно прекращается через несколько месяцев или лет, редко продолжаясь более 5 лет. У некоторых детей с высоким риском развития сахарного диабета I типа, например у здорового ребенка-близнеца, больного диабетом, было выявлено прогрессирующее снижение способности к секреции инсулина, продолжающееся в течение нескольких месяцев или лет, вплоть до появления признаков заболевания. Обычно они выявлялись в то время, когда резерв его секреции становился менее 20% от нормы.

Механизмы снижения функции β -клеток поджелудочной железы еще недостаточно изучены: в некоторых случаях это может быть связано с аутоиммунной деструкцией панкреатических островков у детей с предрасположенностью к заболеванию. Установлено, что диабет I типа чаще встречается при болезни Аддисона, зобе Хасимото, пернициозной анемии, аутоиммунные механизмы которых играют определенную роль в его патогенезе. Эти заболевания, как и инсулинзависимый диабет I типа, связаны с увеличением HLA-антигенов, особенно HLA-B8, HLA-B/W15, -DR3, -DR4. Система HLA — сложный комплекс тканевой совместимости, расположенный на 6-й хромосоме, состоящий из группы генов, кодирующих трансплантационные антигены и играющих основную роль в иммунных реакциях.

Увеличение восприимчивости к болезням связано с одним антигеном или несколькими. Наследование HLA-D3 или -D4 антигенов в 2—3 раза увеличивает возможность заболевания диабетом I типа. При наследовании того и другого гена степень риска увеличивается в 7—10 раз. Редкий генетический тип пропердина В (BfF1), связанный с HLA-системой 6-й хромосомы, обнаружен более чем у 20% больных диабетом I типа и только у 2%

здоровых. Для тех, кто наследует этот признак, степень риска увеличивается в 15 раз.

Кровь некоторых групп также служит фактором, увеличивающим риск заболевания диабетом. Более того, отмечена гетерогенность в HLA-D области у детей, заболевших и не заболевших, по маркерам DR3 и DR4, что подтверждает локус гена восприимчивости между ними.

Увеличение числа случаев заболевания в некоторых семьях, среди монозиготных близнецов, а также этнические и расовые различия в его распространении подтверждают предположение о связи диабета I типа с генетическими факторами. Например, заболевание лиц негроидной популяции, проживающих в США, связывают с HLA некоторых генов, как и у лиц европеоидной популяции. Аналогичное соотношение этих генов и диабета I типа у них (0,2—0,3:1) может служить подтверждением того, что заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. С другой стороны, более сложные модели позволяют предполагать и доминантный и рецессивный типы наследования. Существуют данные о том, что у сиблинга, имеющего оба антигена HLA-D, совпадающие с гаплотипом больного, риск заболевания составляет 12—20%. При совпадении одного гаплотипа он равен 5—7%, а при несовпадении — лишь 1—2%. Тем не менее не рекомендуется проводить типирование антигенов HLA при генетическом консультировании, так как в настоящее время не известны средства для предупреждения заболевания диабетом I типа. Для решения задач генетического консультирования можно принять, что возможность заболевания родных братьев и сестер составляет 6%, если у родителей диабет был диагностирован в возрасте 10 лет, и 3%, если позднее.

Не остаются без участия и факторы, не связанные непосредственно с наследственностью. Например D3 или D4 выявляются приблизительно у 50% из общей популяции и тем не менее вероятность диабета I типа у их носителей составляет всего $\frac{1}{10}$ часть по сравнению с HLA-идентичным сиблингом пробанда. Даже у не идентичного по HLA сиблинга или при совпадении только одного антигена величина риска в 6—10 раз больше по сравнению с общей популяцией. Кроме того, не менее 10% больных вообще не имеют HLA-D3 или D4. Наконец, среди однояйцевых близнецов конкордантность при заболевании одного из них составляет всего 50%, что безусловно подтверждает роль внешних факторов. Ими могут быть вирусные инфекции. В эксперименте на животных они могут провоцировать диабетический синдром. Тяжесть его определяется генетической линией животного. У человека частота случаев заболевания увеличивается при эпидемическом паротите, краснухе и др. Известны случаи заболевания диабетом под воздействием вируса Коксаки В4.

Вирусы могут действовать, разрушая β -клетки, персистировать в них как медленные вирусы либо стимулировать иммунную агрессию против эндокринной ткани. Вирус, первично воздейст-

вующий на β -клетки, может обладать сходными с ними антигенными детерминантами. Антитела, направленные против вируса, могут взаимодействовать и с этими антигенами, приводя к разрушению β -клеток. Предшествовавшие состояния стресса или интоксикации могут также быть факторами, способствующими заболеванию.

Результаты гистологических исследований ткани поджелудочной железы больных сахарным диабетом I типа, погибших при несчастных случаях, свидетельствуют о лимфоцитарной инфильтрации вокруг панкреатических островков. Позднее развивается гиалиноз и рубцевание узелков. Это подтверждает воспалительную основу прогрессирования болезни, возможно, при участии аутоиммунного механизма.

Накоплены данные, подтверждающие ведущую роль аутоиммунного механизма в развитии болезни. Так, у 80—90% впервые выявленных больных выявлены антитела к островковым клеткам (АОК), направленные к их мембране или цитоплазматическим компонентам. Частота выявления антител уменьшается при увеличении давности заболевания. После пересадки поджелудочной железы АОК появляются даже у больных, у которых они отсутствовали до операции. Обобщая эти данные, можно сделать вывод о том, что антитела исчезают по мере прогрессирующего разрушения β -клеток, т. е. с исчезновением антигена, и вновь появляются, как только появляется антиген (пересадка ткани островков). Результаты наблюдений за идентичными близнецами и семейными случаями показывают, что АОК выявляются за несколько месяцев и даже лет до развития сахарного диабета I типа. *In vitro* они подавляют секрецию инсулина в ответ на стимуляторы и вызывают повреждение островковых клеток, особенно в присутствии комплемента или Т-клеток от больного диабетом I типа.

Имеются некоторые данные о нарушении функции Т-клеток по мере изменения соотношений между супрессорами и келлерами в начале болезни. Эти факты подтверждают, что диабет I типа, подобно другим аутоиммунным заболеваниям, например зобу Хасимото, представляет собой болезнь «аутоагрессии», при которой аутоантитела вместе с комплементом, Т-клетками и другими факторами вызывают деструкцию инсулинпродуцирующих клеток. Наследование некоторых генов, тесно связанных с HLA-системой и локализованных на хромосоме 6, служит отражением наследственной предрасположенности к аутоиммунным болезням, включая диабет. Реализация патологического процесса провоцируется некоторыми внешними стимулами, в том числе вирусной инфекцией.

Несмотря на то что у некоторых больных диабетом I типа отсутствуют связанные антигены HLA, данные об аутоиммунной природе разрушения β -клеток оказались убедительными, чтобы начать исследования по применению иммуносупрессивных средств для лечения больных, у которых диабет выявлен впервые.

Патофизиология. Разрушение β -клеток сопровождается уменьшением синтеза инсулина — основного анаболического гормона. Его секреция на принятую пищу контролируется различными механизмами (нервными, гормональными), предусматривающими использование энергии продуктов питания непосредственно после принятия пищи или в дальнейшем. Образование энергии в период голодания происходит при низком уровне инсулина в плазме. При нормальном обмене веществ он постоянно колеблется в стадии анаболизма (высокий уровень) и катаболизма (низкий уровень). В этот процесс вовлечены три основные ткани — печеночная, мышечная и жировая (табл. 15-2). Инсулин пред-

Таблица 15-2. Влияние приема пищи (высокий уровень инсулина) или голодания (низкий уровень инсулина) на некоторые метаболические процессы в печени, мышцах и жировой ткани

Ткань	Уровень инсулина в плазме	
	высокий (после приема пищи)	низкий (потошак)
Печень	Потребление глюкозы Синтез гликогена Отсутствие глюконеогенеза Липогенез	Образование глюкозы Гликогенолиз Глюконеогенез Отсутствие липогенеза
Мышцы	Отсутствие кетогенеза Потребление глюкозы Окисление глюкозы	Кетогенез Отсутствие глюкозы Окисление жирных кислот и кетонов
Жировая	Синтез гликогена Синтез белка	Гликогенолиз Распад белка и выделение аминокислот
	Потребление глюкозы Синтез липидов Усвоение триглицеридов	Неусвояемость глюкозы Распад жиров и выделение жирных кислот Отсутствие усвоения триглицеридов

ставляет собой основной фактор, регулирующий метаболические процессы. Сахарный диабет можно рассматривать как постоянную низкоинсулиновую стадию, усиливающуюся при голодании. По мере развития инсулинзависимого диабета уровень инсулина становится постоянно низким в катаболической стадии, когда принятая пища не уменьшает, а, наоборот, увеличивает катаболические процессы.

Печень по сравнению с мышечной или жировой тканью наиболее чувствительна к снижению уровня инсулина. Эндогенная продукция глюкозы в ней при гликогенолизе и глюконеогенезе может оказаться ограниченной уже при таких концентрациях инсулина, которые еще не увеличивают ее утилизацию периферическими тканями. Следовательно, по мере снижения секреции инсулина наиболее ранними признаками его будут состояния гипер-

гликемии после приема пищи. Гипергликемия натощак отражает избыточную эндогенную продукцию глюкозы и относится к поздним проявлениям тяжелой инсулиновой недостаточности.

Дефицит инсулина относится к первичным нарушениям. Существуют и так называемые вторичные, относящиеся к гормонам адреналину, кортизолу, гормону роста и глюкагону, которые в свою очередь способствуют метаболической декомпенсации. Увеличение концентрации контррегуляторных гормонов в плазме сопровождается нарушением обмена веществ, вызываемых дальнейшим снижением секреции инсулина (адреналин), подавлением его действия (адреналин, кортизол, гормон роста), усилением гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза и кетогенеза, при одновременном замедлении утилизации и выведения глюкозы. Дефицит инсулина в сочетании с увеличением в плазме адреналина, кортизола, гормона роста и глюкагона приводит к нарушению образования и распада глюкозы, а, следовательно, и к гипергликемии и увеличению осмолярности плазмы. Глюкозурия наступает, когда уровень глюкозы в плазме превышает 1800 мг/л. В результате осмотического диуреза появляются полиурия, дегидратация и компенсаторная полидипсия. Эти последовательные изменения, особенно обезвоживание, представляет собой физиологический стресс, приводящий к гиперсекреции адреналина, глюкагона, кортизола и соматотропного гормона, что еще более усиливает декомпенсацию обмена веществ. Аналогичным образом стресс при травме или инфекции вызывает нарушения обмена веществ с кетоацидозом.

Гиперосмолярность плазмы, связанная с прогрессирующей гипергликемией, приводит к появлению симптомов угнетения мозговых функций. Осмолярность плазмы имеет прямое отношение к выбору метода лечения больного с диабетическим кетоацидозом. Ее можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Осмолярность, мОсм/кг} = [\text{Na}^+ (\text{ммоль/л}) + \text{K}^+ (\text{ммоль/л}) \times 2 + \frac{\text{глюкоза, мг/л}}{18} + \frac{\text{остаточный небелковый азот, мг/л}}{3}]$$

Сочетание дефицита инсулина с повышением уровня контррегуляторных гормонов в крови приводит к липолизу, нарушению синтеза липидов и в конечном счете к увеличению в крови концентрации холестерина, триглицеридов, свободных жирных кислот. Недостаток инсулина и глюкагон способствуют превращению жирных кислот в кетоны. Уровень последнего, особенно β -оксипутирата и ацетоацетата, превышает возможные распады в периферических сосудах и выведение почками. Аккумуляция кетонов приводит к метаболическому ацидозу и частому глубокому дыханию (Кусмауля), с помощью которого организм пытается освободиться от углекислоты. Ацетон, образующийся при конверсии без участия ферментов из ацетоацетата, определяет „фруктовый“ запах выдыхаемого воздуха.

Таблица 15-3. Необходимое количество жидкости и электролитов и их потери при диабетическом кетоацидозе

Необходимое ежедневное количество ¹ , ммоль/м ²		Общие потери ² , ммоль/кг
Вода	2000 мл/м ²	100 мл/кг (60—100)
Натрий	45	6 (5—13)
Калий	35	5 (4—6)
Хлор	30	4 (3—9)
Фосфат	10 мэкв/м ²	3 мэкв/кг (2—5)

¹ Потребность выражается по отношению к единице поверхности тела, так как по мере увеличения его массы увеличивается потребность в жидкости и электролитах.

² Потери выражаются по отношению к единице массы тела, так как они постоянны по отношению к общей его массе.

Цифры в скобках означают границы колебаний.

Кетоны, выделяясь с мочой вместе с катионами, увеличивают потерю воды и электролитов (табл. 15-3). Увеличение дегидратации, ацидоз, гиперосмолярность и кислородная недостаточность приводят к потере сознания. Наступает кома.

Таким образом, недостаток инсулина приводит к тяжелому катаболическому состоянию, при котором клинические проявления можно объяснить изменениями в интермедиарном обмене. Тяжесть и продолжительность клинических проявлений зависит от степени инсулинопении.

Клинические проявления. Чаще всего диабет у детей начинается с полнурии, полидипсии, полифагии и уменьшения массы тела. Продолжительность этих проявлений различна, но не менее 1 мес. Полиурия может начаться с энуреза. Для начальной стадии характерны также сонливость и чувство слабости. Уменьшение массы тела, несмотря на усиленное питание, может быть подтверждено следующим примером.

В среднем в норме ребенок в возрасте 10 лет ежедневно потребляет с пищей 2000 ккал и более, 50% которых приходится на углеводы. По мере развития диабета ежедневные потери воды и глюкозы составляют соответственно 5 л и 250 г. Несмотря на увеличение приема пищи и воды, калории не высвобождаются, а, следовательно, увеличиваются катаболические процессы и уменьшается масса тела.

У девочек школьного возраста первыми проявлениями болезни могут быть гнойничковые инфекции кожи и грибковый вагинит, однако внимательный сбор анамнеза убеждает в том, что этим проявлениям почти всегда сопутствуют полидипсия и полиурия. Кетоацидоз служит первым признаком сахарного диабета у многих детей.

Первые клинические проявления могут быть слабо выраженными и проявляются в приступах рвоты, полнурии и обезвоживания. У тяжело и продолжительно болеющих детей наступает ко-

матозное состояние, развивается дыхание Куссмауля с запахом ацетона. Боли в животе и напряжение брюшной стенки могут указывать на возможность острого аппендицита или панкреатита.

Угнетение мозговых функций может достигать состояния комы. Развиваются гипергликемия, кетонемия, глюкозурия, кетонурия, метаболический ацидоз. Лейкоцитоз закономерен, уровень амилазы в сыворотке повышен, липазы обычно находятся в пределах нормы. Нельзя быть уверенным в отсутствии хирургической патологии и необходимости экстренной операции у детей с болями в животе. При коррекции инсулином обезвоживания и ацидоза в течение нескольких часов абдоминальный синдром часто ослабевает и исчезает.

Диагноз. Дети, страдающие сахарным диабетом, могут быть разделены на три группы: 1) с признаками, характерными для диабета, а именно, полиурией, отсутствием увеличения массы тела или даже ее уменьшением при хорошем аппетите; 2) с проходящей или постоянной глюкозурией; 3) с клиническими проявлениями ацидоза, сопровождающимися ступором или комой, или без них. Во всех случаях диагноз устанавливают на основании гипергликемии, глюкозурии и возможной кетонурии. Часто не возникает необходимости в проведении пробы на толерантность к глюкозе.

Почечная глюкозурия наблюдается при разных заболеваниях и врожденной патологии. К этой группе относится почечный синдром Фалькони, тяжелая интоксикация с вовлечением в процесс почечных канальцев. Глюкозурия может быть вызвана некоторыми лекарственными препаратами, например тетрациклином с просроченным сроком хранения. Для указанных состояний характерна рвота, диарея, неадекватный прием пищи, голодание. Эти явления могут обусловить кетоз и симулировать диабетический кетоацидоз. Важно также знать, что не всегда сахар в моче представляет собой глюкозу. Это может быть галактоза, пентоза, фруктоза. Для диагностики иногда важно определить, какой именно сахар находится в моче.

При травмах, инфекционных заболеваниях и эмоциональных стрессах возможна глюкозурия. Однако при этих состояниях она не обязательно должна быть предвестником диабета. В большинстве случаев после выздоровления исчезает и глюкозурия. Поскольку в результате увеличения концентрации стрессовых гормонов уменьшается секреция инсулина, необходимы дальнейшее наблюдение за больным и проведение через несколько недель тестов на толерантность к глюкозе.

Скрининг-методы, например определение в крови глюкозы после приема пищи или оральный тест на толерантность к глюкозе малоинформативны, не имеют диагностической ценности даже при обследовании детей с наиболее высоким риском, например сиблингов, больных сахарным диабетом. Соответственно, такие скринирующие методы не могут быть рекомендованы для обследования детей.

Диабетический кетоацидоз следует дифференцировать с ацидозом и/или комой, обусловленными другими причинами. Они могут служить гипогликемия, уремия, гастроэнтериты с метаболическим ацидозом, лактатацидоз, интоксикация салицилатами, энцефалит, внутричерепные процессы. Подтверждением диабетического кетоацидоза служат выраженная гипергликемия (уровень глюкозы ≥ 3000 мг/л), кетонемия (кетоновые тела определяются при разведении сыворотки 1:2), ацидоз ($pH < 7,30$, а гидрокарбонатов менее 15 мэкв/л), глюкозурия и кетонурия на фоне клинической картины.

К факторам, ускоряющим проявление первых признаков, относятся стрессовые состояния, такие, как травмы, инфекционные болезни, рвота, психические реакции. Повторные эпизоды кетоацидоза у больного диабетом обычно отражают неправильно назначенную дозу инсулина или необычайно травмирующую психику ситуацию. В последнем случае могут появиться основания для изоляции больного от домашней обстановки.

Диабетический кетоацидоз следует дифференцировать и с некетогенной гиперосмолярной комой.

Некетотическая гиперосмолярная кома характеризуется выраженной гипергликемией (уровень глюкозы в крови превышает 6000 мг/л), отсутствием или слабо выраженным кетозом, некетотическим ацидозом, дегидратацией, заторможенностью сознания или коматозным состоянием. Возможны различные невротические проявления (приступы судорог, гипертермия, гемипарез, положительный симптом Бабинского). Дыхание обычно не глубокое, но в сочетании с метаболическим (лактатный) ацидозом может перейти в Кусмауля. Осмолярность сыворотки составляет 350 мОсм/кг или более. Эти проявления характерны для лиц среднего и старшего возраста, страдающих вялой формой диабета. Уровень смертности в этих случаях довольно высок и составляет 40—70%. Его снижение возможно за счет более совершенной диагностики и соответствующего лечения в условиях стационара. У детей это состояние возникает редко.

Из заболевших большую часть составили дети с предсуществующими неврологическими нарушениями. Резко выраженная гипергликемия может развиваться в течение нескольких дней и всегда приводит к осмотической полиурии и дегидратации, купирующимся увеличением потребления жидкости. При их прогрессировании жажда исчезает, что связывают с изменениями в гипоталамической области, в свою очередь приводящими к дальнейшему нарушению осморегуляторных механизмов. Изменения гипоталамического центра жажды, как полагают, обусловлено повреждением мозга в результате наступившей осмолярности крови. Однако есть и точка зрения о роли предсуществующих особенностей или дефектов осморегулирующего механизма.

Низкий уровень образования кетонов свойствен главным образом гиперосмолярности, в результате которой в организме ослабевает липолитическое действие адреналина и антилиполити-

ческое инсулина. Подавление липолиза β -адренергическими блокаторами может способствовать развитию синдрома.

Потеря сознания тесно связана со степенью гиперосмолярности, так же, как и при диабетическом кетоацидозе, причем нарушение концентрации веществ в крови может служить причиной тромбоза сосудов головного мозга.

Лечение направлено на восстановление артериального давления и коррекцию гиперосмолярности. Введением 0,45% раствора хлорида натрия восполняют 50% недостающего объема в течение первых 12 ч, а оставшийся объем восполняется за следующие 24 ч. Когда концентрация глюкозы в крови достигает 3000 мг/л, гидратационная жидкость должна быть заменена на 5% водный раствор декстрозы в 0,2% растворе хлорида натрия. Для предотвращения гипокалиемии в каждую из жидкостей добавляют по 20 ммоль/л хлорида калия. Вводят эти препараты в первые 12 ч через каждые 2 ч, а в следующие сутки — через 4 ч.

Инсулин назначают внутривенно через 2 ч после начала лечения растворами. Ввиду того что даже одна жидкостная терапия способствует некоторому снижению уровня глюкозы в крови, внутривенно струйно вводят быстродействующий инсулин из расчета 0,05 ЕД/кг, затем после первой дозы капельно 0,05 ЕД/(кг·ч) [в отличие от дозы 0,1 ЕД/(кг·ч) при диабетическом кетоацидозе].

В восстановительный период инсулинотерапия, диета и уход за больным должны быть теми же, что и в восстановительный период при диабетическом кетоацидозе (табл. 15-4).

В истории болезни должны быть отражены все данные лабораторных исследований. Внутривенно инсулин вводят малыми дозами: первоначальная — 0,1 ЕД/кг обычного инсулина, начиная со 2-го часа — 0,1 ЕД/(кг·ч). При этом добавляют 30 ЕД обычного инсулина к 300 мл изотонического раствора хлорида натрия, пропускают 50 мл через трубку для обогащения инсулина. Ребенку с массой тела 30 кг вводят 30 мл/ч. Когда концентрация глюкозы в крови приближается к 3000 мг/л, внутривенное введение инсулина прекращают и переходят на подкожное введение по 0,25 ЕД/кг с интервалом в 6 ч. Лечение гидрокарбонатом при $\text{pH} > 7,20$ не обязательно; при pH , равном 7,10—7,20, через 2 ч вводят 20 ммоль/м² гидрокарбоната, затем проводят коррекцию. При $\text{pH} < 7,10$ через 2 ч вводят 40 ммоль/м², затем вновь — коррекция. При развитии кетоацидоза и 10% дегидратации или при $\text{pH} < 7,00$ необходимо проводить более интенсивное лечение.

Лечение. Ведение больного инсулинзависимым диабетом можно подразделить на три этапа: периоды кетоацидоза, постацидоза, или промежуточный, и продолжительный период наблюдения за больным и членами его семьи. Каждый из периодов имеет свою особенность, несмотря на то что в действительности они слиты.

Кетоацидоз. Непосредственная задача состоит в обеспечении расширения сосудов, восстановления дефицита жидкости,

Таблица 15-4. Лечение жидкостями и электролитами при диабетическом кетоацидозе у ребенка с массой тела 30 кг (поверхность тела 1 м² с 10% дегидратацией)

Замещающие жидкости	Восполнение потерь при 10% дегидратации	Потребность для поддержания, 36 ч	Общий замещающий и поддерживающий объемы (36 ч)
Вода, мл	3000	2250	5500
Натрий, ммоль	180	65	250
Калий, ммоль	150	50	200
Хлорид, ммоль	120	45	165
Фосфат, мэкв	90	15	100

График введения (длительная внутривенная инфузия)

Продолжительность	Жидкость, мл	Натрий, ммоль	Хлорид, ммоль	Калий, ммоль	Фосфат, мэкв
1 ч	500 (0,9% раствор хлорида натрия)	75	75	—	—
2 ч	500 (0,45% раствор хлорида натрия) с 20 ммоль хлорида калия	35	55	20	—
3—12 ч (200 мл/ч в течение 10 ч)	2000 (0,45% раствор хлорида натрия с 30 мэкв фосфата калия)	150	150	60	40
Всего за 12 ч	3000 (5% глюкозы в 0,2% растворе хлорида натрия) с 40 мэкв фосфата калия	260	280	80	40
Следующие 24 ч 100 мл/ч		75	75	100	60
Всего за 36 ч	5400	335	355	180	100

Примечание. При 5% дегидратации рекомендуемые объемы следует уменьшить в 2 раза. Соотношение ингредиентов остается тем же самым.

электролитов, рН и тканевого обмена. Лечение проводится в стационарных условиях. При этом необходимо определять состав электролитов и рН крови; на основании данных ЭКГ можно судить об уровне калия в крови. При подозрении на сепсис исследуют кровь и мочу на предмет выявления в них микроорганизмов и лейкоцитов. Необходимо регистрировать количество и состав вводимой жидкости, выделяемой мочи, количество вводимого инсулина, показатели рН и электролитов в крови. Проводить катеризацию мочевого пузыря у детей не рекомендуется.

Лечение жидкостями и электролитами. В лечении больного с диабетическим кетоацидозом наиболее важно добиться расширения суженных сосудов и восполнить истощенные запасы жидкости и электролитов. Необходимо подчеркнуть, что

введение инсулина необходимо для того, чтобы предотвратить декомпенсацию обмена веществ и восстановить тканевой обмен.

Дегидратация обычно составляет 10%. Исходя из этого, проводят лечение введением растворов с последующей коррекцией в соответствии с лабораторными и клиническими данными. В начале лечения можно использовать изотонический солевой раствор (0,9%). Детям в возрасте до 10 лет следует вводить 0,45% раствор. Диабетическому кетоацидозу всегда сопутствуют гипогликемия и гиперосмолярность, поэтому даже 0,9% раствор может рассматриваться как гипотонический по отношению к осмолярности сыворотки больного. Необходимо постепенно снижать осмолярность, так как быстрое снижение приводит к отеку мозга. Скорость восполнения дефицита жидкости рассчитывается на восполнение 50—60% дефицита в первые 12 ч, остальные 40—50% вводятся в последующие сутки. Включение глюкозы (5% раствор на 0,2% растворе NaCl) допустимо при достижении концентрации глюкозы в крови 3000 мг/л.

Отек мозга обычно проявляется через несколько часов после начала лечения уже на фоне коррекции уровня глюкозы, кислотно-основного состояния и водного баланса. Оживившийся ребенок вновь становится вялым, у него появляются неврологические признаки, отек сосков зрительных нервов, нарастает кома. Прекращение дыхания может быть обусловлено механическим сдавлением ствола мозга. При раннем распознавании и внутривенном введении маннитола возможно обратное развитие отека.

Клинически явный отек мозга часто заканчивается смертью, однако субклинически выраженный отек может развиваться во время интенсивного лечения у многих больных с кетоацидозом.

С самого начала вводят препараты калия, так как во время ацидоза организм теряет большие его количества. Несмотря на то что уровень его в крови остается в пределах нормы или повышен, во время ацидоза он выводится из клеток. Перемещение ионов калия в клетку может привести к гипокалиемии, причем нередко угрожающей жизни больного. Следовательно, после первоначального введения изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия из расчета 20 мл/кг в него необходимо добавить калий при адекватном выделении мочи.

По данным ЭКГ можно быстро определить концентрацию калия в сыворотке: при гиперкалиемии зубцы *T* отличаются большой амплитудой, при гипокалиемии они меньшей амплитуды и ассоциируются с *U*-волнами. Поскольку общий дефицит калия не может быть восполнен в первые 24 ч лечения, вводить его необходимо в течение всего времени внутривенного введения жидкости (см. табл. 15-4).

Почти неизбежен тот факт, что больной получит избыток хлоридов, которые могут усугубить ацидоз; его можно уменьшить введением фосфата, количество которого также уменьшается при диабетическом кетоацидозе. Кроме того, фосфат в комплексе с гликолизом играет важную роль в образовании 2,3-дифосфогли-

церата (2,3-ДФГ), регулирующего кривую диссоциации кислорода. Во время дефицита 2,3-ДФГ кривая сдвигается влево, т. е. больше кислорода удерживается гемоглобином и меньше тканями: состояние, предрасполагающее к молочному ацидозу. Ацидоз сам по себе имеет тенденцию к смещению кривой вправо (эффект Бора) и, таким образом, частично компенсировать дефицит 2,3-ДФГ. Поскольку ацидоз, обусловленный аккумуляцией у кетонов, корректируется введением инсулина с гидрокарбонатами или без них, эффект дефицита 2,3-ДФГ может быть компенсирован на короткое время, и реализация кислорода тканями может вновь снизиться.

Экзогенный фосфат, способствующий образованию 2,3-ДФГ, дает возможность кривой диссоциации кислорода сместиться вправо и, таким образом, облегчить реализацию кислорода тканями и участвовать в коррекции ацидоза. Кроме того, резистентность к действию инсулина связана с гипофосфатемией, поэтому мы рекомендуем введение фосфата калия в том режиме, который представлен в табл. 15-4. Поскольку избыток вводимого фосфата может привести к гипокальциемии, необходимо периодически проверять количество кальция в сыворотке. Симптоматическая гипокальциемия корректируется введением глюконата кальция.

Лечение щелочами. Введение в организм жидкости, электролитов, глюкозы и инсулина обычно способствует устранению метаболического ацидоза в результате их воздействия на кетогенез, метаболизм кетонов и генерацию гидрокарбонатов в дистальных почечных канальцах.

Выраженный ацидоз (рН крови 7,1 и менее) обуславливает уменьшение минутного дыхательного объема, может способствовать сужению периферических сосудов и нарушению функции миокарда, что в свою очередь становится причиной резистентности к инсулину. В связи с этим может быть показано лечение гидрокарбонатом натрия. Однако следует учитывать, что его назначение по расчетным данным для коррекции ацидоза иногда обуславливает «сверхкоррекцию» и развитие метаболического алкалоза, что чревато крайне нежелательными последствиями. К ним относятся: 1) алкалоз со сдвигом влево кривой диссоциации кислорода, в результате чего может уменьшиться выделение кислорода в ткани и, таким образом, развиться лактат-ацидоз; 2) алкалоз, сопровождающийся увеличением поступления калия в клетки, вследствие чего может развиться гипокалиемия; 3) гидрокарбонат может привести к усилению ацидоза мозга в то время, как рН плазмы нормализуется, так как ионы гидрокарбоната соединяются с водородными с последующим выделением углекислоты и воды. В то время как гидрокарбонат медленно проходит через гематоэнцефалический барьер, углекислота свободно рассеивается, таким образом усиливая церебральный ацидоз и возможно церебральную депрессию. В силу этих причин применение гидрокарбонатов рекомендуется только при рН 7,2 и менее (см. табл. 15-4). При рН 7,1—7,2 их необходимо ввести в течение 2 ч

в количестве 40 ммоль/м², а при рН < 7,1—80 ммоль/м², причем кислотно-основное состояние следует определять до начала лечения щелочами.

Инсулинотерапия. В практике используют два метода лечения больного с кетоацидозом: непрерывное внутривенное введение микродоз и интермиттирующее введение инсулина подкожно. Последний метод был общепринятым, однако в настоящее время он вытесняется длительным внутривенным введением гормона. При этом после введения основной дозы 0,1 ЕД/кг обычного инсулина следует постоянно вводить его по 0,1 ЕД/(кг·ч) (см. табл. 15-4). Метод этот эффективен, прост, физиологически обоснован и получил широкое признание как наиболее предпочтительный при лечении больных с диабетическим кетоацидозом. Он обеспечивает постоянную стабильную концентрацию инсулина в плазме, что соответствует приблизительно пику, достигаемому у здоровых при проведении пробы на толерантность к глюкозе.

Можно полагать, что такая же стабильная концентрация достигается и на клеточном уровне, обеспечивая стабильный метаболический ответ клеток без каких-либо флюктуаций, свойственных интермиттирующему введению инсулина. Сомнения относительно возможного оседания инсулина на компонентах инфузионной системы оказались необоснованными. Нет также необходимости вводить в инфузат альбумин или желатин. Более того, инфузия может осуществляться с помощью обычной капельницы под влиянием силы тяжести без применения специального насоса, хотя он и облегчает введение. Мы рекомендуем отдельную систему, соединенную с системой для жидкости и электродов. Это позволяет осуществлять раздельное дозирование по каждой из них. После того как доза инсулина на ближайшие 6—8 ч рассчитана, необходимое количество его растворяют в 250 или 500 мл 0,9% солевого раствора.

Когда концентрация глюкозы в крови достигает 3000 мг/л, проводится необходимая коррекция по калию. При этом скорость введения инсулина снижается до 0,05 ЕД/(кг·ч). Периодически корректируют скорость введения, исходя из уровня глюкозы и кислотно-основного состояния крови.

Непрерывное введение инсулина при этом может иметь альтернативу в виде подкожных инъекций в дозе 0,2—0,4 ЕД/кг каждые 6—8 ч, пока проводятся вливания глюкозы и ребенок не может адекватно принимать пищу. Инсулин вводят перед едой. Уровень глюкозы определяют как до еды, так и через 2 ч после нее. Доза инсулина титруется так, чтобы уровень глюкозы в сыроворотке составлял 800—1800 мг/л. Установленная доза быстрогодействующего инсулина служит ориентиром для выбора последующего этапа лечения с применением сочетания инсулинов быстрого и промежуточного действия. Инсулин промежуточного действия можно начинать вводить уже через 36 ч после начала коррекции кетоацидоза.

Традиционным методом служит введение инсулина путем

Т а б л и ц а 15-5. Прерывистый режим лечения инсулином при диабетическом кетоацидозе

Уровень глюкозы в крови, мг/л	Общая доза инсулина, ЕД/кг	Доза для внутривенного введения, ЕД/кг	Доза для внутримышечного или подкожного введения, ЕД/кг	Частота введений
Более 6000	1	0,5	0,5	Через 2—4 ч
3000—6000	0,5	0,25	0,25	Через 2—4 ч

Примечание. Все дозы можно уменьшать в 2 раза при умеренном уровне кетонов в сыворотке.

повторных внутримышечных или подкожных инъекций; при этом часть начальной дозы вводят обычно внутривенно. Один из таких расчетов на основе массы тела приведен в табл. 15-5; при незначительном повышении уровня кетонов в плазме рекомендуемые дозы могут быть наполовину меньше указанных. Введение препарата повторяют через 2—4 ч, причем фиксируют уровень глюкозы в крови и кислотно-основное состояние. При снижении уровня сахара приблизительно до 3000 мг/л можно перейти на методы лечения инсулином, описанные выше.

При достижении уровня глюкозы в крови до 3000 мг/л необходимо внутривенно вводить замещающую жидкость, содержащую помимо электролитов 5% глюкозу (см. табл. 15-4). Подкожно инсулин продолжают вводить через 6 ч из расчета 0,25 ЕД/кг и в то же время определяют уровень глюкозы в крови. Если он повышается, следующую дозу увеличивают на 50%, если уменьшается — уменьшают на 50%. Продолжительность введения — 24 ч после начала принятия жидкости и пищи.

Кетонемия и кетонурия могут определяться несмотря на клиническое улучшение состояния. Нитропруссидная реакция, обычно используемая для определения уровня кетонов, начинается в присутствии ацетоацетата, слабее выражена в присутствии ацетона и совсем не наступает при бета-оксибутирате. Обычно соотношение бета-оксибутирата к ацетоацетату составляет приблизительно 3:1, однако при диабетическом кетоацидозе оно становится 8:1 или более. При коррекции ацидоза бета-оксибутират диссоциирует с ацетоацетатом, идентифицируемый при нитропруссидной реакции. Таким образом, устойчивость кетонурии в течение одного или более дней не может отражать улучшения клинического состояния и рассматриваться как показатель слабой терапевтической реакции.

Постацидотическая фаза или переходный период для установления контроля за обменом веществ. Диабетический кетоацидоз обычно корригируется в течение 36—48 ч интенсивного лечения. Обычно в это время больные принимают пищу и жидкость и инсулин можно вводить подкожно.

Лечение ребенка с классической клинической картиной сахарного диабета (гипергликемия и глюкозурия без кетонурии) примерно аналогично лечению ребенка, вышедшего из состояния кетоацидоза. Этим детям подкожно вводят быстродействующий инсулин в дозе 0,1—0,25 ЕД/кг каждые 8 ч до еды. Одновременно определяют уровень глюкозы в крови с титрованием дозы инсулина в течение 1—2 дней. При этом его доза ниже, чем при кетоацидозе, так как ниже бывает и уровень глюкозы в крови и более выражена чувствительность к инсулину. Обычно бывает достаточно лечение быстродействующим инсулином в течение 1—2 дней для того, чтобы установить общую потребность в инсулине и начать переход на промежуточные по длительности действия препараты. К основным моментам во время постацидотической фазы относятся выявление и коррекция провоцирующих инфекций, стабилизация контроля за обменом веществ путем регулирования дозы инсулина, установление нормы потребляемой ребенком пищи и рекомендации по лечению детей и родителей, больных диабетом. К последним относятся разъяснения по технике введения инсулина, определению уровня сахара в крови и моче, правильному питанию, распознаванию состояния гипогликемии (инсулиновый шок) и необходимым при этом действиям, регулированию доз инсулина. Предпочтительнее проводить обучение с участием опытного врача, диетолога, медицинской сестры, имеющей практику работы с больными диабетом. У больного с недавно установленным диагнозом этот период обычно продолжается 7—10 дней, меньше времени может понадобиться на стабилизацию и «переобучение» при большей длительности болезни. После выписки из больницы продолжают обучение поведению и регулированию доз инсулина при последующих консультациях; в этот период часто требуется постепенное снижение дозы; необходимы последующие консультации.

Длительное ведение больного. К первостепенным задачам при лечении детей, больных диабетом I типа, относятся соответствующее питание и введение инсулина для того, чтобы предотвратить полидипсию и полиурию, включая ноктурию, избежать кетоацидоза и выраженной гипогликемии, обеспечить возможность для нормального роста и развития при активном образе жизни. Эти задачи в большинстве случаев разрешимы, если больной и его родители поняли принцип патофизиологии болезни и лечения ребенка. Врачебный контроль должен предотвратить чрезмерное беспокойство и психологическую зависимость или чувство вины некоторых родителей.

В настоящее время накапливаются данные о том, что отдаленные осложнения соотносятся с контролем за обменом веществ; в этой связи необходимо стремиться к поддержанию нормального метаболизма. Однако полностью нормализовать его не представляется возможным при использовании стандартной схемы лечения, которая состоит из 1—2 ежедневных инъекций инсулина, режима питания и физических упражнений. У подростков с явно

выраженными признаками заболевания почти нормальный метаболизм может быть достигнут двумя путями: 1) контроль за уровнем сахара в крови в домашних условиях при одновременном приеме инсулина в соответствующих дозах 1—2 раза в день и строгом соблюдении режима питания; 2) постоянное подкожное введение инсулина с помощью внешнего насоса с возможным программированием для обеспечения основного коэффициента соотношения введения препарата и варьирования режимов питания (см. указания в конце раздела). Однако для большинства детей эти новые методы или недоступны или противопоказаны, поэтому метод лечения основывается в большинстве случаев на дозе инсулина, режиме питания и физических упражнениях.

Инсулиновый режим. Суточные колебания уровня инсулина в плазме здоровых лиц зависят от основного уровня, на который накладывается уровень секретируемого инсулина, что связано с приемом пищи. Каждое повышение его уровня в плазме во время приема пищи происходит синхронно и пропорционально с повышением в крови уровня глюкозы. Уровень инсулина в плазме, однако, не отражает общую его секрецию. Поскольку он секретируется в систему воротной вены, его первым органом-мишенью служит печень, ключевой орган управления процессом утилизации глюкозы при ее нагрузке (см. табл. 15-2).

Доступные препараты инсулина подразделяют на коротко, промежуточно и длительно действующие; каждый из них пригоден к использованию в дозе 100 ЕД/мл; более высокие дозы используют при лечении больных с большой резистентностью к инсулину. Соответствующие разведения его могут быть приготовлены для самых маленьких детей. В настоящее время достигнут высокий уровень очистки инсулинов, менее подверженных воздействию таких панкреатических гормонов, как проинсулин, глюкагон, панкреатический полипептид и в некоторой степени соматостатин. Антитела к ним и другие контаминанты были выявлены в сыворотке больных диабетом после проведенной инсулинотерапии. Не ясно, однако, облегчают ли новые сверхочищенные инсулины метаболический контроль, и все-таки вероятно, что они становятся причиной нечастых местных и системных аллергических реакций, включая липоатрофию и липогипертрофию. Наиболее доступные виды инсулина вырабатываются из поджелудочных желез коров и свиней и выпускаются либо по отдельности, либо в виде смеси двух инсулинов. Человеческий инсулин, синтезированный в бактериях посредством рекомбинантной технологии ДНК, уже прошел испытания и в будущем станет доступным.

Налажено также производство человеческого инсулина методом химической модификации инсулина свиней. Человеческий инсулин менее аллергенен и не способен вызывать выработку антител, однако накоплены данные первых испытаний этих препаратов, не подтвердившие их существенных преимуществ перед очищенным инсулином свиней.

Поскольку инсулины вводят в основном подкожно, а не в во-

ротную вену, их коэффициент абсорбции варьирует, и поскольку их дозу определяют эмпирически, она по точности уступает количеству секретируемого гормона. Таким образом, должно быть ясно, что при однократном введении препарата промежуточной продолжительности действия не может быть продублирована схема секреции инсулина в норме, а периоды избыточного его уровня в плазме, которые могут провоцировать гипогликемию, и его дефицита, приводящие к гипергликемии, практически неизбежны. Даже при введении обычного быстродействующего инсулина до приема пищи не достигается полной нормализации уровня глюкозы в крови, хотя и налицо степень контроля. Таким образом, режим введения инсулина, предписанный ребенку, больному диабетом, должен представлять собой компромисс для достижения уровня метаболизма, насколько это позволяет нормальный рост и развитие; при этом следует предупреждать частые гипогликемические реакции и последствия некорригированной гипергликемии.

В самом начале заболевания или после коррекции кетоацидоза общая ежедневная доза инсулина составляет примерно 0,5—1,0 ЕД/кг. При лечении детей длительнодействующие инсулины используют редко. Чаще их лечат одним из инсулинов промежуточной продолжительности действия, но из-за замедленного наступления эффекта к нему добавляют обычно быстродействующий. При режиме лечения, заключающемся в однократном введении суточной дозы ежедневно, примерно $\frac{2}{3}$ от общей дозы составляет инсулин промежуточного действия (инсулин-ленте и др.) и $\frac{1}{3}$ — обычный инсулин, его вводят за 30 мин до завтрака. Два инсулина необходимо набирать в шприц таким образом, чтобы остаточный инсулин в «мертвой зоне» был того же типа. Таким образом, для определения терапевтической дозы обеспечивают стабильное состояние больному. В настоящее время доступны такие шприцы с иглами, в которых создаются минимальная «мертвая зона» и легкая для чтения калибровка. Емкость шприца может быть рассчитана на 50 и 100 ЕД. В некоторых европейских странах выпускаются разбавленные инсулины.

С целью предупреждения гипогликемии ежедневно разовую дозу смеси промежуточного и быстродействующего препаратов первоначально рассчитывают, исходя из общей ежедневной дозы 0,5 ЕД/кг. В стационаре возможно поэтапно увеличивать или уменьшать ежедневно дозу на 10% до тех пор, пока не будет достигнут желаемый контроль. Начальный период нормализации метаболического равновесия характеризуется восполнением жизненных запасов гликогена, белка и жиров, уровень которых снизился при заболевании. Таким образом, в течение первых дней потребность в инсулине может оказаться даже большей, чем 1 ЕД/(кг·сут). Дозу его изменяют в соответствии с уровнем глюкозы в крови и/или ее экскрецией. Если гипергликемия и глюкозурия наиболее выражены до полудня, дозу быстродействующего инсулина увеличивают на 10—15%, если же пик гипергликемии

наступает рано вечером, на 10—15% увеличивают дозу промежуточнодействующего инсулина. На 10% снижают дозу быстродействующего инсулина при пике гипогликемических реакций в поздние утренние часы (ближе к полудню) и промежуточнодействующего при пике этой реакции в полуденные часы или вечером. В предвидении увеличенной физической нагрузки дома к моменту выписки больного из стационара ежедневная доза инсулина должна быть меньше на 10%.

Несмотря на то что многим детям бывает достаточно однократная ежедневная инъекция инсулина, у некоторых более эффективный контроль достигается, если его вводят дважды. При стойкой никтурии, ассоциируемой с гипергликемией после голодания, и утренней глюкозурии в качестве реакции на однократную ежедневную инъекцию инсулина рекомендуется рассмотреть вопрос о разделении общей ежедневной дозы на две, при этом $\frac{2}{3}$ ее следует вводить перед завтраком и $\frac{1}{3}$ — перед вечерним приемом пищи. Для каждой инъекции в шприц набирают как промежуточный, так и быстродействующий инсулин в пропорциях от 2:1 до 3:1. Например, при общей ежедневной дозе 1 ЕД/кг для ребенка с массой тела 30 кг перед завтраком ему следует ввести 14 ЕД инсулина-ленте с 6 ЕД обычного инсулина, а перед вечерним приемом пищи 6 ЕД инсулина-ленте и 4 ЕД обычного. Как и при однократном ежедневном его введении увеличивать или уменьшать дозу на 10% необходимо с целью уменьшения гипогликемических и гипергликемических реакций.

Введение препарата в двух инъекциях особенно рекомендуется, если основной прием пищи приходится на вечерние часы. В этом случае достигается более легкий метаболический контроль с меньшими гипогликемическими реакциями и более контролируемой гипергликемией (см. раздел о контроле за питанием); подобная методика наиболее эффективна в отношении новорожденных, детей в возрасте до 5 лет, для которых прием пищи и физическая активность часто непредсказуемы, и подростков, особенно в пубертатный период. После разъяснения преимуществ этого режима больному и родителям их реакция была положительной. При отсутствии их согласия мы стараемся избежать нажима, особенно на подростков, у которых двукратное введение инсулина может и не сопровождаться более качественным метаболическим контролем. Во всех случаях врач должен определить варианты лечения, наиболее оптимальные для того или другого больного. Детям, настаивающим на однократной инъекции, мы вводим суточную дозу инсулина в соответствии с бережно сохраняемыми результатами анализов на сахар крови и/или мочи до тех пор, пока не будет выработан наиболее оптимальный метаболический контроль. Мы надеемся, что таким путем сохраняется доверие в цепи больной — семья — врач.

Необходимо, чтобы техника введения была освоена родителями и больным при условии, что он готов к этому. Вводить препарат следует при положении иглы шприца вертикально к по-

верхности участка кожи, последовательно чередуя места инъекций на руках, бедрах, ягодицах и брюшной стенке, что способствует обеспечению адекватной абсорбции инсулина, предупреждает фиброзирование ткани и сводит к минимуму изменения жирового обмена; липотрофия и липогипертрофия в настоящее время очень редки. Если ребенок не доволен тем, что препараты инъектируют в брюшную стенку, следует отказаться от этого места введения. В зависимости от физической и психологической зрелости детям в возрасте 10—12 лет рекомендуют самостоятельно вводить инсулин и анализировать свои ощущения при этом. Самоконтроль, ответственный к нему подход составляют звенья одного процесса, в котором должны участвовать как родители, так и дети. Как только ребенок осознал свою ответственность, родители должны ограничить свое стремление к чрезмерной опеке. Об основных моментах в отношении регулирования доз инсулина уже упоминалось, а дозирование его при активной деятельности, инфекциях и «ломком» диабете освещены в следующем разделе. Необходимо отметить, что физическая активность подростков обычно связана с увеличением потребности в инсулине, которые могут уменьшаться после достижения половой зрелости.

Повышенная чувствительность к инсулину у детей встречается редко. Местная реакция характеризуется эритемой или крапивницей, зудом, жжением, болезненностью в течение нескольких часов после инъекции. Обычно эти реакции исчезают через несколько дней, при необходимости можно назначить антигистаминные препараты. Выраженная крапивница или отеки крайне редки и могут спонтанно рассасываться, однако в этих случаях рекомендуется изменить вид инсулина, например смесь из коровьего и свиного инсулина заменить только свиным. Десенсибилизация может быть необходимой так же, как и курс лечения кортикостероидами в течение 1—2 нед. Очень редко развивается резистентность к инсулину, связанная с выработкой локального тканевого фермента, разрушающего введенный инсулин. В некоторых случаях при этом помогает добавление в инсулиновый раствор протеазно-ферментного ингибитора, в других — длительное внутривенное введение инсулина и лечение в условиях специализированного отделения стационара.

По истечении нескольких месяцев лечения инсулином почти у всех больных образуются антитела к нему. В большинстве случаев они не мешают метаболическому процессу, хотя могут его дестабилизировать, создавая резерв инсулина, высвобождение которого может начаться совершенно неожиданно. Весьма редки случаи развития у детей с антителами истинной резистентности к инсулину, при которой им требуется вводить более 2 ЕД/(кг·ч) препарата. Проблема эта обычно разрешается при замене свиного или коровьего инсулина, в некоторых случаях может потребоваться курс лечения кортикостероидами или десенсибилизирующими средствами. Антитела, обуславливающие аллергическую

реакцию, в основном относятся к IgE; за развитие резистентности к инсулину могут быть ответственны и IgA и IgM.

Контроль за питанием. Поскольку под термином «диета» обычно подразумевают ограничение в пище и отказ от нее, что служит источником беспокойства и недовольства родителей и больного, мы обычно стараемся избежать его и используем такие термины, как «требования к питанию» и «составление рациона». Фактически отсутствуют специфические требования к режиму питания ребенка, больного диабетом, отличающиеся от необходимых для обеспечения оптимального роста и развития. Однако принимая во внимание тот факт, что секреция инсулина в ответ на прием пищи ничтожна у больного диабетом, а дозу инсулина рассчитывают исходя из количества потребляемых калорий, режиму питания при лечении этим гормоном должно уделяться самое пристальное внимание. Его составляют при учете возраста, пола, массы тела, активности ребенка и его привычек и обычаев. Несмотря на общие черты в методе лечения, не следует забывать об индивидуальных особенностях детей. Расчет калоража основан на стандартных таблицах, в которых указаны масса тела и площадь его поверхности. В потребляемых продуктах должно содержаться 55% углеводов, 30% жиров и 15% белков; 70% углеводов должно быть получено за счет сложных углеводов, таких, как крахмал. Следует избегать приема сахарозы и высокоочищенных сахаров. Сложные углеводы проходят длительный процесс переваривания и абсорбции, поэтому уровень сахара в плазме повышается медленно, в то время как глюкоза в очищенных сахарах, включая газированные напитки, абсорбируется быстро и вызывает большие отклонения в метаболизме. В связи с этим газированные напитки не должны содержать сахар. В США был снят запрет на сахарин до подтверждения его токсических или тератогенных свойств. Несмотря на его возможное кумулятивное действие у детей, доступные данные не подтверждают связи между приемом небольших доз сахарина и раком мочевого пузыря. В пищу добавляют подслащающие добавки типа аспартама. Противопоказано употребление сорбита и ксилита, представляющих собой продукты полиольного происхождения и участвующих в некоторых процессах, связанных с осложнениями диабета.

Продукты, в которых содержатся большие количества растительных волокон, способствуют повышению контроля за балансом глюкозы у больных диабетом. Включение в диету 50 г/сут волоконной клетчатки из овощей, особенно бобовых культур, хлеба из муки грубого помола, отрубей и фруктов, у взрослых больных сопровождалось снижением уровня в крови не только глюкозы, но также общих и низкой плотности липопротеинов. Некоторое количество сахара, принимаемое одновременно с продуктами, обогащенными волокнами, теряет способность повышать уровень глюкозы в крови.

Разрабатывается концепция биологической эквивалентности,

или так называемого гликемического индекса, пищевых продуктов. По завершении исследований в этом направлении будут созданы перечни продуктов, благотворно влияющих на уровень в крови глюкозы и липидных компонентов.

В рационе больных диабетом соотношение полиненасыщенных и насыщенных жиров составляет примерно 1,2:1,0 в противоположность среднему уровню 0,3:1,0. Таким образом, уменьшена доля жиров животного происхождения за счет полиненасыщенных жиров растительного происхождения. Необходимое соотношение обеспечивается при замене в процессе приготовления пищи маргарина на масло, растительных масел на животные, а также при употреблении постного мяса говядины, телятины, цыплят, индейки и рыбы, уменьшении количества яичных желтков. Эти меры способствуют снижению в крови уровня холестерина, служащего предрасполагающим фактором к атеросклерозу. Общий ежедневный прием пищи должен распределяться в течение дня следующим образом: 20% на завтрак, 20% на второй завтрак, 30% на обед, по 10% на полдник и ужин. У старших детей эти 10% могут войти в состав обеденного рациона. Специальную литературу по диетологии необходимо популяризировать. Рекомендации по питанию часто основываются на принципе пищевых замен; в каждом списке приведены разнообразные продукты, основные источники углеводов, белков и жиров, которые могут взаимозаменяться или исключаться из рациона. Практически ограничений вводится мало, с тем чтобы каждый ребенок с помощью врача или диетолога мог выбрать диету по вкусу. Необходимо обращать особое внимание на регулярность приема пищи и прием углеводов. Периодически, например во время торжеств (дни рождения или другие праздники), разрешаются некоторые отклонения от норм с целью не вызвать протеста ребенка и его уловки съесть лакомый кусок тайком. Ребенку можно при этом разрешить съесть пирожное, пирожок и даже конфеты при условии, что в плане диеты предусматривается другое ограничение углеводов. Необходимо регулировать режим питания при активной деятельности (см. далее). Кроме того, следует сохранять динамичность в удовлетворении потребностей и желаний ребенка.

Ведение больного. Успех ежедневного ухода за ребенком в значительной степени зависит от компетентности как членов семьи, так и ребенка, соблюдения продолжающегося изо дня в день «диабетического режима». Их первоначальные умения, перешедшие в контролируемые навыки, смогут обеспечить уверенность в манипулировании дозами инсулина при отклонениях в диете, необычной физической активности и даже при некоторых случайных заблуждениях и невыясненных повторных гипогликемических реакциях и глюкозурии. В определенных пределах эта степень ответственности ставит больного в известную независимость от врача в выполнении простейших процедур. Подобного рода независимость приветствуется при условии, что она нахо-

дится под должным постоянным контролем со стороны лечащего врача.

Самоконтроль вполне рационален и делает необходимым режим, включающий в себя измерение уровня сахара в моче, иногда кетонов, стандартную регистрацию результатов и соответствующих данных об отклонениях в диете, о необычной физической активности, гипогликемических реакциях, присоединившихся болезнях, ежедневных дозах инсулина и др. Многие из записей в силу ряда причин ненадежны. Возможен самообман, когда, полагаясь на память, больной или члены его семьи записывают данные перед приходом врача с целью избежать выговора. Частая причина таких заблуждений состоит в нежелании определять состав мочи. И тем не менее, несмотря на эти помехи, записи оправдывают себя. В начальном периоде после выписки больного из стационара родители строго следуют предписаниям. Через несколько месяцев они становятся менее внимательными и могут составить надуманный отчет. Если врач не доверяет записям, ему придется, возможно, проводить собственную оценку результатов. Если наблюдения врача не подтверждаются записями родителей или ребенка, он должен занять такую позицию, чтобы между ними осталось чувство взаимного доверия. Подобного рода ситуации помогают определить, насколько профессионален врач в умении общаться с больными.

Ежедневные пробы на глюкозурию проводят трижды в день перед основными приемами пищи. Проводится это с целью определения действия вводимого инсулина в течение 3—4 ч после каждого приема пищи. Точность оценки увеличивается, если ребенок опорожняет мочевой пузырь за полчаса до забора мочи; первую порцию выливают. Если в моче в течение дня постоянно определяется 2% сахара или более, необходимо на 10% увеличить соответствующую дозу быстро- или промежуточнодействующего инсулина. И наоборот, если глюкоза отсутствует в моче в течение всего дня, дозу инсулина можно уменьшить на 10% при развитии гипогликемической реакции или если уровень глюкозы в крови, определяемый глюкозооксидазным методом составляет 600 мг/л или менее. При отсутствии симптоматической гипогликемии и низком уровне сахара в крови отсутствие глюкозурии не дает право на снижение дозы инсулина. Постоянная глюкозурия в определенные часы утром или днем служит показанием к увеличению утренних и/или вечерних доз инсулина, а иногда и к его замене. При необходимости более точного подбора дозы врач может потребовать сделать анализ мочи, взятой в определенное время в течение суток. Ее следует получать с 8 ч утра до 2 ч дня, с 2 ч дня до 8 ч вечера и с 8 ч вечера до 8 ч утра. Определение уровня глюкозы в каждой порции обеспечивает рациональное изменение соответствующих доз быстро- и промежуточнодействующих инсулинов.

Оперативный контроль за уровнем глюкозы в крови значительно облегчен благодаря доступности бумажных полосок, про-

питанных глюкозооксидазой. Это позволяет определить уровень глюкозы в капле крови путем сравнения окраски «тестовой» полоски с калиброванным эталонным образцом. Доступен также портативный прибор для автоматического и относительно безболезненного забора пробы капиллярной крови. Родители и больной ребенок должны быть обучены пользованию им и исследованию уровня сахара в крови 3—4 раза в день, т. е. перед тремя основными приемами пищи и перед сном. В условиях стационара целесообразно определять его и в период между 3 и 4 ч ночи, чтобы избежать ночной гипогликемии и феномена Somogyi (см. ниже).

В идеальном варианте уровень глюкозы в крови должен колебаться от 800 мг/л натощак до 1400 мг/л после еды. На практике, однако, диапазон колебаний от 600 до 2400 мг/л можно считать приемлемым. Если при повторных исследованиях ее уровень выходит за пределы и если нет видимой для этого причины (нарушение диеты, физическая нагрузка), следует изменить дозу инсулина. Например, при слишком высоком уровне глюкозы натощак вечернюю дозу препарата промежуточного действия необходимо увеличить на 10—15%. При выраженной гликемии в полуденные часы увеличивают утреннюю дозу быстрого действующего инсулина. Гипергликемия перед ужином служит показанием к увеличению утренней дозы инсулина промежуточного действия. Если гипергликемия констатирована непосредственно перед сном, то целесообразно увеличить на 10—15% вечернюю дозу инсулина быстрого действия. Аналогичным образом при уровне глюкозы ниже желаемого уменьшают дозы инсулина как быстрого, так и промежуточного действия.

Измерять уровень глюкозы в крови в течение дня следует и после выписки больного из стационара в течение максимально длительного периода. Однако на практике это далеко не так, поскольку очень небольшое число детей могут переносить четыре укола в палец ежедневно. В связи с этим через несколько недель в конце периода начальной стабилизации, когда установится режим питания и инсулинотерапии, можно разрешить проводить измерения в течение 2 дней в неделю, причем эти дни должны меняться, чтобы постепенно сложился полный недельный профиль уровней глюкозы. Определение ее в моче осуществляется в дни, когда не проводится анализ крови.

Внеочередные исследования крови осуществляются при развитии симптоматики гипогликемии или выявлении в нескольких ее пробах уровня сахара более 2%. У высокосознательных подростков метод самоконтроля за уровнем глюкозы в крови до еды и через 2 ч после нее в сочетании с несколькими ежедневными инъекциями инсулина, ориентированными на результаты контроля, позволяет поддерживать его близким к норме в течение продолжительного времени.

Измерение уровня гликолизированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови обеспечивает надежный долго-

временный контроль за заболеванием. Гликогемоглобин представляет собой фракцию гемоглобина, к которой без участия ферментов присоединяется сахар. Он образуется медленно, реакция зависит от уровня глюкозы в крови и продолжается необратимо в течение примерно 120 дней, т. е. в течение периода жизни эритроцитов. Чем выше уровень глюкозы и более продолжителен ее контакт с эритроцитами, тем больше фракция HbA_{1c} , выражаемая в процентном отношении к общему гемоглобину. Поскольку в крови в любое время присутствуют эритроциты разного возраста, в течение разного времени подвергавшиеся воздействию различных концентраций глюкозы, уровень HbA_{1c} отражает ее среднее количество за предшествующие 2—3 мес. На фракцию HbA_{1c} не влияет отдельный эпизод гипергликемии. В качестве показателя долговременного соответствия метаболического контроля и реакции больного на лечение инсулином измерение HbA_{1c} более эффективно, чем уровень глюкозы в крови и моче. Периодические измерения его могут помочь разрешить проблемы относительно степени метаболического контроля при развитии осложнений. Несмотря на то что его количество может варьировать в зависимости от используемого метода, у здоровых индивидов на эту фракцию приходится обычно менее 7%; у больных диабетом 6—9% ее свидетельствуют об адекватном метаболическом контроле, 9—12% — о приемлемом контроле, а более 12% — о неадекватном контроле.

Физические упражнения составляют необходимый компонент обеспечения процесса роста и развития. Нельзя запрещать заниматься ими ребенку, больному диабетом, в том числе спортивными играми, чтобы он не почувствовал себя изолированным или ущемленным. Можно привести многочисленные примеры успешного участия больных диабетом в национальных и международных соревнованиях. Занятия физкультурой способствуют регуляции уровня сахара в крови путем увеличения числа рецепторов для инсулина, однако чрезмерная физическая нагрузка может быть причиной кетоацидоза у больных с недостаточно отрегулированным режимом лечения. Основное осложнение при занятиях физическими упражнениями у больных диабетом — это гипогликемическая реакция во время них или спустя несколько часов. Главным фактором гипогликемии служит повышенная абсорбция инсулина из места его инъекций. Если физические упражнения приводят к гипогликемии, необходимо внести изменения в питание.

Перед началом энергичных упражнений можно использовать дополнительный углеводный заменитель: сахар в виде апельсинового сока, газированный напиток или конфеты во время нагрузки и после нее. На основе опыта каждый ребенок и его родители при участии врача должны разработать соответствующий режим для регулярных планируемых нагрузок, часто обуславливающих гипогликемию; в таких случаях предшествующая нагрузка дозы инсулина может быть снижена приблизительно на

10%. Интенсивная нагрузка, например бег на длинные дистанции, может потребовать уменьшения дозы инсулина на 50%.

Остаточная функция β -клетки (так называемый период медового месяца). После первоначальной стабилизации приблизительно у 75% детей с впервые выявленным диабетом необходимо постепенно снижать ежедневную дозу инсулина примерно с 1 ЕД/кг до 0,5 ЕД/кг или менее. Рецидивирующая гипогликемия служит показанием к снижению дозы инсулина. У небольшого числа детей в течение некоторого времени уровень глюкозы в крови может сохраняться в пределах нормы без введения инсулина. Эта полная ремиссия наблюдается менее чем у 5% больных, но даже у них тесты на толерантность к глюкозе демонстрируют ненарушенный обмен углеводов. Продолжительность фазы «медового месяца» различна по срокам; обычно несколько недель или месяцев, а иногда 1—2 года. Результаты последних исследований четко свидетельствуют о том, что в этот период ремиссии и практически у всех детей в первый год заболевания отмечается остаточное выделение инсулина, измеренного как С-пептид. Приблизительно у 20% С-пептид определяется даже через 5 лет. У дисциплинированных больных он выявляется в большем количестве, а необходимая доза инсулина находится в обратном соотношении с основной, или стимулированной, его реакцией С-пептида.

Не совсем ясно, почему выделение остаточного инсулина неадекватно для предупреждения прогрессирования диабета и развития кетоацидоза. Может быть, причиной служит секреция катехоламинов в стрессовой ситуации, в результате чего еще больше нарушается секреторная способность β -клеток. В любом случае фаза клинической ремиссии ограничена; за небольшим исключением инсулинзависимый диабет прогрессирует. Несмотря на расхождение мнений, наша методика состоит в том, чтобы продолжать инсулинотерапию до тех пор, пока ежедневная доза 0,1 ЕД/кг вызывает гипогликемию. После этого мы прекращаем лечение инсулином и периодически проверяем уровень сахара в крови и моче. Врач может вынести решение о полном прекращении лечения только в интересах больного. Он и члены его семьи не должны, однако, приходить к выводу, что болезнь «излечена», им следует разъяснить необходимость продолжать исследование мочи на уровень сахара.

Гипогликемические реакции (инсулиновый шок). Практически у всех детей, больных диабетом, в определенные периоды развиваются гипогликемические реакции. Они наступают внезапно или в течение нескольких минут в отличие от диабетического кетоацидоза, который может нарастать в течение нескольких часов и даже дней. К отличительным признакам относятся бледность кожных покровов и слизистых оболочек, усиленное потоотделение, озноб, тахикардия, обусловленные чрезмерным выделением катехоламинов. В результате снижения уровня сахара в спинномозговой жидкости могут появиться чувство голода, сон-

ливость, нарушения психики, припадки и кома. Перемены в настроении и личности на фоне некоторых объективных индивидуальных проявлений могут обеспечить более ранний диагноз. Описаны случаи, когда эти симптомы развиваются на фоне неожиданного снижения уровня сахара в крови до значений, не соответствующих критерию гипогликемии (менее 600 мг/л) у здоровых.

Гипогликемия у ребенка, больного диабетом, свидетельствует о чрезмерном количестве инсулина по отношению к калорийности пищи и расходу энергии. В числе причин могут быть фаза «медового месяца», преднамеренные или случайные ошибки в дозировании инсулина, неадекватный прием пищи и большая физическая активность на фоне сниженного калоража пищи.

Наиболее важными факторами в контроле за гипогликемией служат понимание больным и членами его семьи симптомов и признаков, а также умение избежать известных провоцирующих моментов. При остром приступе необходимо срочно съесть любой продукт, содержащий углеводы, или выпить апельсиновый сок или газированный напиток, содержащий сахар (эквивалентно 5—10 г сахара). Больной, его родители и учителя должны знать, как применять глюкагон; особенно помогает его внутримышечное введение в дозе 0,5 мг, если больной теряет сознание или у него начинается рвота. Если причиной становятся физические упражнения, больной с целью профилактики должен принять углеводную пищу. Основная задача лечения состоит в стремлении избежать сильных гипогликемических приступов, часто приводящих к эпилептическим припадкам. Кроме того, у многих больных диабетом отмечаются изменения на электроэнцефалограмме.

Феномены Somogyi и Dawn, неустойчивый диабет. Слабо выраженная гипогликемия, проявляющаяся усилением позднего ночного или утреннего потоотделения, ночными кошмарами, головными болями, быстро чередующимися в течение 4—6 ч с кетозом, гипергликемией, кетонурией, избыточной глюкозурией, дают возможность предполагать феномен Somogyi. Он был описан как «гипогликемия, порождающая гипергликемию», возможная причина его лежит в выделении контррегулирующих гормонов в ответ на гипогликемию в результате введения инсулина. Неустойчивая форма диабета на фоне ежедневного введения инсулина в дозе, превышающей 2 ЕД/кг, предполагает этот феномен; при этом необходимо сократить дозу инсулина. Термин «неустойчивый диабет» подразумевает следующее: количество сахара в крови подвержено чрезвычайным колебаниям несмотря на частое регулирование доз инсулина. Феномен Сомоги следует отличать от феномена Дауна, или феномена «рассвета», при котором уровень глюкозы в крови повышается в ранние утренние часы, чаще всего в 5—9 ч. Однако это не предшествует состоянию гипогликемии. Феномен «рассвета» может наблюдаться даже у больных, которым инсулин вводят длительно подкожно, если в

эти часы не увеличивают скорость его введения. Феномен отражает снижение эффекта биологически доступного инсулина, возможно, вследствие увеличения его клиренса или другого физиологического механизма, который еще требуется уточнить. Ясно, что повышение уровня кортизола при этом не имеет отношения к феномену «рассвета». Вместе с тем он, как и феномен Сомоги, служит наиболее частой причиной неустойчивости обменных процессов при сахарном диабете у детей. Для разграничения этих феноменов следует определять уровень глюкозы в крови в 3, 4 и 7 ч утра. Если в 3 и 4 ч он превышает 800 мг/л и еще более высок в 7 ч, то следует думать о феномене «рассвета». При этом может оказаться эффективным увеличение дозы инсулина промежуточного типа действия на 10—15%. Целесообразно также отложить вечернее введение его на 2—3 ч с тем, чтобы пик концентрации совпал с часами утренней гипергликемии. Напротив, если в 3 и 4 ч утра уровень глюкозы не превышает 600 мг/л, а в 7 ч развивается состояние гипергликемии, то налицо феномен Сомоги. В этом случае показано уменьшение вечерней дозы инсулина на 10—15%.

У других больных при неустойчивом диабете более качественная регуляция часто достигается переходом от однократного ежедневного введения инсулина к двукратному и/или заменой смеси коровьего и свиного инсулинов чисто свиным или коровьим. Это может разрешить проблему образования антител, связанных с инсулином. Следует обращать внимание на психологические проблемы, возникающие в семье или вне ее, что могут послужить основой для серьезных ошибок при приеме инсулина и/или пищи.

Психологические аспекты. Заболевание ребенка диабетом практически влияет на весь жизненный уклад семьи. Нередко у родителей появляются чувства смятения и вины. Аналогичны чувства детей в совокупности с отказом принять ситуацию, особенно в пубертатный период. Специфические нарушения личности для больных диабетом не характерны; та же ситуация наблюдается в семьях, в которых есть больные с другими хроническими заболеваниями.

У больных диабетом подобные чувства выражаются в несоблюдении режима питания и инсулинотерапии, а также в несогласии поддерживать самоконтроль. Намеренная передозировка инсулина, приводящая к гипогликемии, отказ от него, излишества в питании, приводящие к кетозу, возможно, потребуют психотерапии. В некоторых случаях больные стремятся покинуть нежелательное или непереносимое ими окружение и даже могут проявлять попытки к самоубийству. Частые приступы кетоацидоза или гипогликемии, требующие госпитализации больного, должны вызывать подозрения на их связь с эмоциональными конфликтами. Чрезмерная опека родителей лишь наносит вред ребенку. У него часто появляются чувства неполноценности и/или одиночества в результате ограничительных режимов и исследований мочи, введения инсулина и ограничения в диете.

Более того, нередко вызывает тревогу поступаемая информация о возможных осложнениях и меньшей продолжительности жизни при диабете I типа. К сожалению, слишком велика дезинформация относительно факторов риска диабета у близнецов, в поколении, при беременности у молодых женщин, больных диабетом. Да и объективная информация часто служит поводом для беспокойства.

Многих, но не всех проблем можно избежать при объективной информации и стремлении создать у больного ощущение полноправного члена общества. Учитывая значение этих проблем, во многих районах США были организованы дискуссионные группы детей, больных диабетом. Сверстники делились своими проблемами, у них исчезало чувство изолированности от общества.

Летние лагеря для детей, больных диабетом, представляют собой прекрасную возможность им быть вместе, учиться и находиться под постоянным контролем врача. Для медицинского персонала значительно облегчается работа по обучению патофизиологии диабета, дозированию инсулина, методике его введения, проведения питания, физических упражнений и коррекции гипогликемических состояний. Что касается больного ребенка, то его положение облегчается, если он видит вокруг себя многочисленных сверстников с аналогичными проблемами.

Врач, лечащий ребенка или подростка, больного диабетом, должен ясно представлять свою роль в качестве наставника и предвидеть возможные эмоциональные проблемы своего подопечного. При несоблюдении эмоционально лабильным больным медицинских рекомендаций его следует направить к врачу-психологу, которого часто включают в штат педиатрических центров, обеспечивающих контроль за состоянием детей, больных диабетом.

Лечение во время инфекций. Системные и местные инфекции у детей, больных диабетом, наблюдаются не чаще, чем у здоровых. При инфекционном заболевании или травме больному диабетом почти всегда вводят дополнительную дозу инсулина, особенно при утрате им двигательной активности. В таких ситуациях при избыточной глюкозурии рабочим правилом служит увеличение общей суточной дозы на 10—20% за счет быстродействующего инсулина перед каждым приемом пищи. Соответствующие изменения должны быть основаны на тщательном контроле за уровнем сахара в моче и крови.

При рвоте инсулин необходимо вводить примерно в количестве 50% от ежедневной дозы при строгом контроле за уровнем сахара в крови и моче и соответствующей коррекции доз. Если рвота сохраняется, а больной не переносит жидкостей, его необходимо госпитализировать для проведения внутривенного введения глюкозы, электролитов и инсулина.

Ведение больного во время операций. Следует предупредить развитие гипогликемии во время анестезии, сильную потерю жидкости и диабетический ацидоз. Обычно применяют перечислен-

ные далее режимы, но не переменным залогом успеха служит особое внимание и индивидуальный подход к каждому больному.

При согласии на операцию больной должен быть доставлен в больницу за 24 ч до нее; в течение этого времени обеспечиваются обычные режимы питания и инсулинотерапии. Для достижения более адекватной регуляции уровня сахара в крови при необходимости дополнительно можно ввести быстродействующий инсулин. В день операции утром вводят 5% раствор глюкозы в 0,45% солевом растворе и 20 ммоль/л хлорида калия; в самом начале в инфузат на каждые 4 г глюкозы добавляют 1 ЕД быстродействующего инсулина. Это соотношение должно обеспечивать сохранность жидкости при вероятных потерях ее во время операции. Объем вводимой жидкости должен быть рассчитан на поддержание водного баланса и компенсацию потерь, связанных с операцией. Уровень глюкозы в крови необходимо контролировать в определенных интервалы до операции, во время и после нее; он должен составлять примерно 1200—1500 мг/л, что может быть достигнуто варьированием соотношения введенной глюкозы и электролитов или добавляемого инсулина. Введение можно прекратить, как только больной сможет самостоятельно принимать пищу и жидкость. До восстановления обычного режима питания ему можно вводить обычный инсулин в дозе 0,25 ЕД/кг каждые 6 ч; ее можно изменять в зависимости от уровня глюкозы в крови или моче.

Если операция занимает немного времени, особенно эффективна следующая методика: утром в день операции подкожно вводят половину обычной дозы инсулина и начинают внутривенное вливание электролита и раствора глюкозы, как описано выше, однако инсулин в него не включают. Быстродействующий инсулин вводят подкожно в дозе 0,25 ЕД/кг, последующие дозы — каждые 6 ч в зависимости от уровня глюкозы в крови до тех пор, пока больной не вернется к обычному для него режиму питания.

При срочной операции внутривенно вводят 5—10% раствор глюкозы в 0,45% солевом растворе, 20 ммоль/л хлорида калия и на каждые 2—4 г глюкозы 1 ЕД инсулина. В крови следует поддерживать уровень глюкозы в пределах 1200—1500 мг/л. Перед операцией, если это возможно, прибегают к помощи описанных методов регидратации и восстановления нарушенного обмена.

При операциях с местной анестезией можно поддерживать обычные режимы питания и инсулинотерапии. При сильной рвоте потери обычно компенсируются внутривенным введением раствора глюкозы.

Нейрососудистые и другие осложнения. Становится очевидным, что увеличение продолжительности жизни ребенка, больного диабетом, в результате лечения инсулином связано с увеличением частоты осложнений, к которым относится вовлечение в процесс сосудов глаз (ретинопатия), почек (нефропатия), нервов (нейропатия), крупных кровеносных сосудов (атеросклероз) и

хрусталика (катаракта). Согласно последним статистическим данным, ретинопатия развивается у 45—60% больных инсулинзависимым диабетом в течение 20 лет и у 20% в течение 10 лет, помутнение хрусталика — менее чем у 5% больных в возрасте до 19 лет. Распространены также диабетические нефропатии. Они встречаются почти у 40% лиц, в течение 25 лет болеющих диабетом, который был диагностирован у них еще в период детства. Эти осложнения могут привести к летальному исходу почти 50% длительно болеющих.

В настоящее время единодушно признана связь между степенью контроля за гликемией и развитием осложнений. Однако остается неясным, определяется она пропорциональностью выраженности гипергликемии или же существует ряд узловых точек средних уровней глюкозы, при превышении которых частота и выраженность осложнений увеличиваются в экспоненциальной зависимости, или, напротив, осложнения становятся менее вероятными, если уровень глюкозы ниже этих значений. Известны, кроме того, некоторые биохимические механизмы, ответственные за развитие осложнений.

Например, процесс гликозилирования эритроцитного гемоглобина, прямо пропорциональный концентрации сахара в крови, происходит и в различных белках сыворотки и тканей, что доказывается утолщением базальной мембраны клубочков. Существуют данные о том, что активация полиольного механизма и нарушения миоинозитольного обмена приводят к катарактам и нейропатиям. У человека типичные изменения диабетонепропатического характера происходят в интактных почках в течение нескольких лет после их трансплантации больному диабетом. Напротив, начальные диабетические поражения исчезают в тех случаях, когда почки больного диабетом пересаживаются больному, не страдающему диабетом. В связи с этим возможно, что не генетические факторы, а «диабетическая» среда предрасполагает к этим изменениям в почках. У животных с экспериментальным диабетом наблюдается та же картина; поражения почек очень близки к наблюдаемым у больных диабетом. При лечении путем трансплантации островковой ткани эти изменения регрессируют.

Из осложнений у детей можно отметить карликовость, связанную с увеличенной за счет накопления гликогена печенью (синдром Мориака), остеопению, синдром ограниченной подвижности суставов, замедленный рост, задержку полового развития. Синдром Мориака, несомненно, обусловлен недостаточностью вводимого инсулина; в настоящее время он встречается довольно редко, так как производством освоен выпуск длительно действующих типов инсулина. Синдром ограниченной подвижности суставов часто ассоциируется с ранним развитием таких микрососудистых осложнений, как ретино- и нефропатия, иногда развивающиеся в возрасте до 18 лет. У одного из монозиготных близнецов, не страдающего диабетом, подобного рода осложнения не наблюдались при лечении инсулином его брата в течение 20 лет. И тем

не менее генетическая предрасположенность к сосудистым осложнениям при диабете играет определенную роль.

Несмотря на многочисленные эксперименты на животных, изучение диабета у человека, установление у него возможной связи между выраженностью гликемии и подобного рода осложнений остаются спорными, так как ни один из способов лечения не сопровождался эффектом в отношении регуляции метаболизма и создать адекватную контрольную группу не представляется возможным. И все же эта связь вероятна. Несмотря на развитие осложнений, продолжительность жизни до 40 лет и более от начала болезни — вполне реальная перспектива. Основная задача состоит в том, чтобы эти годы больного все реже омрачались осложнениями.

Отдаленные результаты. Сахарный диабет I типа относится к заболеваниям, повышающим уровень смертности. За период длительного наблюдения за 45 детьми, заболевшими в возрасте до 12 лет, 7 из них умерли через 10—25 лет от начала болезни; трое непосредственно от диабета, двое в результате самоубийства; трое пытались покончить жизнь самоубийством. Довольно часты осложнения со стороны органов зрения, почек и нервной системы. Кроме того, несмотря на то что дети, страдающие диабетом в конечном счете достигают того же роста, что и их здоровые сверстники, они могут заметно отставать в половом развитии, их окончательный рост ниже генетически обусловленного.

Недавно разработанные портативные автоматические приборы, которые могут быть запрограммированы с целью обеспечения постоянного введения инсулина и пульсирования дозы в зависимости от приема пищи, — одно из направлений решения проблемы длительного ведения больных.

У некоторых больных удается создать на многие годы близкие к норме уровни глюкозы в крови и нормализовать показатели других обменных процессов. Это может быть достигнуто только у наиболее сознательных больных, согласных на интенсивный самоконтроль за уровнем глюкозы, а также «подготовленных» к развитию инфекции в месте имплантации иглы при механическом повреждении прибора с неизбежными в этих случаях эпизодами гипер- или гипогликемии.

Нарушение толерантности к глюкозе и инсулиннезависимый диабет (тип II)

Термин «нарушенная толерантность к глюкозе» употребляется для характеристики больных, у которых уровень глюкозы в плазме превышает 1400 мг/л через 2 ч после начала стандартного перорального теста на толерантность к ней, но у которых отсутствуют симптомы диабета или гипергликемия натощак. При пробе с нагрузкой глюкозой может быть выявлена преходящая глюкозурия или гипергликемия, вызванные другими заболеваниями или лечением кортикостероидами. Обследовать необходимо и

лиц с подозрением на нарушение обмена глюкозы. Это относится и к детям, страдающим ожирением, с симптомами гипергликемии в послеобеденное время. Детям с проявлениями диабета, у которых уровень глюкозы в крови составляет 2000 мг/л и более, а некоторые их близкие родственники больны диабетом, пероральную пробу с глюкозой не проводят.

Термин «нарушенная толерантность к глюкозе» предполагает замену таких терминов, как «бессимптомный», «химический», «субклинический», «пограничный» или «латентный» диабет, для того чтобы избежать термина «сахарный диабет», который может влиять на образ жизни и выбор профессии. Кроме того, несмотря на то что нарушенная толерантность к глюкозе представляет собой промежуточный биохимический показатель между метаболизмом глюкозы в норме и при диабете, результаты исследований свидетельствуют о том, что у немногих детей (до 10%) с нарушенной толерантностью к ней развивается диабет. Существуют разногласия в отношении того, является ли степень интолерантности к глюкозе показателем вероятности развития болезни; есть данные о том, что у тех, у кого заболевание прогрессирует, реакция инсулина во время пробы нарушена в большей степени. У большинства детей с нарушенной толерантностью, особенно у тучных, реакция инсулина во время пробы выше, чем у детей контрольной группы. Это свидетельствует об их резистентности к действию инсулина в большей степени, чем о неспособности его секрети.

У здоровых детей реакция на глюкозу одинакова в любом возрасте, в то время как секреция инсулина во время пероральной пробы с глюкозой с возрастом увеличивается, поэтому для оценки этого показателя необходимо сравнение с возрастными критериями.

Пероральные пробы с нагрузкой должны проводиться согласно принятым в настоящее время критериям. Они включают в себя 3-дневную адекватно сбалансированную диету, 50% калорийности которой обеспечивается за счет углеводов; голодание с полуночи до момента проведения пробы; дозу глюкозы 1,75 г/кг, не превышающую 75 г. Пробы плазмы получают до приема глюкозы и соответственно через 1, 2, 3 ч после. О нарушении толерантности к ней можно судить, если ее уровень в плазме натощак составляет менее 1400 мг/л, а через 2 ч после пробы — более 1400 мг/л. Измерять уровень инсулина в сыворотке во время проведения теста не обязательно, однако этот показатель может помочь в прогнозировании.

Повторное проведение проб у детей с нарушенной толерантностью к глюкозе, но без явления гипергликемии натощак не рекомендуется. Результаты исследований свидетельствуют о том, что с возрастом нарушение толерантности к глюкозе может стабилизироваться или в некоторых случаях быть даже ниже нормальной инсулиновой реакции. Следовательно, помимо уменьшения массы тела, другие методы лечения тучным детям не показаны.

ны. Применение оральных препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови, должно ограничиваться исследовательскими задачами. При развитии симптоматики диабета и гипергликемии натощак у детей появятся признаки инсулиннезависимого диабета (тип II), ранее известного как диабет взрослых (см. табл. 15-1). Может возникнуть необходимость введения этим детям инсулина с целью контроля за возможной гипергликемией. Однако даже при отсутствии экзогенного инсулина в них никогда не развивается кетоацидоз.

15.2 ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПУТСТВУЮЩИЕ ДИАБЕТУ

Муковисцидоз. В связи с совершенствованием медицинского обслуживания дети с диагнозом муковисцидоза достигают зрелого возраста. Кроме первичной недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, у них с возрастом увеличивается ее эндокринная дисфункция, что проявляется непереносимостью глюкозы, и в конечном счете может развиться сахарный диабет. При гипергликемии сопутствующие нарушения обмена веществ обычно слабо выражены, и если появляется необходимость в лечении инсулином, то обычно бывает достаточно применение его в относительно низких дозах. Кетоацидоз не характерен, но может появиться при прогрессировании расстройства функции островковых клеток. Лечение инсулином подобно проводимому при диабете I типа, но на первой стадии можно ограничиться диетотерапией.

Аутоиммунные заболевания. Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото) у детей часто связан с диабетом I типа. Антитела к тиреоидину в сыворотке находят при инсулинзависимом диабете у каждого пятого больного, что в 2—20 раз чаще, чем в контрольной группе. Однако лишь у небольшой части больных гипотиреоз проявляется клинически. Время, проходящее между моментом диагностики диабета и тиреоидита, составляет в среднем 5 лет. У всех детей, больных диабетом, необходимо периодически пальпировать щитовидную железу. Если она плотная на ощупь и увеличена, следует исследовать сыворотку на антитела к ее ткани и измерить уровень тиреотропного гормона (ТТГ). Если он превышает 10 мк ЕД/л, то следует подумать о дисфункции железы, при которой требуется заместительное введение тиреоидных гормонов. Отставание ребенка в росте может быть обусловлено и недостаточностью тиреоидина и само по себе служит причиной для определения уровня тироксина и ТТГ.

При одновременном развитии диабета и заболевания щитовидной железы следует также предположить гипофункцию надпочечников. Предвестниками ее могут быть уменьшение потребности в инсулине, увеличивающаяся пигментация кожи и слизистой оболочки полости рта, увеличение потребности в соли, слабость, астения, гипотензия при перемене положения тела или даже надпочечниковый криз. Все это служит доказательством

первичной недостаточности надпочечников. Синдром крайне редко проявляется в первые 10 лет жизни, но может стать явным во 2-м десятилетии или позднее.

Циркулирующие антитела к париетальным клеткам и к внутреннему фактору в 2—3 раза чаще встречаются у больных диабетом I типа, чем в контрольной группе. Установлены тесные связи их с атрофическим гастритом и антител к внутреннему фактору с нарушением всасывания в кишечнике витамина В₁₂. Считают, что у детей с диабетом I типа возможна мегалобластная анемия, но она наблюдается крайне редко.

Синдром множественной эндокринной недостаточности характеризуется диабетом I типа, идиопатической атрофией слизистой оболочки кишечника с сопутствующим воспалением, нарушением всасывания в кишечнике, дефицитом IgA, циркулирующими антителами к различным эндокринным железам (щитовидной, надпочечниковым, поджелудочной, паращитовидной, половым). Кроме того, у не страдающих диабетом членов семьи больного ребенка чаще выявляют разнообразную патологию, например лейкодерму, болезнь Грейвса, множественный склероз, низкий уровень комплемента и антитела к тканям эндокринных желез. Диабет I типа может сам по себе рассматриваться как аутоиммунное заболевание.

Acanthosis nigricans с резистентностью к инсулину типа А. Синдром характеризуется дерматозом с преимущественной локализацией на шее и в подмышечных впадинах и разной степени нарушения толерантности к глюкозе вплоть до развития клинически явного диабета. Наблюдаются, кроме того, ускорение роста вплоть до развития гигантизма, гирсутизм и эндогенный гиперинсулинизм с выраженной резистентностью к экзогенному инсулину. Заболевают преимущественно девочки-подростки негроидного происхождения. Они обращаются к врачу по поводу нерегулярности менструации, у многих из них выявляются сопутствующее ожирение и лабораторные признаки, свидетельствующие о поликистозе яичников. Сниженная толерантность к углеводам, гиперинсулинемия и резистентность к экзогенному инсулину позволяют предположить врожденную недостаточность к нему рецепторов. При снижении массы тела толерантность к углеводам может нормализоваться. Экзогенный инсулин малоэффективен.

Генетически обусловленные синдромы. Известен ряд синдромов, связанных с инсулинзависимым сахарным диабетом или интолерантностью к углеводам. Они представлены широким спектром заболеваний: от обусловленных представленным старением клеток (синдромы Вернера и Коккейна) до ожирения в результате гиперинсулинизма с резистентностью к инсулину и интолерантностью к углеводам (синдром Прадера — Вилли). Некоторые из этих синдромов характеризуются первичным нарушением рецепторов инсулина или антителами к ним без нарушения

секреции гормона. Несмотря на то что эти синдромы крайне редки, они могут служить уникальными моделями для изучения множественных причин нарушения обмена углеводов при нарушенной секреции инсулина или его действия на клеточные рецепторы или в пострецепторной фазе.

Преходящий сахарный диабет новорожденных

Начало стойкого инсулинзависимого действия у детей в возрасте до 6 мес почти не встречается. Синдром преходящего сахарного диабета начинается с первых недель жизни и через несколько недель или месяцев наступает спонтанное выздоровление. Чаще он наблюдается у детей с малым весом по отношению к гестационному возрасту и характеризуется гипергликемией и выраженной глюкозурией. Они приводят к выраженному обезвоживанию, иногда обменному ацидозу и очень редко к слабовыраженной (или без нее) кетонемии и кетонурии. Реакция инсулина на глюкозу или толбутамид низкая или отсутствует, уровень его в плазме не отличается от нормы. После спонтанного выздоровления реакция инсулина на те же раздражители оживляется и нормализуется. Описаны случаи синдрома у родных братьев и сестер. Не встречается сообщений о развитии постоянного диабета у детей, у которых ранее отмечался синдром преходящего диабета. Его необходимо отличать от выраженной гипергликемии, которая может встречаться при обезвоживании, обусловленном гипертензией. Гипергликемия обычно встречается в более поздний неонатальный и постнеонатальный периоды. Регидратация быстро нормализует уровень сахара и потребность в инсулине минимальна. Лечение им при преходящем сахарном диабете обязательно.

После введения инсулина промежуточного типа действия в дозе 1—2 ЕД/(кг·сут) в два приема состояние ребенка резко улучшается, у него ускоряется рост и увеличивается масса тела. Постепенно снизить дозу инсулина можно после того, как станет очевидной повторная гипогликемия или если возраст ребенка более 2 мес. Родители должны быть обнадежены преходящим характером болезни и благоприятным прогнозом.

15.3 НАПРАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования, проведенные в разных направлениях, пролили свет на этиологию диабета I типа, способствовали усовершенствованию методов лечения инсулином и сокращению развития осложнений в результате заболевания. Подтверждение того, что диабет I типа обусловлен аутоиммунной деструкцией β -клеток поджелудочной железы, способствовало началу поиска разнообразных методов лечения иммуносупрессорами при недавно выявленном диабете с целью сохранения остаточной продукции инсулина и предупреждения прогрессирующей деструкции остров-

жковых клеток. Предварительные результаты обнадеживающи. В настоящее время стала возможной пересадка поджелудочной железы, однако адекватно она приживается лишь у однойяйцевого близнеца. Кроме того, возникла проблема патогенного воздействия высвобождающихся из пересаженной железы ферментов. Пересадка островков поджелудочной железы устраняет эту проблему.

Большое будущее имеет разработка портативных автоматических систем для введения инсулина более физиологическим способом. Установки, осуществляющие его под контролем компьютера в зависимости от уровня глюкозы в крови (закрытый цикл), пока громоздки для длительного использования. Успех следует ожидать при имплантации датчиков, чувствительных к глюкозе. Портативные устройства, обеспечивающие запрограммированное поступление под кожу инсулина в двух режимах, постоянный основной и увеличенный после приема пищи (открытый цикл), могут быть приспособлены для индивидуального использования в некоторых случаях даже в течение нескольких лет. Глюкоза в крови, жиры в сыворотке и соответствующие гормоны поддерживаются при этом на уровне нормы.

Человеческий инсулин может синтезироваться по технологии с использованием рекомбинантной ОНК или химической трансформации с использованием инсулина свиньи. Ингибиторы определенных ферментов, участвующие в развитии осложнений диабета, также изучаются в клинических экспериментах. Полученные данные оправдывают оптимизм в отношении решения проблем сахарного диабета.

М. А. Сперлинг (M. A. Sperling)

Список литературы

Эпидемиология, этиология, патофизиология и классификация

- Cahill G. F., McDevitt H. O.* Insulin dependent diabetes mellitus: The initial lesion. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 1454.
- Dobersen M. J., Scharff J. E., Ginsberg-Fellner F. et al.* Cytotoxic autoantibodies to beta cells in the serum of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 1493.
- Fajans S. S., Cloutier M. C., Crowther R. L.* Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. — *Diabetes*, 1978, 27, 1112.
- Fleegler F. M., Rogers K. D., Drash A. L. et al.* Age, sex, and season of onset of juvenile diabetes in different geographic areas. — *Pediatrics*, 1979, 63, 374.
- Gambe D. R.* An epidemiological study of childhood diabetes affecting two or more siblings. — *Diabetologia*, 1980, 19, 341.
- Karam J. H., Lewitt P. E., Young C. W. et al.* Insulinopenic diabetes after rodenticide (Vacor) ingestion: A unique model of acquired diabetes in man. — *Diabetes*, 1980, 29, 971.
- LaPorte R. E., Fishbein H. A., Drash A. L. et al.* The incidence of insulin dependent diabetes mellitus in Allegheny County, Pennsylvania (1965—1976). — *Diabetes*, 1981, 30, 279.

- Lebouitz H. E.* Etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1984, 31, 521.
- National Diabetes Data Group* Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. — *Diabetes*, 1979, 28, 1039.
- Neufeld M., MacLaren N. K., Riley N. F.* et al. Islet cell and other organ-specific antibodies in US Caucasians and blacks with insulin-dependent diabetes mellitus. — *Diabetes*, 1980, 29, 589.
- Rabinowe S. L., Eisenbarth G. S.* Type I diabetes mellitus: A chronic autoimmune disease? — *Pediatr. Clin. North. Amer.*, 1984, 31, 531.
- Rayfield E. J., Seto Y.* Viruses and the pathogenesis of diabetes mellitus. — *Diabetes*, 1978, 28, 1126.
- Rosenbloom A. L., Kohrman A., Sperling M.* Classification and diagnosis of diabetes mellitus in children and adolescents. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 320.
- Srikanta S., Ganda O. P., Jackson R. A.* et al. Type I diabetes mellitus in monozygotic twins: Chronic progressive beta cell dysfunction. — *Ann. Intern. Med.*, 1983, 99, 320.
- Yoon J. W., Austin M., Onodera T.* et al. Virus-induced diabetes mellitus: Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 1173.

Генетика

- Barbosa J., Rich S., Dunsworth T.* et al. Linkage disequilibrium between insulin-dependent diabetes and the Kidd blood group Jk^b allele. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 55, 193.
- Chern M. M., Anderson V. E., Barbosa J.* Empirical risk for insulin-dependent diabetes (IDD) in sibs. Further definition of genetic heterogeneity. — *Diabetes*, 1982, 31, 1115.
- Cudworth A. G., Gorsuch A. N., Wolf E.* et al. A new look at HLA genetics with particular reference to type I diabetes. — *Lancet*, 1979, 2, 389.
- Gorsuch A. N., Spencer K. M., Lister J.* et al. Can future type I diabetes be predicted? A study in families of affected children. — *Diabetes*, 1982, 31, 862.
- Permutt M. A., Chirgwin J., Rotwein P.* et al. Insulin gene structure and function: A review of studies using recombinant DNA methodology. — *Diabetes Care*, 1984, 7, 386.
- Raum D., Stein R., Alper C. A.* et al. Genetic marker for insulin-dependent diabetes mellitus. — *Lancet*, 1979, 1, 1208.
- Rotter J. L., Hodge S. E.* Racial differences in juvenile-type diabetes are consistent with more than one mode of inheritance. — *Diabetes*, 1980, 29, 115.
- Warram J. H., Krolewski A. S., Gottlieb M. S.* et al. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 149.

Диабетический кетоацидоз

- Adroge H. J., Wilson H., Boyd A. E. III* et al. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307, 1603.
- Duck S. C., Weldon V. V., Pagliara A. S.* et al. Cerebral edema complicating therapy for ketoacidosis. — *Diabetes*, 1976, 25, 111.
- Foster D. W., McGarry J. D.* The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 159.
- Heber D., Molitch M., Sperling M. A.* Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis: Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. — *Arch. Intern. Med.*, 1977, 137, 1377.
- Kaye R.* Diabetic ketoacidosis—the bicarbonate controversy. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 156.
- Keller U., Berger W.* Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. — *Diabetes*, 1980, 29, 87.

- Krane E. J., Rockoff M. A., Wallman J. K.* et al. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 1147.
- Rubin H. M., Kramer R., Drash A.* Hyperosmolality complicating diabetes mellitus in childhood. — *J. Pediatr.*, 1969, 74, 177.
- Schade D. S., Eaton R. P.* The temporal relationship between endogenously secreted stress hormones and metabolic decompensation in diabetic man. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 50, 131.
- Sperling M. A.* Diabetic ketoacidosis. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1984, 31, 591.
- Waldbaum W., Kleinberger G., Korn A.* et al. Severe hyperglycemia: Effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. — *Diabetes*, 1979, 28, 577.
- Winegrad A. I., Kern E. F. O., Simmons D. A.* Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 1184.

Ведение детей, больных диабетом I типа

- Arky R. A.* Nutritional therapy for the child and adolescent with type I diabetes mellitus. — *Ped. Clin. North. Am.*, 1984, 31, 711.
- Bolli G. B., Gerich J. E.* The "dawn phenomenon" — a common occurrence in both non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, 746.
- Bolli G. B., Gottesman I. S., Campbell P. J.* et al. Glucose counterregulation and waning of insulin in the Somogyi phenomenon (posthypoglycemic hyperglycemia). — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 1214.
- Cerreto M. C., Travis L. B.* Implications of psychological and family factors in the treatment of diabetes. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1984, 31, 689.
- Gale E. A. M., Kurtz A. B., Tattersall R. B.* In search of the Somogyi effect. — *Lancet*, 1980, 2, 279.
- Goldstein D. E., Walker B., Rawlings S. S.* et al. Hemoglobin A_{1c} levels in children and adolescents with diabetes mellitus. — *Diabetes Care*, 1980, 3, 503.
- Langdon D. R., James F. D., Sperling M. A.* Comparison of single and split-dose insulin regimens with 24-hour monitoring. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 854.
- Rosenbloom A. L., Giordano B. P.* Chronic overtreatment with insulin in children and adolescents. — *Am. J. Dis. Childs.*, 1977, 131, 881.
- Ross J. M.* Allergy to insulin. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1984, 31, 675.
- Sonksen P. H., Judd S. L., Lowy D.* Home-monitoring of blood-glucose: Method for improving diabetic control. — *Lancet*, 1978, 1, 729.
- Sperling M. A.* Insulin biosynthesis and C-peptide. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 1119.
- Stein R., Goldberg N., Kalman F.* et al. Exercise and the patient with type I diabetes mellitus. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1984, 31, 665.
- Tamborlane W. V., Press C. M.* Insulin infusion pump treatment of type I diabetes. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1984, 31, 721.
- Witters L. A., Ohman J. L., Weir G. C.* et al. Insulin antibodies in the pathogenesis of insulin allergy and resistance. — *Am. J. Med.*, 1977, 63, 703.

Длительное наблюдение за больными детьми, осложнения диабета

- Abouna G. M., Kremer G. D., Daddah S. K.* et al. Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non-diabetic recipients. — *Lancet*, 1983, 2, 1274.
- Beyer M. M.* Diabetic nephropathy. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1984, 31, 635.
- Diabetes Data: U. S. Department of Health, Education and Welfare. Publication No. 78:1468 (NIH), compiled 1977.*
- Gabbay K. H.* The sorbitol pathways and complications of diabetes. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 288, 831.
- Hostetter T. H.* Diabetic nephropathy. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 642.
- Kirschenbaum D. M.* Glycosylation of proteins: Its implications in diabetic control and complications. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1984, 31, 611.
- Kroc Collaborative Study Group: Blood glucose control and the evolution of dia-*

- betic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 365.
- MacGregor M.* Juvenile diabetics growing up. — *Lancet*, 1977, 1, 944.
- Mauer S. M., Barbosa J., Vernier R.* et al. Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 916.
- Pax-Guevara A. T., Hsu T. H., White P.* Juvenile diabetes after forty years. — *Diabetes*, 1976, 24, 559.
- Rosenbloom A. L.* Skeletal and joint manifestations of childhood diabetes. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1984, 31, 569.
- Skyler J. S.* Complications of diabetes mellitus: Relationship to metabolic dysfunction. — *Diabetes Care*, 1979, 2, 499.
- Steffes M. W., Sutherland D. E. R., Goetz F. C.* et al. Study of kidney and muscle biopsy specimens from identical twins discordant for type I diabetes mellitus. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 1282.
- Tamborlane W. V., Sherwin R. S.* Diabetes control and complications: New strategies and insights. — *J. Pediatr.*, 1983, 102, 805.
- Tattersall R. B., Pyke D. A.* Growth in diabetic children: Studies in identical twins. — *Lancet*, 1973, 2, 1105.
- Unger R. H.* Meticulous control of diabetes: Benefits, risks, and precautions. — *Diabetes*, 1982, 31, 479.
- White N. W., Waltman S. R., Krupin T.* et al. Reversal of neuropathic and gastrointestinal complications related to diabetes mellitus in adolescents with improved metabolic control. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 41.

Болезни и синдромы, связанные с диабетом

- Flier J. S., Kah C. R., Roth J.* Receptors, antireceptor antibodies and mechanisms of insulin resistance. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 413.
- Lippe B. M., Sperling M. A., Dooley R. R.* Pancreatic alpha and beta cell functions in cystic fibrosis. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 751.
- Maccuish A. C., Irvine W. J.* Autoimmunological aspects of diabetes mellitus. — *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, 4, 435.
- National Diabetes Data Group.* Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. — *Diabetes*, 1979, 28, 1039.

Преходящий сахарный диабет у новорожденных

- Blethen S. L., White N. H., Santiago J. V.* et al. Plasma somatomedins, endogenous insulin secretion, and growth in transient neonatal diabetes mellitus. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 52, 144.
- Pagliara A. S., Karl I. E., Kipnis D. B.* Transient neonatal diabetes: Delayed maturation of the pancreatic beta cell. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 97.
- Schiff D., Colle E., Stern L.* Metabolic and growth patterns in transient neonatal diabetes. — *N. Engl. J. Med.*, 1972, 287, 119.

Направление будущих исследований

- Assan R., Debray-Sachs M., Laborie C.* et al. Metabolic and immunological effects of cyclosporin in recently diagnosed type I diabetes. — *Lancet*, 1985, 1, 67.
- Mecklenburg R. S., Benson D. A., Benson J. W.* et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. — *JAMA*, 1984, 252, 3265.
- Santiago J. V., Clemens A. H., Clarke W. L.* et al. Closed-loop and open-loop devices for blood glucose control in normal and diabetic subjects. — *Diabetes*, 1978, 28, 71.
- Stiller C. R., Dupre J., Gent M.* et al. Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. — *Science*, 1984, 223, 1362.

- Sutherland D. E. R., Goetz F. C., Chin P. L. et al. Pancreas transplantation. — Pediatr. Clin. North Am., 1984, 31, 735.*
Tamborlane W. V., Press C. M. Insulin infusion pump treatment of type I diabetes. — Pediatr. Clin. North. Am., 1984, 31, 721.

15.4 ГИПОГЛИКЕМИЯ

Гипогликемия — это состояние, при котором снижен уровень глюкозы в крови, при этом особенно важен уровень циркулирующей глюкозы. В норме натощак уровень легко растворимой глюкозы тем ниже, чем младше ребенок. Гипогликемия наиболее характерна для новорожденных и встречается у четырех из 1000 здоровых новорожденных и у 16 из 1000 преждевременно рожденных. У женщины, страдающей диабетом, могут родиться дети с гипогликемией, выявляемой уже через 30 мин после рождения. У детей, родившихся от женщин, страдающих гипертонзией в период беременности, а также у детей с малой массой тела или у близнецов гипогликемия может наступить через 24—48 ч после рождения. В неонатальный период заболевание может протекать в легкой форме, бессимптомно и быстро проходить, но иногда встречаются случаи тяжело протекающего заболевания, трудно поддающегося воздействию общепринятых методов лечения.

Гипогликемию обычно констатируют в том случае, если уровень глюкозы в плазме ниже 350 мг/л у доношенных новорожденных и ниже 250 мг/л у преждевременно рожденных. Через 72 ч после рождения он обычно выше 450 мг/л. Гипогликемией можно считать состояние, при котором у ребенка первых месяцев жизни уровень глюкозы стойко бывает ниже 500 мг/л.

Диагностика и ведение больных с гипогликемией обсуждаются в соответствующем разделе.

Физиологический аспект. В организме глюкоза образуется непосредственно из пищевых продуктов после их всасывания в кишечнике, в результате превращения гексоз (галактоза, фруктоза), при гидролизе полисахаров (мальтоза, крахмал, гликоген) или при сочетании этих процессов (лактоза, сахароза). Глюкоза может образоваться из поступающих с молоком или эндогенных аминокислот, но не может синтезироваться из экзогенных или эндогенных жиров.

На рис. 15-1 представлен ее метаболизм. Несмотря на то что свободная глюкоза может пассивно проникать через клеточные мембраны, для проникновения ее в жировые и мышечные клетки необходим инсулин. Идентифицирован специфический мембранный белок, осуществляющий перенос глюкозы через мембрану клетки. Глюкоза поглощается клетками слизистой оболочки кишечника из его просвета, эпителиальными клетками почечных канальцев из их просвета или клетками паренхиматозных органов из крови. На этот процесс затрачивается энергия. Для фосфорилирования глюкозы требуется участие гексоили глюкокиназы. На клеточном уровне в разных направлениях

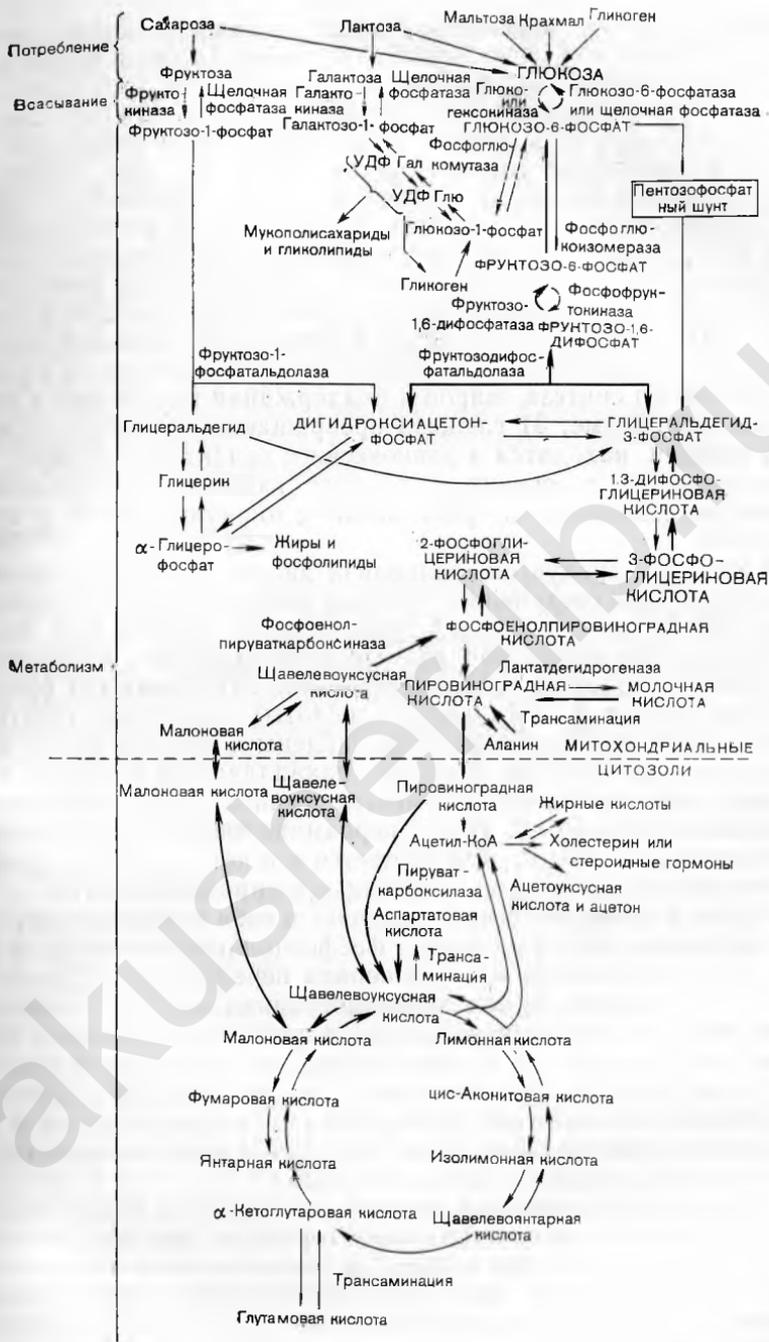


Рис. 15-1. Метаболизм глюкозы. Компоненты пути Эмбдена—Мейергофа обозначены прописными полужирными литерами, глюконеогенез обозначен жирными стрелками.

метаболизируется глюкозо-6-фосфат. В клетках печени, эпителии кишечника или почек последний может гидролизироваться до свободной глюкозы, диффундирующей во внеклеточное пространство. Основные пути ее метаболизма следующие: 1) путь Эмбдена — Мейергофа, т. е. анаэробного гликолиза, в результате которого 6-углеродная глюкоза распадается на две молекулы трикарбоновых кислот (молочной и пировиноградной) с высвобождением небольшого количества энергии; 2) пептозофосфатный путь, когда при участии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы образуется рибоза и другие сахара, которые могут включаться в цепь Эмбдена — Мейергофа на уровне глицеральдегид-3-фосфата. Восстановление NADP во время этого процесса крайне важно для различных окислительно-восстановительных процессов, например синтеза жиров и поддержания глутатиона в редуцированной форме; 3) глюкоза превращается в глюкозо-1-фосфат, которая находится в равновесии с галактозо-1-фосфат. Запасы глюкозы в основном в виде гликогена содержатся в печени и находятся в равновесии с циркулирующей в крови глюкозой.

Конечным продуктом гликолиза является пировиноградная кислота. После соединения с окисью углерода или окисления до ацетил-КоА она вступает в цикл Кребса. Ацетил-КоА может также использоваться при синтезе жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов и при образовании кетонных тел (ацетон, ацетоуксусная и β -оксимасляная кислоты). Ферменты, участвующие в цикле молочной кислоты, найдены в митохондриях, в которых энергия распада глюкозы накапливается в форме АТФ. В цикле лимонной кислоты многие аминокислоты находятся в равновесии с глюкозой. Путем переаминирования или окисления глутаминовая кислота превращается в α -кетоглутаровую, аспарагиновая — в лимонную, а аланин — в пировиноградную.

Процесс глюконеогенеза включает в себя реакцию превращения пировиноградной кислоты в фосфоенолпировиноградную (см. рис. 15-1), в процессе которой первая переносится из цитоплазмы в митохондрии. В них пировиноградная кислота превращается либо в щавелевоуксусную, либо в яблочную, которые могут вновь диффундировать в цитоплазму, где находятся в равновесии одна с другой. В цитоплазме щавелевоуксусная кислота под действием фосфоенолпируваткарбоксыназы превращается в фосфоенолпировиноградную. Этот фермент — один из лимитирующих скорость процесса глюконеогенеза.

Многие из ферментных систем, участвующих в метаболизме глюкозы, находятся под контролем гормонов. Инсулин повышает активность глюкокиназы в печени и гликогенсинтазы в мышцах и печени и подавляет действие ключевых ферментов глюконеогенеза в печени. В противоположность этому глюкагон и адреналин воздействуют на рецепторы мембран, стимулируя систему аденилатциклазы, продуцирующей 3,5-цАМФ, и давая начало ряду комплексных реакций, в частности процессам распада гли-

когена под воздействием фосфорилаз и синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза.

Ферментные пути и механизмы действия гормона роста, кортикотропина и глюкокортикоидов, т. е. гормонов, вызывающих при длительном применении гипергликемию, остаются неясными. Глюкокортикоиды способствуют глюконеогенезу при участии аминокислот. Взаимодействие гормонального и нейрогенного контроля за ферментативными процессами и доступность субстратов печени представляют собой необходимый компонент совершенствования контроля за гомеостазом глюкозы. Уровень глюкозы в крови зависит от ее образования в желудочно-кишечном тракте и печени и количества, необходимого для нервных тканей и элементов крови. Снижение уровня глюкозы в крови может быть обусловлено уменьшением ее образования в печени, увеличением потребности периферических тканей или сочетанием того и другого фактора.

Причины гипогликемии

К гипогликемии может привести нарушение контроля за метаболизмом глюкозы со стороны ЦНС. К ее причинам относятся врожденные нарушения метаболизма глюкозы, изменения эндокринного баланса в результате лекарственной терапии или под воздействием токсинов. Рациональное лечение и прогноз зависят от причины заболевания, поэтому первостепенная задача состоит в установлении причины гипогликемии.

Классификация гипогликемий

I. Гиперинсулинизм

1. Опухоли островковых клеток
2. Аденоматоз β -клеток
3. Незидиобластоз
4. Гиперплазия β -клеток

Гипопитуитаризм

У ребенка родившегося от женщины, больной диабетом

У ребенка, у которого во внутриутробном периоде диагностирован эритробластоз

Синдром Беквита

Этиология неизвестна

5. Тератома, содержащая ткань поджелудочной железы
6. Функциональный дефект секреторной функции β -клеток

II. Недостаточность ферментов печени

1. Глюкозо-6-фосфатаза
2. Амило-1,6-глюкозидаза
3. Система фосфорилаз
4. Гликогенсинтетаза
5. Фруктозо-1-фосфатальдолаза
6. Фруктозо-1,6-дифосфатаза
7. Пируваткарбоксилаза
8. Дефицит фосфоенолпируваткарбокскиназы
9. Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза
10. Аномалии боковых цепей аминокислот
11. Дефицит биотинзависимой сложной карбоксилазы

III. Недостаточность эндокринных желез

1. Гипофиз

Дефицит только гормона роста

Дефицит только АКТГ

Пангипопитуитаризм с гипо- или гиперинсулинизмом

2. Надпочечники

Болезнь Аддисона

Врожденная гипоплазия

Врожденная гиперплазия

Семейный синдром недостаточности глюкокортикоидов

Ареактивность мозгового слоя

IV. Кетотическая гипогликемия

V. Воздействие лекарственных веществ и токсинов

1. Этиловый спирт

2. Салицилаты

3. Сульфомочевина

4. Анаприлин

5. Ямайская рвотная болезнь

VI. Разное

1. Болезни печени

Синдром Рея

Лейкоз

2. Мальабсорбция

3. Почечная гликозурия

4. Нарушение питания

Квашиоркор

Диета, обедненная фенилаланином

5. Опухоли, локализующиеся вне поджелудочной железы

6. Синдром дефицита карнитина

Гиперинсулинизм

При развитии гипогликемии у больных с ненарушенным гомеостазом снижается и уровень инсулина до неизмеряемого. Уровень его выше 100 мк ЕД/л при гипогликемии свидетельствует о патологии. У некоторых детей даже более низкие уровни инсулина могут не соответствовать степени гипогликемии и свидетельствуют об автономной секреции его. В настоящее время известно, что у большинства больных с состоянием, ранее называемым идиопатической гипогликемией детей младшего возраста, повышен уровень инсулина. Многие дети с гиперинсулинизмом проявляют заметную чувствительность к L-лейцину. При этом у них уровень глюкозы снижен до степени развития гипогликемии. У здоровых детей лейцин незначительно повышает уровень инсулина в крови и снижает уровень глюкозы приблизительно до 100 мг/л. Лейцин непосредственно стимулирует секреторную активность β -клеток. У больных с аденомой, гиперплазией островковых клеток или с несидиобластом обычно повышена реакция на лейцин. Многие дети с лейциночувствительной гипогликемией в прошлом, вероятно, чаще всего страдали незидиобластомом.

Аденома панкреатических островков. Функционирующая аденома β -клетки поджелудочной железы встречается редко. В большинстве случаев начало симптоматики относится к возрасту после 4 лет, приблизительно у $1/3$ больных гипогликемия

проявляется в неонатальном периоде. Симптомы могут быть выраженными и постоянными или незначительными и перемежающимися. Аденомы чаще единичные, но могут быть множественными, сочетающимися с аденоматозом. В клетках аденомы идентифицируют в разных пропорциях четыре типа клеток, в том числе β (инсулин), α (глюкагон), Δ (соматостатин) и РР (полипептид поджелудочной железы). Уровень инсулина в плазме обычно непропорционально повышен по отношению к уровню глюкозы в крови и свидетельствует об автономной секреции его. У взрослых приблизительно 10% опухолей относятся к злокачественным, у детей этот процент меньше.

Незидиобластоз. Гиперинсулинизм встречается чаще в отсутствие аденомы островковых клеток. Полагают, что при соответствующей стимуляции первичной клетки берут начало клетки протока поджелудочной железы, ацинарные и островковые клетки (отсюда термин «незидиобластоз», означающий «строитель островка»). Предполагают, что незидиобластоз обусловлен отсутствием соответствующего контроля за ранним развитием эндокринной функции поджелудочной железы.

При гистологическом исследовании выявляют диффузную пролиферацию клеток островков и дезорганизацию всей ткани железы. Клетки различны по величине и происходят из эпителия протока поджелудочной железы. В процесс вовлекаются все четыре типа клеток. В железе встречаются единичные клетки или их небольшие скопления, они связаны с островками, число клеток в которых не изменено или увеличено. Установлено, что в общем эндокринная зона может увеличиться в 5 раз. Разные типы клеток могут быть идентифицированы при электронно-микроскопическом или иммунологическом исследовании. β -Клетки составляют половину всех клеток, другая половина состоит из α -, Δ - и РР-клеток. Незидиобластоз может рассматриваться как вариант нормального развития, а при гиперплазии клеток островков с гиперинсулинизмом можно говорить о незидиодисплазии.

Гипогликемия чаще бывает в первые недели жизни и протекает тяжело. Однако иногда при той же выраженности гипогликемии болезнь может протекать бессимптомно и вяло. Уровень инсулина может быть несколько увеличен; пролиферация β -клеток не усилена, уровень панкреатического инсулина также может быть в пределах нормы. Причиной гипогликемии может служить недостаток глюкагона и/или соматостатина в результате дисбаланса гормонов поджелудочной железы. Отличить это заболевание от аденомы островковых клеток практически невозможно без патоанатомического исследования железы.

Известны случаи заболевания незидиобластозом родных братьев и сестер в 6 семьях, что предполагает рецессивную форму его наследования. Это состояние связано с множественным эндокринным аденоматозом, наследуемым по аутосомно-доминантному типу.

Гиперинсулинизм, связанный с пангипопитуитаризмом. Этот вид гипогликемии обычно проявляется в первые дни жизни. Несмотря на дефицит гормона роста, АКТГ и ТТГ, уровень инсулина в сыворотке очень высок по отношению к уровню глюкозы. У некоторых больных гиперплазируются β -клетки. Причина гипопитуитаризма, по-видимому, лежит в гипоталамусе, а причина гиперинсулинизма не ясна. У новорожденных мальчиков с гипогликемией микропенис относится к важным клиническим признакам синдрома.

Дети, рожденные от женщин, больных диабетом. Гипогликемия возможна, но иногда она протекает бессимптомно.

Другие типы гипогликемии. У новорожденных, у которых во внутриутробном периоде была выявлена средняя или тяжелая форма эритробластоза, гипогликемия проявляется уровнем глюкозы в крови ниже 300 мг/л. При этом состоянии происходит гиперплазия островков поджелудочной железы, однако она не столь выражена, как при диабете матери; эозинофильный инфильтрат обычно отсутствует. В железе, крови и моче повышается уровень инсулина. Причина гиперплазии островков не известна. Такое состояние обычно преходяще, но сообщается о гипогликемии у двух детей в одной семье в возрасте 7 и 25 мес, вероятно, представляющей собой остаточное явление тяжелого эритробластоза плода.

Переливание больным детям цитратной крови, обогащенной декстрозой, через два часа может сопровождаться гипогликемической реакцией. Высокий уровень глюкозы в такой крови снижает явления гипогликемии, но вызывает увеличение секреции инсулина, что может привести к резкому снижению уровня глюкозы. Тщательный контроль за ее уровнем должен продолжаться и после переливания крови.

Гиперплазия островков поджелудочной железы наблюдается при синдроме Беквита.

Гипогликемия, вызванная изменением размеров и числа островков, наблюдается при синдроме Донохью. При этом происходят изменения и в рецепторах инсулина.

Тератомы, особенно медиастинальная и сакрококцигеальная, часто содержат панкреатическую ткань. Бессимптомная гипогликемия и повышение уровня инсулина были выявлены у 5-летнего мальчика с медиастинальной тератомой. Этот тип гипогликемии встречается чаще, чем считали до сих пор.

Большинство детей с гиперинсулинизмом не подвергаются оперативному лечению, поэтому нельзя определенно сказать, что у них всегда увеличено число β -клеток. Причиной гипогликемии, возможно, служит нарушение механизмов гомеостаза, приводящее к усилению ответных реакций островковых клеток. Возможно даже, что функциональный гиперинсулинизм является первопричиной увеличения числа β -клеток. Наиболее частая форма гиперинсулемической гипогликемии связана с лечением инсулинзависимого сахарного диабета (тип 1).

Дефицит ферментов печени

Гликогенозы (болезни накопления гликогена). Дефицит глюкозо-6-фосфатазы (тип Ia) или глюкозо-6-фосфаттрансферазы (тип Ib) приводит к тяжелой гипогликемии натощак и через 4—6 ч после еды. В печени — это наиболее важный ферментный комплекс, участвующий в высвобождении глюкозы в процессе гликогенолиза или глюконеогенеза. Его дефицит приводит к накоплению в печени гликогена и жира, что сопровождается гепатомегалией. Даже после короткого периода голодания раньше, чем высвобождается достаточное количество глюкозы, гликоген метаболизируется по пути Эмбдена — Мейергофа в пировиноградную или молочную кислоты (см. рис. 15-1). В результате гипогликемия сочетается с метаболическим ацидозом. У больных уровень глюкозы может быть ниже 100 мг/л, а молочной кислоты — выше 2000 мг/л.

Как правило, у больных детей не отмечается задержки умственного развития или склонности к конвульсиям даже при низких уровнях глюкозы. Считают, что нервная система ребенка на 50% обеспечивается энергией за счет лактата. При недостаточности ферментов, отщепляющих боковые цепи (амило-1,6-гликозидаза), гликоген распадается только на крупные блоки или звенья соответственно точкам разветвления.

Уменьшение выделения глюкозы из печени приводит к гипогликемии, которая в большинстве случаев компенсируется усилением глюконеогенеза. Для этого состояния характерны увеличение печени и задержка роста.

У детей с недостаточностью системы фосфорилаз увеличивается печень, отмечаются слабость мышц, задержка роста, гипогликемия; несколько увеличено количество гликогена в печени (10% при норме <5%) и мышцах (1,5% при норме <1%). Его уменьшение возможно после введения глюкагона, что может сопровождаться увеличением уровня глюкозы в крови. Эти и другие дефекты ферментных систем печени, обуславливающие гипогликемию, наследуются по аутосомно-рецессивному типу или в связи с X-хромосомой.

Крайне редко встречаются случаи дефицита гликогенсинтазы. При этом только небольшое количество гликогена может синтезироваться в печени. У детей с этим заболеванием после ночного сна возможна выраженная гипогликемия.

Наследственная непереносимость фруктозы. Повышение уровня фруктозы в крови (фруктоземия) после ее приема происходит в виде доброкачественной фруктоземии, известной как фруктозурия, обусловленной недостаточностью фруктокиназы, и наследственной непереносимости фруктозы, серьезного заболевания, представляющего собой одну из причин гипогликемии и сравнительно не сложного в плане коррекции гипогликемических состояний.

У больных детей выраженные симптомы отсутствуют до тех

пор, пока в диету не добавляют фруктозу или сахарозу. В противном случае появляются рвота, слабость, анорексия, сонливость во время приема пищи, чрезмерная потливость, бледность, вращение глаз, подергивания и конвульсии; возможны также желтуха и гепатоспленомегалия. В результате поражения почечных канальцев развиваются глюкозурия, аминокацидурия, протеинурия и ацидоз. Низкий уровень глюкозы в крови был замаскирован высоким уровнем фруктозы до тех пор, пока для выявления глюкозы не применили метод специфических ферментов (например, оксидазы). У нелеченого больного может наступить летальный исход. Появление чувства отвращения к фруктам и продуктам, содержащим фруктозу или сахарозу, и отказ от них могут привести к спонтанному улучшению состояния и способствовать выживанию в раннем детском возрасте еще до установления диагноза. Гепатомегалия сохраняется в течение многих лет, однако функция печени нормализуется.

Механизм гипогликемии при этом заболевании неизвестен. Можно предположить, что аккумуляция фруктозо-1-фосфата может ингибировать ферменты печени, высвобождающие глюкозу.

Дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы. Характерным признаком этой аномалии служат гипогликемия, ацидоз и гепатомегалия. Аналогичные проявления свойственны гликогену I типа (недостаточность глюкозо-6-фосфатазы). Гипогликемия после приема пищи может быть достаточно выраженной, особенно у новорожденных. Эпизодически могут развиваться одышка, учащение дыхания, гипотензия; прогрессирует гепатомегалия. В плазме увеличивается количество лактата, пирувата, свободных жирных кислот, кетонов, аланина и мочевой кислоты.

При использовании глюкагона наступает гипергликемическая реакция во время приема пищи, но не в состоянии натошак. Поскольку глюкогенолитический путь не поврежден, глюкоза, галактоза, мальтоза и лактоза могут быть утилизированы или откладываются в виде гликогена, а затем используются в обменных процессах. Однако при голодании и уменьшении запасов гликогена аланин, лактат, пируват и глицерол (источники глюконеогенеза) не могут превратиться в глюкозу. У больных при отсутствии ферментов пероральное введение фруктозы, глицерола или аланина вызывает выраженную гипогликемию. У больных с неполной ферментной недостаточностью реакция на них нормализуется после приема фолиевой кислоты.

Дефицит карбоксилазы пировиноградной кислоты. Выраженная гипогликемия с накоплением в организме молочной кислоты встречается у новорожденных с недостаточностью одного из двух ферментов карбоксилазы пировиноградной кислоты, обычно присутствующих в печени; гипогликемия средней степени отмечается при синдроме Ли (подострая некротическая энцефаломиелопатия).

Дефицит фосфоенолпируваткарбоксикиназы. Сообщается о

тяжело протекающей гипогликемии у новорожденных, связанной с отсутствием одного из основных ферментов глюконеогенеза — экстрамитохондриальной формы карбоксикиназы фосфоенолпировиноградной кислоты. Аналогично дефициту ферментов, участвующих в глюконеогенезе, это приводит к накоплению в организме молочной кислоты, увеличению размеров печени и ее жировой инфильтрации.

Галактоземия. Наряду с развитием гипогликемии снижается масса тела, появляются желтуха и признаки гепатоцеллюлярной дисфункции при проведении пробы с молоком. Отсутствие галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы приводит к токсическим эффектам, обусловленным аккумуляцией галактозо-1-фосфата или галактитола. Исключение галактозы из диеты предотвращает развитие умственной отсталости, катаракты, дисфункцию печени.

Нарушения обмена аминокислот с разветвленной структурой. Гипогликемия натошак при болезни мочи с запахом кленового сиропа, или пропионовой ацидемии, вероятно, относится к нарушениям в процессе глюконеогенеза. Множественная недостаточность карбоксилазы (недостаточность голокарбоксилазсинтетазы) также ассоциируется с вторичной гипогликемией, частично купируемой большими дозами биотина. Недостаточность оксиметилглутарил-КоА-лиазы у новорожденного также проявляется выраженной гипогликемией с органическим ацидозом.

Эндокринная недостаточность

К антагонистам инсулина относятся кортизол и гормон роста. Эти два гормона необходимы для сохранения гомеостаза глюкозы. Симптомы гипогликемии, особенно натошак, встречаются у 10—20% больных с недостаточностью гормона роста и при пангипопитуитаризме. Длительная и глубокая гипогликемия у новорожденного может быть признаком гипопитуитаризма. Она обуславливается неадекватным количеством эндогенных субстратов глюконеогенеза. Например, при неизменной ферментативной функции печени через 2—4 ч после еды уровень аминокислот снижается. При дефиците АКТГ и гормона роста необходимо заместительное введение этих веществ, чтобы нормализовать углеводный обмен. Кетотическая гипогликемия встречается при недостаточности АКТГ или гормона роста.

У детей с отставанием в динамике массы тела, а также при синдроме материнской депривации отмечались эпизодические судороги или кома в результате тяжелой гипогликемии. Их причиной может быть дефицит АКТГ или гормона роста или того и другого; но скорее всего недостаток этих гормонов лишь усиливает эффект уже существующего дефицита субстратов, необходимых для глюконеогенеза.

Гипогликемия натощак часто наблюдается при болезни Аддисона. Гипогликемия редка при врожденной гиперплазии надпочечников, но закономерна у детей с врожденной гипоплазией надпочечников и при наследственной глюкокортикоидной недостаточности. Важным диагностическим критерием при этом служит пигментация кожи. У некоторых детей причиной гипогликемии может служить ареактивность мозгового слоя надпочечников. Отсутствие повышения уровня норадреналина в ответ на гипогликемию сопутствует кетотической гипогликемии.

У новорожденных с недостаточностью глюкагона гипогликемия протекает тяжело. Его уровень не повышается после внутривенного введения аланина при неизменной секреции инсулина. У ребенка при этом выражена реакция на введение экзогенного глюкагона. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Гипогликемия при гипопитуитаризме обсуждается в соответствующем разделе.

Кетотическая гипогликемия

Наиболее распространена у детей кетотическая гипогликемия. Она составляет 50% от всех видов гипогликемий и обычно проявляется в возрасте 1½—5 лет с наступлением ремиссий в возрасте 9—10 лет. Мальчики заболевают в 2 раза чаще девочек, причем все заболевшие отличались низкой массой тела при рождении.

Клинические проявления. Заболевание характеризуется эпизодическими приступами, обычно в утренние часы с развитием кетонурии. Проявлением может служить рвота или отвращение к пище. С другой стороны, заболевшие дети могут выглядеть здоровыми, но отличаются малым ростом и низкой массой тела. При приступах гипогликемии им необходимо ввести глюкозу.

Данные лабораторных исследований. Между приступами результаты проб на толерантность к углеводам не отличаются от нормы. Гипогликемия может проявиться после голодания (18—24 ч), при приеме малокалорийной или очень жирной пищи, недостаточности углеводов в продуктах питания (кетотическая диета). Кетонурия при этом не служит специфическим признаком, так как у 20% здоровых детей после суточного голодания уровень глюкозы в крови ниже 400 мг/л. У детей с кетотической гипогликемией во время приступов уровень глюкозы в крови обычно не изменяется после введения глюкагона. В противоположность этому его введение после 24-часового голодания у 49 из 52 здоровых детей сопровождалось повышением уровня глюкозы более чем на 100 мг/л. Нарушение реакции на глюкагон отражает истощение запасов гликогена в печени. Однако это состояние наблюдается и у здоровых, но голодающих детей, поэтому не может служить диагностическим признаком. Между

приступами гипогликемии неизменная реакция на глюкагон отражает обычные процессы глюкогенолиза в печени.

Во время приступа гипогликемии или длительного периода голодания уровень инсулина ниже, чем он должен быть при регистрируемом уровне глюкозы. Уровень инсулина не изменяется после ночного голодания или проведения пробы в межприступный период.

Патогенез. Точный механизм кетотической гипогликемии не известен. Вероятно, она существует с момента рождения, но не проявляется до тех пор, пока под влиянием разнообразных причин не возникнет калорийная недостаточность. Некоторые исследователи считают, что в молодом возрасте потребность всех тканей, в том числе и нервных, в глюкозе более выражена. Физиологические наблюдения подтверждают гипотезу, согласно которой в процессе адаптации к голоду происходит постоянное окисление глюкозы и нарушается глюконеогенез вследствие дефицита его субстратов. У ребенка в этом случае уровень аланина в плазме может быть значительно ниже нормы как в обычных условиях, так и при голодании. После введения аланина при развитии гипергликемии нормализуется уровень глюкозы в крови, но не изменяется уровень пировиноградной или молочной кислоты. Причина гипоаланинемии у некоторых больных не известна. При недостаточности АКТГ или питуитрина его уровень также снижен. Это и не удивительно, так как кетотическая гипогликемия проявляется при этих заболеваниях. При ней возможно выделение с мочой большого количества кетоприводных разветвленных аминокислот.

Этот вид гипогликемии развивается и в том случае, если у ребенка во время приступа гипогликемии в плазме не повышается уровень адреналина. Обычно его экскреция с мочой и уровень в плазме во время приступа повышаются в 5—20 раз по сравнению с нормой. При кетотической гипогликемии уровень адреналина в моче и плазме невысок, если гипогликемия вызвана инсулином или кетогенной диетой. Не ясно, специфичен ли этот эффект для кетотической гипогликемии, первичен ли он или вторичен. У многих больных детей снижена также экскреция кортизола. Снижение реактивности мозгового слоя надпочечников не зависит от снижения реактивности коркового слоя, в результате чего можно предположить, что первичное нарушение может локализоваться в гипоталамусе или заключается в замедлении синтеза адреналина в надпочечниках.

Лекарственные препараты и токсины

У здоровых взрослых лиц после голодания в течение 2—3 дней прием алкоголя вызывает гипогликемическую реакцию, а у лиц со сниженными глюконеогеническими возможностями она появляется через 12 ч и даже ранее. Она не связана с увеличением секреции инсулина и не представляет собой ответной реак-

ции на введение глюкагона. Подавление глюконеогенеза и уменьшение выработки глюкозы в печени отражают вторичные изменения в окислительных процессах, связанные с метаболизмом этанола.

У детей повышена чувствительность к алкоголю, в результате чего у них в течение часа после приема коктейля могут наступить глубокие нарушения и даже гипогликемическая кома с летальным исходом. Согласно многочисленным сообщениям, у детей гипогликемическая реакция развивается после приема алкогольных напитков или смесей, содержащих спирт. В одном случае сообщается о гипогликемии у 6-месячного ребенка с повышением температуры тела после обтирания его спиртом. Обычно появляются судороги и может наступить смерть. Эта причина гипогликемии встречается значительно чаще, чем о ней известно. Быстро начатое внутривенное введение глюкозы сопровождается нормализацией состояния. Поскольку приступ не повторяется, нет необходимости в ее длительном введении.

Причиной гипогликемии может быть лечение салицилатами и их производными, например ацетаминофеном. Эффект не опосредован повышением продукции инсулина. Препарат взаимодействует с ферментами, участвующими в углеводном обмене в печени. Развитие сульфанилурии в последний триместр беременности может привести к выраженной гипогликемии у новорожденного в первые часы его жизни и даже летальному исходу. К этому может привести и лечение хлорпропамидом, ацетогексамидом, бутамидом. Сульфонилмочевина проникает через плаценту и вызывает увеличение секреции инсулина из островковых клеток у плода. В этих случаях требуется внутривенное введение глюкозы в течение 4 дней. Эффективно и замененное переливание крови.

Анаприлин, β -адренергический блокатор, вызывает гипогликемию у детей, не принимавших пищу перед операцией или аппетит у которых снижен во время болезни. В этих случаях тахикардия и потливость могут отсутствовать.

Для ямайской рвотной болезни, обусловленной приемом буш-чая, приготовленного из фруктов Аскее, растущих на о. Ямайка, характерны изнуряющая рвота, протрагация, сонливость, судороги, гипогликемия и кома; уровень глюкозы в крови становится ниже 100 мг/л. Уровень смертности довольно высок, смерть наступает через 24 ч. При этом выявляются заметные изменения в печени: уменьшение количества гликогена, жировая дегенерация клеток. Причиной заболевания служит растительный токсин гипоглицин А (аминокислота с химической структурой — α -аминометиленциклопропилпропионовая кислота). Гипоглицин А ингибирует дегидрогеназу КоА изовалериановой кислоты и способствует увеличению концентрации изовалериановой кислоты и ацидемии. Аккумуляция пентаноевых кислот объясняет тот факт, что некоторые больные не реагируют даже на внутривенное введение массивных доз глюкозы.

Другие причины гипогликемии

Функциональная гипогликемия. У подростков и взрослых клинические признаки гипогликемии появляются после приема пищи. Она проявляется потливостью, ощущением дрожи, повышенной возбудимостью, тремором, чувством утомления, головной болью и чувством голода. Симптомы могут быть воспроизведены при проведении пробы на толерантность к глюкозе, когда ее уровень в крови становится ниже 500 мг/л. Однако у многих лиц при этом симптомы гипогликемии отсутствуют и, напротив, явная клиническая картина ее может наблюдаться при более высоких уровнях сахара в крови. Это состояние недавно получило название идиопатического послеобеденного синдрома.

Недавно при проведении пробы на толерантность к глюкозе и изучении гормональных сдвигов у 19 человек, не страдавших диабетом, была выявлена четкая взаимообусловленность между повышением уровня адреналина в плазме и наименьшим уровнем глюкозы. Адренергические симптомы и признаки обусловлены избыточным высвобождением катехоламинов и развитием относительной нейрогликопении.

Более равномерное распределение суточного объема пищи, отказ от избыточного калоража за один ее прием представляются достаточными лечебными мероприятиями. Фармакотерапия для подавления катехоламиновой реакции не показана.

Повреждение печени. При повреждении печени может нарушаться углеводный обмен, что сопровождается гипогликемией. Она может быть обусловлена такими гепатотоксинами, как фосфор, четыреххлористый углерод, гидразин. Постепенная инфильтрация печени опухолевидными клетками, фиброзной, грануляционной или жировой тканями, а также острые и хронические гепатиты в терминальной стадии также могут стать причиной гипогликемии. Механизм этого не выяснен, но, вероятно, существенную роль играет уменьшение способности печени к накоплению гликогена, нарушение высвобождения глюкозы в кровь и уменьшение синтеза глюкозы из аминокислот.

Синдром Рея характеризуется энцефалопатией и жировым перерождением внутренних органов; у детей младшего возраста уровень глюкозы в крови составляет 250—300 мг/л. Уровень инсулина в сыворотке не изменяется, не повышается в ней и уровень глюкозы после введения глюкагона. Гипогликемия, по-видимому, развивается в результате уменьшения продукции в печени глюкозы. При этом состоянии необходимо ее введение, что, однако, мало меняет исход заболевания.

У больных лейкозом гипогликемия встречается редко. Причина ее не известна, но можно предположить, что в снижении уровня глюкозо-6-фосфатазы играет роль инфильтрация печени при лейкозе.

Нарушение всасывания глюкозы в кишечнике. В отличие от взрослых у детей, особенно первых лет жизни, уровень глюкозы

в крови может быть чрезвычайно низким, если в их питании отсутствуют углеводы в течение 24—48 ч. Однако голодание редко само по себе бывает причиной клинически выраженной гипогликемии, но на фоне других причин этот фактор может ускорить развитие болезни (например, снижение уровня глюкозы в результате нарушения всасывания в кишечнике при хронической диарее, колитах у детей младшего возраста, при отечной стадии нефротического синдрома). Специфические нарушения всасывания в кишечнике сахаров, таких, как глюкоза, галактоза, сахароза, изомальтоза и лактоза, характерны для диарей, но они не приводят к развитию выраженной гипогликемии. При гипотиреозе замедляется всасывание глюкозы, но в редких случаях развивается гипогликемическое состояние.

Почечная глюкозурия. Глюкозурия в результате нарушения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах сопровождается разнообразными клиническими состояниями. Она может наследоваться, сочетаться с глицинурией при синдроме Фанкони и у больных со свинцовой интоксикацией. В редких случаях она приводит к развитию гипогликемии.

Другие причины. Гипогликемия средней степени может осложнять квашиоркор в результате нарушения процесса глюконеогенеза. Она встречается при фенилкетонурии, когда излишнее ограничение потребления фенилаланина, вероятно, представляет собой основной фактор ее развития. Гипогликемию неоднократно отмечали при внепанкреатических опухолях, обычно крупных мезодермальных (саркома) в брюшной или грудной полости. В большинстве случаев сообщалось о взрослых больных, феноменальными были наблюдения за детьми с опухолью Вильмса и врожденной нейробластомой. Гипогликемия при опухолях, вероятно, не диагностируется, так как уровень глюкозы в крови натошак у детей при этом обычно не определяется. Механизм ее не известен.

В последние годы уменьшилось число случаев, когда этиологию гипогликемии установить не удается. Раскрываются новые причины ее. Установлено, что нарушение обмена глицерола лежит в основе развития гипогликемии и кетонурии у детей младшего возраста. Системная недостаточность карнитина также может проявляться выраженной гипогликемией. Уникальные проявления с сопутствующей гипогликемией свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований механизмов гомеостаза глюкозы.

Клинические проявления гипогликемии

Нет постоянной зависимости между уровнем глюкозы в крови и развитием или выраженностью гипогликемии у разных больных и даже у одного и того же больного в разное время. Для ее проявления очень важна скорость снижения уровня глюкозы. Даже при низком ее уровне клиническая картина у детей очень

разнообразна. У детей с многократными приступами гипергликемии или ее длительном течении, например при гликогенозе I типа (болезнь Гирке), симптоматика может отсутствовать.

Она обусловлена главным образом нарушением функций ЦНС. Нервная ткань обладает небольшим запасом углеводов и в отличие от других тканей не может использовать ни один другой сахар. В связи с этим необходимым условием для поддержания функции нервной системы в пределах нормы является обеспечение глюкозой. Однако нервная ткань ребенка при длительной гипогликемии в качестве источника энергии может использовать кетоны или аминокислоты. Симптоматика в этих случаях отсутствует.

Проявления гипогликемии разнообразны, но чаще они более или менее характерны для одного больного. Повышенная потливость, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, чувство усталости и голода, тахикардия, раздражительность — результат чрезмерной секреции адреналина в ответ на снижение уровня глюкозы в крови. Дисфункция ЦНС проявляется головными болями, раздражительностью, реакциями негативизма, изменениями поведения, сонливостью, отклонениями в психике, припадками и комой.

У новорожденных и детей младшего возраста выявить и оценить симптоматику затруднительно. Часто первым проявлением могут быть судороги, но раздражительность, потерю аппетита, вялость, сонливость, повышенную потливость, подергивания относят к общим симптомам. В неонатальном периоде симптомы гипогликемии могут отсутствовать даже при очень низком уровне глюкозы в крови. У детей первых лет жизни могут быть кардиомегалия и недостаточность функции сердца, однако они быстро корригируются после повышения уровня глюкозы в крови.

Диагностика гипогликемии

Существует две проблемы: установление факта гипогликемии и определение ее этиологии. У многих детей она может проявляться только при определенных условиях, у других решающим фактором ее распознавания служит определение уровня глюкозы в крови. Как только поставлен диагноз, необходимо выявить причину заболевания. При обследовании больных нельзя пользоваться шаблонными методами, необходим индивидуальный подход. Пробы на толерантность к углеводам проводят только после тщательно собранного анамнеза и осмотра больного.

Поскольку многие причины гипогликемии генетически обусловлены, необходимо собрать подробный анамнез близких родственников больного. Развитие после приема алкоголя или токсинов обычно определяется при сборе анамнеза. У детей с галактоземией ее проявления отличны. Отвращение ребенка к

фруктам, конфетам, желудочно-кишечные расстройства после принятия пищи, содержащей фруктозу, дает основание предположить наследственную непереносимость фруктозы. Обострения гипогликемического состояния после принятия пищи, богатой белками, позволяют думать о чувствительности к лейцину и гиперинсулинизме.

Гепатомегалия должна настораживать врача, поскольку служит одной из причин гипогликемии. Нарушения роста заставляют обратить внимание на функцию гипофиза, тогда как симптоматика болезни Аддисона предполагает гиподисфункцию надпочечников. Связь больших опухолей в грудной или брюшной полости с гипогликемией должна быть поводом для углубленного обследования больного онкологом, ацидоз свидетельствует о дефиците одного из ферментов печени.

Приступы гипогликемии у детей в возрасте 1—2 лет, наступающие после недоедания или рвоты, указывают на ее кетотический характер. После купирования острого приступа результаты обычных проб на толерантность к углеводам нормализуются и для проявления гипогликемии требуется длительный период голодания (18—24 ч). Особенно трудно установить диагноз у детей с опухолью функционирующих островковых клеток. Уровень инсулина при прочих условиях может незначительно повыситься, однако, патологически низкому уровню будет соответствовать низкий уровень инсулина в плазме. Уровень его 70—150 ЕД/л в сочетании с низким уровнем в плазме β -оксимасляной кислоты свидетельствует о гиперинсулинизме. Для определения гиперсекреции инсулина пользуются пробами на лейцин и бутамид. Проба с диазоксидом может оказаться эффективной в отношении как лечения, так и диагностики, у многих больных с опухолью островковых клеток отсутствует реакция на диазоксид и для установления диагноза обычно необходима лапаротомия. Введение соматостатина подавляет секрецию инсулина, глюкагона и гормона роста, что может использоваться во время операций.

Данные лабораторных исследований. Наиболее важный период наблюдений — спонтанные гипогликемические приступы. В идеале необходимо определять уровни глюкозы в плазме, β -оксибутирата, специфических аминокислот и гормонов (инсулин, глюкагон, гормон роста). Определенное количество плазмы следует заморозить для дополнительных методов исследования в зависимости от дальнейшего течения болезни. Необходимо также определять катехоламины в моче. Определение метаболизма углеводов (табл. 15-6) обычно проводят натощак после ночного сна. У детей 1-го года жизни достаточно 6-часового перерыва в кормлении. При выраженной гипогликемии бывает достаточным короткий период голодания.

Когда ответом на проводимую пробу предполагается снижение уровня глюкозы, необходимо, чтобы исходный уровень сахара натощак был 500 мг/л или выше. В противном случае кон-

Таблица 15-6. Пробы на толерантность для оценки метаболизма углеводов

Компоненты	Путь введения	Доза	Время взятия проб, мин	Диагностические критерии
L-аланин	Внутрь Внутривенно	500 мг/кг 250 мг/кг (10% раствор)	0, 30, 60, 90 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90	Глюкоза и лактат
Глюкоза	Внутрь Внутривенно	1,75 г/кг 0,5 г/кг (10 или 20% раствор в течение 4 мин)	0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 0, 5 10, 20, 30, 40, 50, 60	Глюкоза и инсулин
Галактоза	Внутрь	1,75 г/кг	0, 30, 60, 90, 120	Глюкоза и лактат
Глицерин	Внутрь	1,0 г/кг	0, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120	Глюкоза и лактат
Фруктоза	Внутривенно	0,25 г/кг (10% раствор в течение 4 мин)	0, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120	Глюкоза, фосфат, лактат, мочевая кислота
L-лейцин	Внутрь Внутривенно	150 мг/кг (2% раствор) 75 мг/кг (2% раствор в 0,45% NaCl)	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90	Глюкоза и инсулин
Глюкагон	Внутримышечно	30 мкг/кг (1 мг максимально)	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	Глюкоза и лактат
Бутамид	Внутривенно	20 мг/кг (1 г максимально в течение 1 мин)	0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120	Глюкоза и инсулин

статация результатов будет неопределенной. Важно также, чтобы состояние питания больного было адекватным. Лихорадочное состояние служит противопоказанием для проведения проб.

Уровень глюкозы следует определять с помощью соответствующих методов. К ним относятся глюкозооксидазный или другие ферментативные методы. Восстановительные методы мало специфичны. Уровень глюкозы в плазме или сыворотке на 15% превышает таковой в крови.

Использование того или иного метода основано на знании метаболизма углеводов и поставленной цели. Для уточнения диагноза некоторых гипогликемических состояний необходимо определить уровни лактата, кетонов, гормона роста, кортизола или активность специфических гормонов.

У всех больных необходимо определять уровень инсулина. Натощак он обычно составляет 100 мк ЕД/л. Более высокий его уровень в плазме и уровень глюкозы в крови ниже 500 мг/л предполагает гиперинсулинизм.

Проба на толерантность к глюкагону общепринята и предназначена для определения способности печени к высвобождению глюкозы из гликогена. Она менее безопасна, нежели проба на толерантность к адреналину. В норме через 15—45 мин уровень глюкозы в крови составляет 250—500 мг/л. Нарушение реакции может быть обусловлено истощением запасов гликогена в результате голодания или заболеваний печени. Ее необходимо проводить как после еды, так и натощак. Например, при недостаточности глюкозо-6-фосфатазы введение глюкагона как натощак, так и после еды не сопровождается повышением уровня глюкозы. При недостаточности ферментов, расщепляющих боковые цепи гликогена, реакция на глюкагон натощак отсутствует, но после еды она адекватна. У детей с кетотической гипогликемией неадекватная реакция на глюкагон наблюдается во время приступа или через 24 ч голодания, но остается в пределах нормы в межприступный период.

Пробу на толерантность к галактозе не следует проводить при галактоземии, так как при этом может произойти интоксикация нервной системы с развитием выраженной гипогликемии. Для прямого определения активности уридилтрансферазы существует соответствующий диагностический метод. Внутривенное введение галактозы сопровождается повышением уровня лактата при дефиците глюкозо-6-фосфатазы, но не при других состояниях.

Проба на толерантность к фруктозе — основной метод исследования при дефиците фруктозо-1,6-дифосфатазы и наследственной непереносимости фруктозы. После ее введения у больного снижается уровень глюкозы в крови до значений, при которых развивается гипогликемия, повышается уровень фруктозы, уровень неорганического фосфора в сыворотке снижается, а молочной кислоты повышается, уровень инсулина остается без изменения. Уровень глюкозы в крови следует определять глюкозооксидазным методом, так как общее количество редуцированного сахара остается относительно постоянным.

Проба на толерантность к лейцину используется для выявления увеличенной секреции инсулина. Она полезна при диагностике его гиперсекреции (см. выше). В норме у детей отмечают незначительное, но очень важное повышение его уровня в крови и снижение примерно до 100 мг/л уровня глюкозы. При некоторых состояниях последний снижается значительно, как при лейциночувствительной гипогликемии, при других, например при ожирении, повышение уровня инсулина связано с обычным уменьшением уровня глюкозы.

Проба на толерантность к бутамиду используется для определения способности поджелудочной железы выделять инсулин и зависит от степени и продолжительности гипогликемической реакции. В норме у детей уровень глюкозы в крови снижается на 20—40% через 20—30 мин и восстанавливается через 60—90 мин. Для больных гипогликемией характерно чрез-

мерное увеличение количества инсулина и уменьшение глюкозы. Повышение уровня инсулина в ответ на введение бутамида происходит очень быстро. Этот момент можно упустить, если сразу не взять кровь на анализ. У детей младшего возраста с гиперинсулинизмом разной этиологии реакция на бутамид глюкозная и длительная.

Проба на толерантность к аналину используется для оценки процесса глюконеогенеза. В норме после введения L-аланина уровень глюкозы в крови повышается, если больной голоден или запасы гликогена в печени истощены. У больных с недостаточностью фруктозо-1,6-фосфатазы уровень глюкозы не повышается, но продолжает повышаться и без того повышенный уровень лактата. Для тех же целей можно использовать пробу на толерантность к глицеролу.

Скорость инфузии глюкозы для поддержания нормогликемии имеет значение для диагностики и лечения. Скорость более 15 мг/(кг·мин) отмечается при персистирующей гипогликемии новорожденных.

Лечение больных с гипогликемией

Во время приступов гипогликемии ребенок ни в коем случае не должен оставаться без присмотра. Облегчение состояния может наступить после введения глюкозы. Однако следует помнить, что гипогликемия органического или функционального происхождения при этом может лишь стать менее выраженной и вновь может уменьшиться количество глюкозы в плазме в результате дополнительного выброса инсулина. Во многих случаях положительный эффект оказывает частый прием углеводов в небольших количествах до тех пор, пока не наступит стабилизация состояния. При установлении причины гипогликемии назначают соответствующее лечение.

В ряде случаев в конце гипогликемического приступа эффективно внутримышечное введение 1 мг глюкагона. В крайних случаях его могут ввести родители больного, ранее обученные. Однако следует помнить, что глюкагон неэффективен при гликогенозах, заболеваниях печени или кетотической гипогликемии. Даже при наступлении эффекта в дальнейшем необходим прием сахара в наиболее легко усвояемой для ребенка форме.

Больным с кетотической гипогликемией рекомендуется часто (4—5 раз в день) принимать пищу, обогащенную белками и углеводами. В период обострения болезни или при голодании рекомендуется частый прием жидкости с большим количеством углеводов. При недостаточности ферментов печени необходима соответствующая диета. Детям с питуитарной недостаточностью или дисфункцией коры надпочечников следует провести замещающую терапию с соответствующими гормонами.

Дети с гиперинсулинизмом составляют группу наиболее тяжело больных. Установлено, что у некоторых из них эффективен

диазоксид, бензотиазин, не оказывающий диуретического действия. Действие препаратов основано на подавлении секреции инсулина. Обычную дозу 10 мг/кг в сутки делят на два приема. Суточная доза колеблется в пределах 5—20 мг/кг. Побочный эффект выражается в усиленном росте волос, особенно на спине, конечностях и лице. Однако он исчезает после отмены препарата. У большинства детей с гиперинсулинизмом разной этиологии, кроме аденомы, у новорожденных, матери которых страдали диабетом, и у детей с эритробластозом плода реакция обычно удовлетворительная. У больных с аденомой реакция на диазоксид редко бывает удовлетворительной. Некоторые больные с гиперплазией β -клеток или незидиобластозом проявляют сниженную реакцию. Больные со сниженной реакцией на лечение должны быть обследованы на предмет выявления у них аденомы. Если ее не обнаруживают, то при частых и тяжелых приступах гипогликемии эффективной оказывается субтотальная панкреатэктомия. При продолжающейся гипогликемии может быть эффективен повторный курс лечения диазоксидом.

Некоторым рефрактерным к лечению больным могут потребоваться введение кортикостероидов, повторное хирургическое вмешательство или лечение стрептозотоцином, сильно действующим диабетогенным антибиотиком, используемым главным образом для лечения больных с карциномой островковых клеток поджелудочной железы.

У большей части больных с гипогликемией спонтанно наступают периоды ремиссии. Гипогликемические приступы становятся реже и уровень глюкозы в крови натошак заметно повышается. Прием диазоксида может быть прекращен, если отсутствуют симптомы. У некоторых больных еще остается чувствительность к лейцину. Для кетотической гипогликемии характерно наступление ремиссии к возрасту 10 лет. Гипогликемии часто сопутствует поражение мозга. Вероятнее всего, что результат продолжительного и тяжелого течения болезни обычно проявляется умственной отсталостью, трудностью при обучении и поведении, нарушением координации движений и/или судорогами. В период гипогликемии появляются изменения на электроэнцефалограмме, которые могут сохраняться наряду с судорогами даже в периоды ремиссии; при судорогах в этом случае требуется лечение специальными противосудорожными препаратами. Наиважнейшую проблему представляет собой психологическое руководство детьми, а также членами их семей.

Роберт Шварц (Robert Schwartz)

Список литературы

- Ampola M. G.* Metabolic Diseases in Pediatric Practice. — Boston, Little, Brown, 1982.
- Aynsley-Green A., Polak J. M., Bloom S. R.* et al. Nesidioblastosis of the pancreas: Definition of the syndrome and management of the severe neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia. — Arch. Dis. Child., 1981, 56, 496.

- Baker L., Kaye R., Root A. W.* et al. Diazoxide treatment of idiopathic hypoglycemia of infancy. — *J. Pediatr.*, 1967, 71, 494.
- Balsam M. J., Baker L., Bishop H. C.* et al. Beta cell adenoma in a child with hypoglycemia controlled with diazoxide. — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 788.
- Bishop A. E., Polak J. M., Chesa P. G.* et al. Decrease of pancreatic somatostatin in neonatal nesidioblastosis. — *Diabetes*, 1981, 30, 122.
- Bord C., Ravazzola M., Pollack A.* et al. Neonatal islet cell adenoma: A distinct type of islet cell tumor? — *Diabetes Care*, 1982, 5, 122.
- Chalew S. A., McLaughlin J. V., Mersey J. H.* et al. The use of the plasma epinephrine response in the diagnosis of idiopathic postprandial syndrome. — *JAMA*, 1984, 251, 612.
- Chaussain J. L.* Glycemic response to 24 hour fast in normal children and children with ketotic hypoglycemia. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 438.
- Christensen N. J.* Hypoadrenalism during insulin hypoglycemia in children with ketonic hypoglycemia. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 38, 107.
- Colle E., Ulstrom R. A.* Ketonic hypoglycemia. — *J. Pediatr.*, 1964, 64, 632.
- Collip P. J.* Hypoglycemia and leukemia. — *Pediatrics*, 1970, 46, 788.
- Dahlquist G., Genta J., Hagenfeldt L.* et al. Ketonic hypoglycemia in childhood. A clinical trial of several unifying etiological hypothesis. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, 68, 649.
- Dahms B. B., Landing B. H., Blaskovics M.* et al. Nesidioblastosis and other islet cell abnormalities in hyperinsulinemic hypoglycemia of childhood. — *Human Pathol.*, 1980, 11, 641.
- DiGeorge A. M., Auerbach V. H., Marby C. C.* Leucine-induced hypoglycemia. III. The blood glucose depressant action of leucine in normal individuals. — *J. Pediatr.*, 1963, 63, 295.
- Ehrlich R. M., Martin J. M.* Tolbutamide tolerance test and plasma-insulin response in children with idiopathic hypoglycemia. — *J. Pediatr.*, 1967, 71, 485.
- Falorni A., Fracassini F., Mass-Benedetti F.* et al. Glucose metabolism, plasma insulin and growth hormone secretion in newborn infants with erythroblastosis fetalis compared with normal newborns and those born to diabetic mothers. — *Pediatrics*, 1972, 49, 682.
- Fernandes J., Berger R., Smit G. P. A.* Lactate as a cerebral metabolic fuel for glucose-6-phosphatase deficient children. — *Pediatr. Res.*, 1984, 18, 335.
- Goodall McC., Cragan M., Sidbury J.* Decreased epinephrine excretion in idiopathic hypoglycemia. — *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 123, 569.
- Gould V. E., Memoli V. A., Dardi L. E.* et al. Nesidiodyplasia and nesidioblastosis in infancy. — *Pediatr. Pathol.*, 1983, 1, 7.
- Gruppuso P. A., DeLuca F., O'Shea P. A.* et al. Near-total pancreatectomy for hyperinsulinemism. Spontaneous remission of resultant diabetes. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1985, 74, 311.
- Hirsch J. H., Loo S., Evans N.* et al. Hypoglycemia of infancy and nesidioblastosis. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1323.
- Honicky R. E., dePapp E. W.* Mediastinal teratoma with endocrine function. — *Am. J. Dis. Child.*, 1973, 126, 650.
- Hopwood N. J., Forsman P. J., Kenny F. M.* et al. Hypoglycemia in hypopituitary children. — *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 918.
- Jaffe R., Hashida Y., Yunis E. J.* The endocrine pancreas of the neonate and infant. — *Perspect. Pediatr. Pathol.*, 1982, 7, 137.
- Johnson J. D., Hansen R. C., Albritton W. L.* et al. Hypoplasia of the anterior pituitary and neonatal hypoglycemia. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 634.
- Kerr D. S., Stevens M. C. G., Picon D. I. M.* Estimation of Fasting Glucose Flux in Malnourished and Hypoglycemic Children by Constant Infusion of U-13_C Glucose. Argonne, Ill., Second International Conference on Stable Isotopes, October, 1975.
- Kirkland J., Ben-Menachem Y., Akhtar M.* et al. Islet cell tumor in a neonate. Diagnosis by selective angiography and histologic findings. — *Pediatrics*, 1978, 61, 790.
- Koffler H., Schubert W. K., Hug G.* Sporadic hypoglycemia: Abnormal epinephrine response to the ketogenic diet or to insulin. — *J. Pediatr.*, 1971, 78, 448.
- Kramer J. L., Bell M. J., DeSchryver K.* et al. Clinical and histological indications

- for extensive pancreatic resection in nesidioblastosis.—*Am. J. Surg.*, 1982, 143, 116.
- Landau H., Perlman M., Meyer S.* et al. Persistent neonatal hypoglycemia due to hyperinsulinism. Medical aspects. — *Pediatrics*, 1982, 70, 440.
- Loridan L., Sadeghi-Nejad A., Senior B.* Hypersecretion of insulin after the administration of L-leucine to obese children. — *J. Pediatr.*, 1971, 78, 53.
- Loutfi A. H., Mehrez I., Shahbender S.* et al. Hypoglycaemia with Wilms' tumour. — *Arch. Dis. Child.*, 1964, 39, 197.
- McBride J. T., McBride M. C., Viles P. H.* Hypoglycemia associated with propranolol. — *Pediatrics*, 1973, 31, 1085.
- Mock D. M., Perman J. A., Thaler M. M.* et al. Chronic fructose intoxication after infancy in children with hereditary fructose intolerance. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 764.
- Narisawa K., Otomo H., Igarashi Y.* et al. Glycogen storage disease type Ib: Mitochondrial glucose-6-phosphatase system in two patients with different clinical findings. — *Pediatr. Res.*, 1983, 17, 545.
- Pagliara A. S., Karl I. E., Haymond M.* et al. Hypoglycemia in infants and childhood. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 365.
- Roe T. F., Kogut M. D.* Idiopathic leucine-sensitive hypoglycemia syndrome: Insulin and glucagon responses and effects of diazoxide. — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 1.
- Schutgens R. B. H., Heymans H., Ketel A.* et al. Lethal hypoglycemia in a child with a deficiency of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 89.
- Schult-Aine J. C., Drash A. L., Kenny F. M.* Possible relationship between spontaneous hypoglycemia and "maternal deprivation syndrome". — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 809.
- Schwartz J. F., Zwiren G. T.* Islet cell adenomatosis and adenoma in an infant. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 232.
- Schwartz S. S., Rich B. H., Lucky A. W.* et al. Familial nesidioblastosis: Severe neonatal hypoglycemia in two families. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 44.
- Seltzer H. S.* Drug-induced hypoglycemia. A review based on 473 cases. — *Diabetes*, 1972, 21, 955.
- Shapiro M., Sincha A., Rosenmann E.* et al. Hypoglycemia associated with neonatal neuroblastoma and abnormal responses of serum glucose and free fatty acids to epinephrine injection. — *Israel J. Med.*, 1966, 2, 705.
- Stanley C. A., Baker L.* Hyperinsulinism in infancy: Diagnosis by demonstration of abnormal response to fasting hypoglycemia. — *Pediatrics*, 1976, 57, 702.
- Tietze H. U., Zurbrugg R. P., Zuppinger K. A.* et al. Occurrence of impaired cortisol regulation in children with hypoglycemia associated with adrenal medullary hyporesponsiveness. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 34, 948.
- Van Obberghen-Schilling E. E., Rechler M. M., Romanus J. A.* et al. Receptors for insulin-like growth factor I are defective in fibroblasts cultured from a patient with leprechaunism. — *J. Clin. Invest.*, 1981, 68, 1356.
- Vidnes J., Oyasaeter S.* Glucagon deficiency causing severe neonatal hypoglycemia in a patient with normal insulin secretion. — *Pediatr. Res.*, 1977, 11, 943.
- Wapnir R. A., Lifshitz F., Sekaran C.* et al. Glycerol-induced hypoglycemia: A syndrome associated with multiple liver enzyme deficiencies. Clinical and in vitro studies. — *Metabolism*, 1982, 31, 1057.
- Ware A. J., Burton W. C., McGarry J. D.* et al. Systemic deficiency. — *J. Pediatr.*, 1978, 93, 959.
- Yakovac W. C., Baker L., Hummeler K.* Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 226.

16.1 ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОТАЛАМУСА И ГИПОФИЗА

Гипоталамус и гипофиз состоят из семи или даже более функциональных единиц, согласованная работа которых обеспечивает поддержание эндокринного гомеостаза. Некоторые патологические состояния, ранее квалифицировавшиеся как гипофизарные, в действительности по происхождению гипоталамические, и успехи, достигнутые при очистке и синтезе гипоталамических гормонов, позволили точнее охарактеризовать многие эндокринные заболевания. Дифференцировать гипопитуитаризм от гипоталамических нарушений стало делом техники, появляются и перспективы в отношении новых терапевтических подходов.

Гипофиз соединен тонкой ножкой со срединным возвышением серого бугра гипоталамуса и состоит из задней (нейрогипофиз) и передней долей. Передняя и задняя доли по-разному связаны с гипоталамусом, что отражает различие их эмбрионального происхождения. Задняя доля развивается из воронки промежуточного мозга; большим пучком нервных волокон она непосредственно связана с нейронами надзрительного и околожелудочковых ядер передней гипоталамической области. Передняя доля развивается из эктодермы эмбрионального глоточного кармана (карман Ратке) и контролируется гипоталамическими секретами. Окончания некоторых нервных волокон гипоталамуса секретируют в капилляры срединного возвышения нейрогормоны, через венозные сосуды воротной системы поступающие в гипофиз. Соответственно срединное возвышение служит общим конечным путем всех релизинг-факторов. Остатки исходной связи глоточного кармана с первичной ротовой полостью, существующие у плода, могут сохраниться и в постнатальной жизни. Развивающиеся из этих остатков опухоли, называемые краниофарингиомами, встречаются у детей чаще каких бы то ни было других опухолей этой области.

Функция. Передняя доля содержит по крайней мере шесть типов секреторных клеток, синтезирующих и секретирующих разнообразные гормоны белковой природы. Последние действуют либо на другие эндокринные железы, либо непосредственно на определенные клетки в организме и таким образом оказывают влияние практически на каждый орган. Сам гипофиз находится под контролем гипоталамических секретов, каждый из которых играет роль регулятора по отношению к определен-

ным гипофизарным клеткам. Различают два типа гипоталамических секретов: либерины, высвобождающие гормоны гипофиза, и ингибиторы, тормозящие их секрецию. Гормоны гипофиза, секреция которых не контролируется по типу обратной связи продуктом железы-мишени (соматотропный гормон, пролактин, меланоцитостимулирующий гормон), регулируются гипоталамическими ингибиторами и стимуляторами. Для секреции адренокортикотропного, тиреотропного, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов известны только стимуляторы, тогда как торможение их секреции осуществляется гормонами желез-мишеней (кортикостероиды, тироксин, половые стероиды).

Соматотропный гормон (СТГ, соматотропин, гормон роста) человека — это белок, состоящий из 191 аминокислотного остатка и кодируемый геном 17-й хромосомы. По структуре СТГ на 85% гомологичен хорионическому соматомамнотропину и на 26% пролактину. В отличие от других гормонов гипофиза он относительно видоспецифичен: в отношении человека эффективен только гормон роста приматов. СТГ, применявшийся ранее для лечения детей с его недостаточностью, получали из гипофизов человека, получаемых при аутопсии.

В настоящее время его синтезируют с помощью рекомбинантной ДНК. Соматолиберины (гипоталамические факторы, высвобождающие СТГ) выделены из двух разных опухолей поджелудочной железы. Один из них обозначали GRF-44-NH₂, а другой GRF-40-NH₂. Считают, что первый идентичен гипоталамическому гормону человека. Оба препарата синтезированы и проходят клинические испытания, имеющие целью использовать его для исследования функции гипофиза и, возможно, в качестве лечебного средства. Фактором, тормозящим высвобождение, служит тетрадекапептид, называемый соматостатином. Его обнаруживают в гипоталамусе, в котором он выполняет роль регулятора секреции СТГ, и за его пределами в разных отделах ЦНС. Считают, что соматостатин представляет собой продукт секреции нейронов и действует как нейротрансмиттер или нейромодулятор. Его выделяют из определенных эпителиальных клеток (D-клетки) островков поджелудочной железы и кишечника, в которых его секреция регулируется местными паракриновыми механизмами. У взрослых больных встречаются соматостатин-секретирующие опухоли поджелудочной железы (соматостатиномы).

Соматостатин представляет собой пептид, состоящий из 14 аминокислот, но существуют формы прогормонов, состоящие из 28 аминокислот и более. При лечении больных акромегалией уже применяют длительно действующий аналог, по активности в 45 раз превосходящий естественный гормон.

Недостаточность СТГ обуславливает карликовость, избыток — гигантизм или акромегалию. Этот гормон регулирует тканевый обмен белков, углеводов и жиров. Задержка под его воздействием в организме азота, выведения с мочой кальция и фосфора,

инсулиноподобное действие гормона опосредуются через образование соматомединов или инсулиноподобных факторов роста. В настоящее время известно, что соматомедин С и инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I) — идентичные одноцепочечные белки, состоящие из 70 аминокислот, кодируемые одним из генов 12-й хромосомы. Инсулиноподобный фактор роста II представляет собой одноцепочечный белок, состоящий из 67 аминокислот и кодирующийся геном короткого плеча 11-й хромосомы. Оба фактора по структуре гомологичны проинсулину. Соматомедины синтезируются, по всей вероятности, в печени и почках и циркулируют в плазме, связанные с белками-носителями. У детей с недостаточностью СТГ отмечается низкий уровень соматомедина С, но он нормализуется при лечении гормоном роста. Причиной некоторых форм нарушения роста у детей служит дефицит инсулиноподобных факторов роста. В настоящее время возможно измерять уровень в плазме соматомедина С с помощью разноименных методов. Он очень низкий у детей в возрасте до 6 лет и постепенно повышается до периода полового созревания. Инсулиноподобный фактор роста II индуцируется плацентарным лактогеном в период внутриутробного развития. Его функция окончательно не установлена.

Секреция СТГ происходит неравномерно — выбросами. В течение большей части суток уровень его в крови здоровых детей очень низок и соответствует таковому у детей с недостаточностью гипофиза. За сутки происходит 5—9 дискретных выброса гормона. У ребенка в возрасте 3—6 мес наиболее постоянны выбросы, происходящие через 45—90 мин после засыпания. Низкий исходный уровень секреции и пульсирующий характер выбросов значительно затрудняют диагностику дефицита гормона роста. В связи с этим получили распространение провокационные тесты. Исследование с помощью ДНК-проб позволили разграничить разные дефекты синтеза СТГ.

Молекула пролактина состоит из 199 аминокислотных остатков с кодирующим геном в 6-й хромосоме. Единственная, известная в настоящее время, роль гормона состоит в инициации и поддержании лактации. Мощным стимулом его секреции служит раздражение сосков молочных желез. Средние уровни пролактина в сыворотке у детей и взрослых натошак составляют 5—20 нг/мл. Более высокий уровень характерен для доношенных новорожденных и беременных. В амниотической жидкости уровень гормона в 10—100 раз превышает его уровень в сыворотке крови беременной и плода. Основным источником амниотического пролактина служит, по-видимому, децидуальная оболочка.

Предполагают существование пролактин-ингибирующего (PIF) и пролактин-либерирующего (PRF) факторов. Ингибирующий пептид входит в состав белка — предшественника гонадотропин-либерина. После введения тиротропин-либерина повышается уровень пролактина, однако физиологическая роль этой связи не выявлена. Дофамин снижает секрецию пролактина.

Повышение уровня гормона в сыворотке происходит при перерезке ножки гипофиза, некоторых его опухолях и разнообразной гипоталамической патологии. Сочетание повышенных уровней тиреотропного гормона и пролактина характерно для первичного гипотиреоза.

Тиреотропный гормон (ТТГ) состоит из двух гликопротеиновых цепей, соединенных водородными связями. α -Цепь идентична соответствующей цепи фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) и хорионического гонадотропного (ХГТГ) гормонов; β -цепь специфична для каждого из перечисленных гормонов. Ген, кодирующий α -цепь, картирован на 6-й хромосоме, β -цепь для ТТГ — на 1-й, а для ЛГ и ХГТГ — на 19-й хромосоме. Тиреотропный гормон стимулирует поглощение йода, клиренс его соединений из плазмы, синтез йодтирозина и йодтиронина, протеолиз тиреоглобулина и секрецию тироксина и трийодтиронина щитовидной железой. Недостаточность гормона сопровождается функциональной неактивностью и атрофией щитовидной железы, избыточность — ее гипертрофией и гиперплазией. Решению клинических проблем помогает чувствительный радиоиммунный метод определения его уровня в сыворотке.

Первым гипоталамическим гормоном, выделенным в чистом виде, охарактеризованным и синтезированным, был тиролиберин. Он представляет собой трипептид ([пиро]глу-гис-про- NH_2). Тироксин и трийодтиронин тормозят секрецию ТТГ, блокируя действие тиролиберина на гипофиз. Неожиданным оказался тот факт, что тиролиберин стимулирует секрецию пролактина как у мужчин, так и у женщин. В клинической практике используют синтетический гормон, с помощью которого можно оценить гипофизарные резервы ТТГ и пролактина. Такое исследование позволяет дифференцировать многие заболевания гипоталамического происхождения от гипофизарных.

Кортикотропин (АКТГ) образуется при протеолитическом расщеплении продуцируемого в гипофизе крупного гликопротеина, предшественника преопиомеланокортина (ПОМК). При расщеплении последнего образуется как АКТГ (одноцепочечный неразветвленный гликопротеин с 39 аминокислотами), так и β -липотропин (гликопротеин, состоящий из 91 аминокислоты).

Дальнейшее расщепление АКТГ и β -липотропина сопровождается образованием ряда других гормонов. Так, α -меланоцитстимулирующий гормон идентичен первым 13 аминокислотам АКТГ, но не обладает активностью кортикотропина. Расщепление β -липотропина приводит к образованию нейротропных пептидов с морфиноподобными свойствами (фрагмент п-91 представляет собой β -эндорфин), а также β -меланоцитстимулирующего гормона, состоящего из 17 аминокислот, — фрагмент β -липотропин.

Кортикотропин действует непосредственно на надпочечники.

Под его воздействием изменяются структура органа, его химический состав и активность ферментов. Происходит также выброс кортикостероидных гормонов. Уровень АКТГ в крови изменяется с суточной периодичностью: он особенно низок в период между 22 и 2 ч и высок в 8 ч утра. Уровни β -липотропина и β -эндорфина повышаются при эндокринных заболеваниях, сопровождающихся повышением уровня АКТГ. Вероятно, именно последний гормон, а не меланоцитстимулирующий является основным пигментным гормоном человека.

Секреция АКТГ регулируется кортикотропин-либерином, состоящим из последовательности 41 аминокислоты. Кортикотропин-либерин синтезирован и с успехом используется в дифференциальной диагностике разных форм болезни Кушинга. Вазопрессин и катехоламины также регулируют секрецию АКТГ как в норме, так и в условиях стресса.

Гонадотропные гормоны представлены двумя гликопротеинами: лютеинизирующим (ЛГ) и фолликулостимулирующим гормонами (ФСГ). Каждый состоит из субъединиц α и β . Субъединицы этих гормонов сходны между собой и с α -субъединицей ТТГ. Специфичность действия гормонов определяется их β -субъединицами, различными у этих трех гормонов. Через специфические рецепторы на гранулезных клетках яичников и sustentоцитах (клетки Сертоли) яичек ФСГ стимулирует развитие фолликулов в яичнике и гаметогенез в яичках. Лютеинизирующий гормон способствует лютеинизации яйцеклетки и функции glanduloцитов (клетки Лейдига) яичек, связываясь со специфическими рецепторами на этих клетках и клетках оболочек яичника. Как ЛГ, так и ФСГ активируют аденилатциклазу. Радиоиммунологические методы определения ЛГ и ФСГ очень чувствительны и специфичны. Оба гормона в измеримых количествах присутствуют в плазме у детей в допубертатный период.

О гипоталамической регуляции секреции гонадотропных гормонов узнали давно и тогда же предсказали существование отдельных либеринов для ФСГ и ЛГ. ЛГ-либерин, представляющий собой декапептид, выделен в чистом виде и синтезирован. Его введение сопровождается секрецией и ЛГ, и ФСГ, поэтому в настоящее время предполагается возможность единого гонадолиберина. Половые железы вырабатывают наряду со стероидными гормонами «ингибин-белок», избирательно подавляющий секрецию гипофизом ФСГ.

Задняя доля гипофиза представляет собой часть функциональной единицы, называемой нейрогипофизом, которая состоит из: 1) нейронов надзрительного и околожелудочковых ядер гипоталамуса, 2) их аксонов, образующих ножку гипофиза, 3) их окончаний либо на срединном возвышении серого бугра, либо в задней доле гипофиза.

Нейрогипофиз служит источником аргининвазопрессина (антидиуретический гормон, АДГ) и окситоцина — двух октапептидов, отличающихся друг от друга всего двумя

аминокислотами. Эти гормоны продуцируются гипоталамическими ядрами в процессе нейросекреции. Нейроны надзрительного и околожелудочковых ядер синтезируют также нейрофины, транспортирующиеся в нервные терминалы в задней доле гипофиза и высвобождающиеся в них вместе с вазопрессинном и окситоцином. Определяемое радиоиммунологически количество нейрофизинов отражает уровни вазопрессина и окситоцина в плазме. Уровень аргининавазопрессина в крови из пуповины оказался чувствительным индикатором степени стрессорной реакции плода.

Период полужизни вазопрессина очень короткий, и уровень гормона быстро изменяется при гидратации. Гормон влияет на проницаемость клеточных мембран через циклический АМФ. Полагают, что вазопрессин и окситоцин синтезируются разными клетками. Синтетический аналог десмопрессин отличается от природного гормона устойчивостью к пептидазам и более длительным периодом полужизни. Интраназальное введение небольшого количества препарата эффективно при несахарном диабете.

Гипопитуитаризм

В настоящем разделе будут рассмотрены лишь те формы гипопитуитаризма, которые связаны с недостаточностью соматотропного гормона. Больных детей нередко называют гипопизарными карликами, однако этого следует избегать. Изолированная недостаточность тиротропного, аденокортикотропного гормонов и гонадотропинов обсуждается далее.

Этиология. Врожденные нарушения. Аплазия и гипоплазия гипофиза встречаются редко. Нарушения его развития сочетаются с такими пороками, как анэнцефалия, голопрозэнцефалия (циклопия, цебоцефалия, орбитальный гипотелоризм) и септооптическая дисплазия (синдром де Морзье). Недавно сообщалось о новорожденных, у которых отсутствие гипофиза сочеталось с гипоталамической гамартобластомой, неперфорированным заднепроходным отверстием, постаксимальной полидактилией, дисплазией ногтевых пластинок, расщеплением надгортанника, аномалиями сердца, легких и почек (синдром Холла — Паллистера). Дети умирают в периоде новорожденности, однако у одного ребенка удалось распознать неонатальный гипопитуитаризм. Результаты сканирования позволили подтвердить опухоль гипоталамуса, которую успешно удалили, когда ребенок достиг возраста 1 года. Сочетание симптомов гипопитуитаризма с полидактилией и расщеплением надгортанника служит основой для диагностики синдрома. О гипоплазии гипофиза при анэнцефалии известно давно, однако последние данные свидетельствуют о значительной в таких случаях остаточной функции гипофиза, что предполагает возможность вторичности гипоплазии по отношению к гипоталамическому дефекту. С помощью гипоталамических либеринов удастся установить, связана гипо-

физарная недостаточность с гипофизом как таковым или же с гипоталамусом. С помощью гипоталамических гормонов-либеринов становится возможным определить ключевой дефект функции гипофиза, т. е. локализацию его в гипофизе или в гипоталамусе.

Многие пороки развития обуславливают летальный исход в период раннего детства, однако у сибсов умерших детей возможны частичные дефекты. Сообщается о ребенке с изолированной недостаточностью СТГ и незначительным гипотелоризмом, у которого два сибса были с голопрозэнцефалией и гипопитуитаризмом. Из больных с расщеплением губы или неба у 4% отмечены недостаточность СТГ и у 32% — низкорослость. Аномалии развития средней части лица или единственный центральный резец верхней челюсти с высокой вероятностью указывают на недостаточность СТГ.

Классификация гипопитуитаризма по этиологии

Дефекты развития

Анэнцефалия

Голопрозэнцефалия (циклопия, цебоцефалия, орбитальный гипотелоризм)

Среднелицевые аномалии (гипертелоризм)

Базальные энцефалоцеле

Септооптическая дисплазия (синдром де Морзье)

Расщелины твердого и мягкого неба

Единственный центральный резец верхней челюсти

Синдром Холла—Паллистера

Синдром Ригера

Синдром Фанкони

Генетические дефекты

Изолированная недостаточность СТГ

Аутосомно-рецессивный тип I

Тип I A (делеция гена для СТГ)

Тип I B

Аутосомно-доминантный тип II

Связанный с полом тип III

Деструктивные процессы

Травма

В период новорожденности (травма, аноксия, геморрагический инфаркт)

Переломы основания черепа

Жестокое обращение с детьми

Инфильтративные процессы

Опухоли

Гистиоцитоз X

Краниофарингиома

Опухоли гипоталамуса

Герминомы

Глиомы зрительного тракта

Аденомы гипофиза

Саркоидоз

Гемохроматоз

Туберкулез

Токсоплазмоз

Облучение (ЦНС, глаза, среднее ухо)

Хирургические вмешательства

Удаление глоточного гипофиза

Удаление краниофарингиомы или других опухолей

«Сосудистая патология

Инфаркты

Аневризмы

Аутоиммунные гипофизиты

«Отсутствие реакции на гормон роста

Дефицит инсулиноподобного фактора роста I

Синдром Ларона

Африканские пигмен

Неактивный гормон роста

«Другие формы функциональной недостаточности

Гипотиреоз

Психосоциальная депривация

Низкая острота зрения у низкорослого ребенка должна навести на мысль о септооптической дисплазии (синдром де Морзье). Этот спорадический порок развития характеризуется гипоплазией зрительных нервов и отсутствием прозрачной перегородки. На глазном дне видны гипоплазированные диски с типичным двойным ободком и интактными сосудами сетчатой оболочки. С помощью компьютерной томографии обычно обнаруживают отсутствие прозрачной перегородки и нижнего острия передних краев и уплощение корней передних рогов боковых желудочков. Гормональная недостаточность может выражаться изолированным дефицитом СТГ или пангипопитуитаризмом, включая несахарный диабет. Полагают, что в основе этой патологии лежит процесс в гипоталамусе.

Отставать в росте ребенок может начать уже в возрасте 3 мес, но иногда этого не замечают до тех пор, пока ребенок не достигнет возраста 3—4 лет. В периоде новорожденности дети склонны к апноэ, гипотензии и судорогам. У них отмечают удлинение периода желтухи, гипогликемию без гиперинсулинизма и микропенис у мальчика.

Аплазия гипофиза в изолированном виде (без патологии мозга или черепа) встречается очень редко; в то же время ее все чаще диагностируют у младенцев в связи с развивающейся рано гипогликемией и микропенисом у мальчиков. У некоторых больных в период новорожденности были признаки гепатита, однако его связь с гипопитуитаризмом не ясна. Известны случаи аплазии гипофиза у сибсов обоего пола, в двух семьях родители больного состояли в кровном родстве, на основе чего высказано предположение об аутосомно-рецессивном типе наследования патологии. Результаты обследования некоторых детей свидетельствуют о локализации дефекта в гипоталамической области. Возможно, аплазия гипофиза представляет собой гетерогенную группу нарушений.

При синдроме «empty-sella» недостаточность диафрагмы турецкого седла приводит к грыжевому выпячиванию надседельного субарахноидального пространства с изменением формы седла и сплющиванием гипофиза. Синдром может быть идиопатическим или появляется после операции или лучевой терапии. Из 17 детей с синдромом выраженный гипопитуитаризм был выявлен у пяти. Его отмечали у сиблингов.

Гипогаммаглобулинемия в сочетании с изолированной недостаточностью СТГ в одной семье наследовалась как сцепленный с X-хромосомой признак. Какова связь между этими двумя нарушениями, неизвестно.

Другие синдромы, при которых основное место занимает отставание ребенка в росте (синдромы Тернера, Фанкони, Расселла — Сильвера, Ригера, Вильямса и CHARGE-синдром), также обусловлены недостаточностью СТГ.

Деструктивные изменения. Любой патологический процесс в передней доле гипофиза или гипоталамусе может привести к остановке роста. Ввиду неизбирательности этих изменений они обычно проявляются множественной гормональной недостаточностью. Чаще всего они бывают представлены краниофарингиомой; гипоталамогипофизарная деструкция может быть обусловлена и герминомами ЦНС и другими опухолями гипоталамической области, туберкулезом, саркоидозом, токсоплазмозом и аневризмами. Деструкция при этом часто сопровождается рентгенологически видимыми изменениями в костях черепа. Хорошо известно такое осложнение гистиоцитоза, как несхарный диабет, но почти у половины больных гистиоцитозом детей выявляется также недостаточность СТГ и других гипофизарных гормонов. Об опухоли обычно свидетельствуют расширение турецкого седла, деформация или деструкция наклонных отростков клиновидной кости. Кальцификаты в турецком седле или над ним, как правило, указывают на краниофарингиому. Причинами повреждения гипофиза, его ножки или гипоталамуса могут послужить травма, в том числе в результате жестокого обращения с ребенком или тракции в родах, аноксия и кровоизлияние.

Облучение ЦНС, глаз и среднего уха при их опухолях так же, как облучение черепа при остром лейкозе, может обусловить гипоталамогипофизарное нарушение. При этом чаще всего развивается недостаточность СТГ, но возможна и недостаточность ТТГ, АКТГ и гонадотропиков. Первые клинические признаки могут появиться через длительный латентный период после облучения.

Идиопатический гипопитуитаризм. У большинства больных гипопитуитаризмом не удается обнаружить видимого повреждения гипофиза или гипоталамуса, но функциональный дефект чаще локализуется в гипоталамусе. Недостаточность может быть только одного гормона роста или многих гормонов. Обычно заболевание встречается спорадически. Выявлена определенная связь с рождением ребенка в ягодичном предлежании, с помощью щипцов, с кровотечением в родах. Все это свидетельствует о роли родовой травмы и аноксии.

В 5—10% случаев недостаточность бывает семейной. Результаты изучения родословных и эндокринологические данные позволили выделить аутосомно-рецессивный (I), аутосомно-доминантный (II) и связанный с полом (III) типы изолированного

дефицита гормона роста и два типа [аутосомно-рецессивный (I) и связанный с полом (II)] множественной гормональной недостаточностью (СТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ) гипофиза. Сейчас проводятся интенсивные исследования по выявлению локуса дефекта.

Тип I (аутосомно-рецессивный) изолированной недостаточности СТГ подразделяют на два подтипа. Подтип IA характеризуется отсутствием синтеза гормона при любой стимуляции, что подтверждает отсутствие у больных гена синтеза. В этом случае у больного появляются антитела к человеческому гормону роста при его экзогенном введении. Выработка их свидетельствует о том, что организм, в котором отсутствует эндогенный гормон, реагирует на введенный извне как на чужеродный белок. Большинство больных с этим типом недостаточности не поддаются лечению СТГ, и их рост прекращается, хотя и существует некоторая фенотипическая гетерогенность реакции.

У больных с подтипом IB гормон роста может вырабатываться в ответ на стимуляторы, у них выражена реакция на введение человеческого гормона роста. Ген, кодирующий его синтез, у этих больных есть и структура его не изменена. Яркая реакция гормона роста на рилизинг-фактор свидетельствует о том, что генетический дефект состоит в отсутствии именно этого рилизинг-гормона.

Природа дефекта при типе II (аутосомно-доминантный) не известна, как и при типе III, но при последнем, как установлено, он не касается гена гормона роста. У больных с множественной недостаточностью гипофиза вряд ли есть дефекты гена гормона роста, у них более вероятно дефект в гипоталамусе.

Отсутствие реакции на гормон роста. У детей с синдромом Лерона налицо все клинические признаки гипопитуитаризма, однако уровень в плазме биологически активного гормона повышен на фоне сниженного уровня соматомедина С. Ребенок не растет, и уровень последнего гормона не повышается у него после введения гормона роста. Основной дефект связывают именно с неспособностью генерации соматомедина под влиянием СТГ. Заболевание было выявлено вначале в еврейских семьях восточного происхождения, однако спорадически оно встречается во многих этнических группах. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Молекулярный дефект не установлен.

Африканские пигмеи, проживающие в лесах Экваториальной Африки, отмечаются сходством с больными с недостаточностью гормона роста, однако уровень его в крови у них находится в пределах нормы. Их организм не реагирует на введение даже больших доз экзогенного гормона. Считают, что пигмеи страдают первичной недостаточностью соматомедина С.

Клинические проявления у больных без видимого поражения гипофиза. Длина и масса тела новорожденного обычно находятся в пределах нормы. Задержка роста может проявляться по-разному. Примерно в половине случаев от-

ставание в росте замечают к концу первого года жизни. Другие дети растут постоянно, но медленно, так что они всегда ниже сверстников, либо периоды, когда рост прекращается, чередуются с короткими периодами его ускорения. Задержка окостенения эпифизов приводит к тому, что больные продолжают расти даже в том возрасте, когда в норме рост прекращается.

Детям с врожденным заболеванием гипофиза или гипоталамуса в период новорожденности обычно требуется экстренное вмешательство по поводу таких неотложных состояний, как остановка дыхания, цианоз или гипогликемия. У мальчиков важным ключом к диагнозу служит микропенис. Недостаточность СТГ сопровождается гипоадренализмом и гипотиреозом, и клинические проявления гипопитуитаризма разворачиваются быстрее, чем у более старшего ребенка с гипопитуитаризмом.

Голова у больного ребенка круглая, лицо короткое и широкое. Лобная кость выступает вперед, а корень носа седловидной формы западает. Нос небольшой, резко выражены носогубные складки. Глаза несколько навькате. Нижняя челюсть и подбородок недоразвиты, инфантильны; зубы, часто поздно прорезывающиеся, теснятся, находя один на другой. Шея короткая, гортань маленькая. Голос высокий и остается таким после полового созревания. Конечности пропорциональны, кисти и стопы маленькие. Наружные половые органы обычно недоразвиты по сравнению со здоровыми детьми того же возраста, половое созревание задерживается или не наступает совсем. Оволосение лица, подмышечных ямок и лобка обычно отсутствует, волосы на голове тонкие. У 10—15% детей с пангипопитуитаризмом так же, как с изолированной недостаточностью СТГ, бывает симптоматическая гипогликемия, обычно натошак. Интеллект, как правило, не страдает. По мере взросления больные дети могут становиться пугливыми и замкнутыми.

Больные с поддающимся обнаружению поражением гипофиза вначале ничем не примечательны, но постепенно у них появляются и прогрессируют те же симптомы, что и при идиопатической недостаточности СТГ. Когда гипофиз разрушен полностью или почти полностью, развиваются тяжелые проявления его недостаточности. Атрофия коры надпочечников, щитовидной и половых желез приводит к резкому похуданию, астении, повышенной чувствительности к холоду, умственной бездеятельности и отсутствию потоотделения. Половое созревание не наступает, а если уж началось, то регрессирует. В результате может развиваться атрофия гонад и половых путей с аменореей и выпадением волос в области лобка и подмышечных впадин. Выражена тенденция к развитию гипогликемии вплоть до комы. Рост прекращается. На ранних стадиях возможен несахарный диабет, но по мере деструкции передней доли гипофиза он постепенно спонтанно исчезает.

Если в основе патологии лежит растущая опухоль, она может послужить причиной появления таких симптомов, как го-

ловные боли, рвота, нарушения зрения и сна, снижение школьной успеваемости, судороги, полиурия, недостаточность роста. Задержка роста часто предшествует появлению неврологических нарушений, особенно у больных с краниофарингиомами, однако гормональной недостаточностью можно объяснить лишь 10% жалоб. В других случаях неврологические нарушения предшествуют эндокринным либо признаки недостаточности гормонов гипофиза впервые появляются после хирургического вмешательства. Для детей с краниофарингиомами характерны ограничение полей зрения, атрофия и отек дисков зрительных нервов, параличи и парезы мышц, иннервируемых черепными нервами.

Данные лабораторных исследований. Диагноз недостаточности гормона роста диктует необходимость исследования его гипофизарного резерва и подтверждается при его отсутствии или снижении уровня. Уровень гормона выше 10 нг/мл в случайно взятой пробе сыворотки исключает его недостаточность, однако при более низком уровне обследование следует продолжить. Безопасным и физиологичным стимулом секреции СТГ служит физическая нагрузка. Уровень гормона в сыворотке крови, взятой после интенсивной физической нагрузки в течение 20 мин, у большинства здоровых детей окажется повышенным. Он повышается и через 45—90 мин после засыпания. Если при всех этих условиях уровень гормона остается низким, следует прибегнуть к провокационным пробам, чтобы подтвердить недостаточность его и идентифицировать детей, у которых не будет желаемой реакции на заместительное лечение гормоном. Обычно с целью провокации применяют L-дофа, инсулин-аргинин и глюкагон; иногда приходится проводить пробы с каждым из них. Уровень СТГ ниже 7—10 нг/мл после двух провокационных проб подтверждает диагноз его недостаточности. Вводить инсулин больным гипопитуитаризмом следует с большой осторожностью, учитывая снижение их способности преодолевать гипогликемию. Особую опасность эта проба представляет для худых детей в возрасте менее 5 лет с низким уровнем глюкозы в крови натощак. В настоящее время в качестве показателя недостаточности СТГ все чаще используют определение концентрации соматомедина С. При этом для того чтобы поставить диагноз, необходимо сравнить уровень соматомедина с таковым у детей, соответствующих полу и возрасту. У здоровых детей, начиная с момента рождения, он постепенно повышается, достигая максимума в пубертатный период, причем у девочек на 2 года раньше, чем у мальчиков. У мальчиков с конституциональной задержкой роста уровни соматомедина С ниже, чем у сверстников. При недостаточности СТГ уровень соматомедина С очень низкий, но значительно повышается через 16—28 ч после введения человеческого гормона роста. Однако определение уровня только соматомедина С у ребенка в возрасте до 10 лет не может служить основанием для решения вопроса о том, страдает он гипопитуитаризмом или нет. Точно так же реакция соматомедина на гормон

роста не может служить прогностическим критерием эффективности длительного лечения им.

Уровень СТГ может быть снижен у детей с первичным гипотиреозом или эмоциональной депривацией, однако коррекция основной патологии сопровождается нормализацией концентрации гормона.

Сразу же после подтверждения диагноза недостаточности СТГ необходимо исследовать функцию остальных компонентов гипоталамогипофизарной оси. При дефиците ТТГ его уровень и концентрация тироксина в сыворотке низкие. Нормальное повышение уровней ТТГ и пролактина в ответ на стимуляцию тиролиберином свидетельствует о локализации дефекта в гипоталамусе, тогда как отсутствие реакции на стимуляцию — о поражении гипофиза. У большинства больных с множественной недостаточностью гормонов передней доли гипофиза реакция на тиролиберин не изменена, что указывает на вторичность гипофизарной патологии по отношению к первичному дефекту в гипоталамусе. Повышенный уровень пролактина в случайной пробе плазмы крови, взятой у больного гипопитуитаризмом, также служит веским аргументом в пользу поражения гипоталамической области, а не гипофиза. У некоторых детей с краниофарингиомами уровень пролактина в плазме до операции высок, но после операции у них развивается недостаточность этого гормона в результате повреждения гипофиза.

Низкий уровень кортикостероидов в моче и кортизола в плазме свидетельствует о недостаточности АКТГ. Индуцированная инсулином гипогликемия провоцирует повышение уровня кортизола, стимулируя секрецию АКТГ, поэтому определение концентрации кортизола во время провокационной пробы с инсулином на резерв СТГ даст информацию и о резерве АКТГ. Содержание ФСГ и ЛГ может быть даже меньше, чем у здоровых детей в предпубертатном периоде. Однако недостаточность гонадотропного гормона у ребенка возможно исключить не ранее завершения пубертатного периода. Соответствующие исследования позволяют констатировать недостаточность АДГ.

Результаты наблюдения за детьми с гипопитуитаризмом, получавшими недавно синтезированный рилизинг-фактор гормона роста, подтвердили увеличение уровня последнего у большинства из них. Это еще раз свидетельствует в пользу гипоталамической, а не гипофизарной природы дефекта, что подтверждается и неэффективностью рилизинг-фактора.

Рентгенографическое исследование. Длинные кости скелета тонкие, слабо минерализованы, центры окостенения в них появляются поздно, щели эпифизов остаются открытыми. Роднички черепа могут быть незакрытыми и у ребенка в возрасте старше 2 лет, иногда в черепных швах находят косточки. Турецкое седло бывает необычно малых размеров, а его нормальный объем не исключает заболевания. Рентгенограммы черепа отличаются наибольшей диагностической ценностью при

гипопитуитаризме, вызванном деструктивным или объемным процессом. Жалобы на тошноту, рвоту, снижение остроты зрения, головные боли, а также увеличение окружности головы свидетельствуют о повышении внутричерепного давления. На рентгенограмме можно увидеть расширение турецкого седла, особенно его вздутие с эрозией, и кальцификаты в нем или над ним. Для уточнения характера поражения и его локализации иногда приходится прибегать к помощи компьютерной томографии.

Дифференциальный диагноз. Из многочисленных возможных причин нарушения роста в настоящем разделе будут рассмотрены лишь те, которые больше всего сходны с теми, которые обуславливают гипопитуитаризм.

Изменения секреции гормона роста при введении фармакологического стимулятора не имеют сходства с его физиологической пульсовой секрецией. В настоящее время известно, что у некоторых низкорослых детей, которых не считают страдающими дефицитом гормона, каждые 20 мин в течение суток существенно уменьшаются пульсовой выброс его и интегральная суточная концентрация. Это состояние назвали нейросекреторной дисфункцией гормона роста. После введения этим детям СТГ скорость их роста часто увеличивалась. Естественно, что подобное диагностическое тестирование не относится к доступным, в связи с чем необходим поиск более простых и эффективных методов диагностики дефицита гормона.

У некоторых медленно растущих детей уровень иммунореактивного гормона роста находится в пределах нормы, но он существенно снижается при исследовании по радиорецепторам. Уровень соматомедина С может либо не изменяться, либо снижаться. Лечение гормоном роста сопровождается нормализацией скорости роста детей и увеличением концентрации соматомедина С. У одного из таких больных циркулирующий гормон роста отличался необычной полимерной структурой и обладал низкой биологической активностью. Возможны и другие варианты дефектов строения гормона, обуславливающих его неактивность. Следует полагать, что эти причины встречаются чаще, чем предполагалось ранее.

В другой группе низкорослых детей (разница со средней возрастной величиной составляет более 36 см) со скоростью роста менее 5 см в год уровень гормона роста не отличается от нормы, а реакция на провокационные стимулы заметно выражена. Вместе с тем у многих из них скорость роста после введения СТГ увеличивается примерно так же, как у детей с явным гипопитуитаризмом. Уровень в плазме соматомедина С может быть в пределах нормы или снижен, но его реакция на гормон роста, инъеклируемый в течение 4—10 дней, не позволяет прогнозировать эффективность лечения. Пока не получены результаты длительных наблюдений и не ясно, насколько реально может быть изменен окончательный рост леченых детей. Отсутствуют критерии для отбора детей, у которых возможен эффект от лечения. В свя-

зи с этим пока следует воздержаться от применения гормона роста у низкорослых детей при недоказанном диагнозе гипопитуитаризма.

Конституциональная задержка роста — самая частая проблема, с которой сталкивается педиатр. При рождении длина и масса тела ребенка нормальны, как и скорость роста в первые 4—12 мес жизни. Затем рост замедляется к границе 3-го центиля для роста и массы тела. К возрасту 2—3 лет он нормализуется, составляя 5 см в год и более. При исследовании секреции гормона роста не выявляют отклонений от нормы. Костный возраст в большей мере соответствует возрастным размерам тела, а не хронологическому возрасту. Тщательно собранный анамнез позволяет выявить и других членов семьи (нередко один или оба из родителей) с низким ростом в раннем возрасте или поздним половым созреванием. Прогноз у этих детей по достижении нормального роста самый благоприятный. Мальчики с выраженной задержкой полового созревания могут нуждаться в коротком курсе лечения тестостероном. Причина такого варианта развития неизвестна. Конституционную задержку роста следует дифференцировать с генетической низкорослостью по уровню созревания скелета. При последней костный возраст совпадает с хронологическим, в то время как при конституционной он отстает от хронологического. При наследственной низкорослости ее выявляют и у других членов семьи.

Первичный гипотиреоз обычно легко дифференцировать по его клинике. Однако у больных может быть снижена реакция при проведении провокационных проб на резерв СТГ и расширено турецкое седло. Увеличенная концентрация ТТГ позволяет поставить точный диагноз, а перечисленные вторичные изменения исчезают при адекватной терапии тиреоидным гормоном.

Обследуя низкорослую девочку, врач всегда должен помнить о синдроме Шерешевского — Тернера. Если низкорослость сочетается с обычными для синдрома врожденными аномалиями развития, диагноз нетруден, однако в некоторых случаях другие характерные признаки выражены слабо. Для подтверждения диагноза необходимо провести анализ хромосом.

У девочек в возрасте 9—20 лет с синдромом Гурнера снижена эпизодическая секреция гормона роста, но отношение этого снижения к задержке роста пока не ясно. Лечение их гормоном роста пока находится в стадии клинического испытания.

Эмоциональная депривация — важная причина замедления роста и напоминает гипопитуитаризм. Это состояние называют психологической и депривационной карликовостью, обратимым гипосоматотропизмом. Механизм нарушения роста в результате сенсорной и эмоциональной депривации не вполне понятен. О функциональном гипопитуитаризме свидетельствуют низкий уровень соматомедина в плазме, отсутствие адекватного повышения уровня СТГ в ответ на стимуляцию, сниженная ре-

акция гипофиза на стимуляцию метирапоном и, по-видимому, запаздывание полового созревания. Ключом к диагнозу служат тщательно собранный анамнез и подробное обследование, а также указания на неправильные взаимоотношения между матерью и ребенком и в семье в целом. Подтвердить его трудно, поскольку ответственные за сложившуюся в семье ситуацию взрослые нередко преднамеренно скрывают истинное положение вещей от врача, а ребенок обычно не склонен делиться своими переживаниями. Для обделенных душевным теплом детей характерны извращенный аппетит или прожорливость, недержание мочи и кала, бессонница, судорожный крик и внезапные вспышки гнева. Они бывают чрезмерно пассивными или агрессивными, а их интеллект находится на уровне нижней границы нормы или снижен. При изменении методов его воспитания или изоляции от окружающей его дома обстановки рост ускоряется. В этот период скачка роста возможны расхождение черепных швов и другие признаки псевдоопухоли мозга, которые ошибочно можно расценить как симптомы объемного процесса.

Синдром Сильвера—Рассела характеризуется низкорослостью, нависанием лба, маленьким треугольной формы лицом, почти полным отсутствием подкожной жировой клетчатки, укорочением и искривлением V пальцев; во многих случаях отмечают асимметрию лица. Больные рождаются с низкой для гестационного возраста массой тела. Уровень СТГ обычно не отличается от нормы, однако сообщается о пяти больных, страдающих недостаточностью СТГ, из них четверо с идиопатической формой и один с краниофарингиомой.

Прогноз. В связи с расширяющимися возможностями снабжения человеческим гормоном роста при раннем уточнении диагноза и рано начатом лечении и по достижении приемлемого роста прогноз благоприятен. Он менее благоприятен у больных с нарушением реакции на гормон, например при синдроме Лерона, и у больных, у которых отмечают высокие титры антител, например при типе IA (аутосомно-рецессивный) изолированной недостаточности гормона роста. Однако и в отношении этих больных можно ожидать существенных перемен после того, как будет синтезирован и доступен для практики соматомедин С.

Лечение. Лечение больных с органическими изменениями должно быть направлено на лежащий в их основе процесс. После операции и/или облучения следует оценить функцию гипофиза.

Лечение гормоном роста должно начинаться как можно раньше, при этом дети раннего возраста поддаются ему более, нежели дети старших возрастных групп. Отдаленные результаты у них также более удовлетворительны.

Рекомендуемая доза человеческого гормона роста составляет 0,1—0,2 ЕД/кг 3 раза в неделю при внутримышечном или подкожном введении. Лечение продолжается обычно до периода закрытия эпифизов. При отсутствии эффекта или его уменьше-

нии дозу гормона можно увеличить. Почти у половины больных появляются антитела к гормону, но только 5% становятся рефрактерными к лечению. Перспектива неограниченного обеспечения гормоном роста, полученным на основе ДНК-рекомбинантной технологии, предусматривает интенсивные исследования по выявлению группы низкорослых детей, которые могли бы адекватно реагировать на лечение им.

Заместительная терапия должна быть направлена и на коррекцию дефицита других гормонов, выявленного у больного ребенка. При недостаточности ТТГ используют тиреоидные гормоны в полных заместительных дозах, кортикотропина — гидрокортизон в дозе, не превышающей 10—15 мг/м² в сутки, гонадотропинов — половые стероиды до достижения костного возраста, при котором должно начинаться половое созревание. Детям с микропенисом можно провести один—два 3-месячных курса внутримышечного введения тестостерона-энантата в дозе 25 мг один раз в месяц. Это позволяет увеличить размеры пениса без побочного воздействия на созревание скелета.

У большого процента детей с недостаточностью гипофиза и дефицитом релизинг-фактора гормона роста может быть эффективен релизинг-гормон. Опыт пульсирующего применения его у детей через каждые 3 ч в течение 6 мес подтвердил возможность удовлетворительного ускорения роста.

Несахарный диабет (недостаточность аргининвазопрессина)

Несахарный диабет характеризуется полиурией и полидипсией в результате недостаточности антидиуретического гормона аргининвазопрессина. К стойкому несахарному диабету приводят деструкция надзрительного и околожелудочковых ядер или перерезка надзрительного гипофизарного пути выше срединного возвышения серого бугра. Перерезка того же пути ниже срединного возвышения или удаление только задней доли гипофиза может привести к транзиторной полиурии, но в этом случае выделяемый в срединное возвышение аргининвазопрессин предотвращает развитие несахарного диабета. Вазопрессин действует непосредственно на дистальные и собирательные каналы почек, облегчая реабсорбцию воды. Недостаточность вазопрессина бывает полной или частичной, что определяет степень полидипсии и полиурии.

Этиология. Причиной заболевания может послужить поражение нейрогипофиза любого генеза. Чаще всего это опухоли, локализующиеся над турецким седлом и в области перекреста зрительных нервов, в частности краниофарингиомы (рис. 16-1) и глиомы зрительного нерва. Одновременно с симптомами несахарного диабета или год спустя появляются признаки повышения внутричерепного давления.

В результате инфильтрации гистиоцитами гипоталамической



Рис. 16-1. Рентгенограмма черепа мальчика в возрасте 9 лет с полидипсией, полиурией, ноктурнией и эпурезом (а).

Удельная плотность мочи после воздержания от питья составляет 1,016. Ребенок нормально рос. Считали, что размеры турецкого седла на рентгенограмме не отличаются от нормы, в действительности же оно, по-видимому, было расширено. На протяжении последующих 6 мес симптомы несахарного диабета исчезли. Больной вновь обратился за консультацией в возрасте 14 лет в связи с отставанием в росте и задержкой полового развития. При обследовании выявлена недостаточность СТГ, гонадотропинов, АКГГ и ТГГ. Обращает на себя внимание расширение турецкого седла и истончение его стенок в отсутствие кальцификатов в нем и над ним (б). Неврологические или офтальмологические признаки объемного процесса отсутствовали. После введения гидрокортизона и тироксина усилились симптомы несахарного диабета. Во время операции обнаружили большую краниофарингому.

области и гипофиза несахарный диабет развивается у 25—50% больных гистиоцитозом. Обусловленный ретикулоэндотелиозом он в большинстве случаев сопровождается недостаточностью СТГ. Изредка причиной служат энцефалит, саркоидоз, туберкулез, актиномикоз, лейкоз. Несахарный диабет может развиваться тотчас после травмы головы, особенно после перелома основания черепа, или спустя несколько месяцев. К транзиторному или даже стойкому заболеванию иногда приводит оперативное вмешательство вблизи гипофиза или гипоталамической области.

В редких случаях несахарный диабет бывает наследственным. Известны аутосомно-доминантная и рецессивная, сцепленная с X-хромосомой, формы. Если больной мужского пола, эти формы неразличимы. При наследственном несахарном диабете резко уменьшено число нейросекреторных клеток в надзрительном и

околожелудочковых ядрах. У крыс линии Brattleboro он наследуется как аутосомно-рецессивный признак, а нейросекреторные клетки не изменены или гипертрофированы. Следовательно, в этом случае в основе патологии лежит нарушение синтеза пептидного гормона.

Несахарный диабет может быть компонентом редко встречающегося синдрома Вольфрама; в этом случае он сочетается с сахарным диабетом, атрофией зрительных нервов и сенсоневральной глухотой. Порядок появления отдельных симптомов variabelен. Патологоанатомические признаки свидетельствуют о системном дегенеративном процессе, распространяющемся на зрительные нервы, надзрительные и околожелудочковые ядра и VIII пару черепных нервов. У самого больного или его сибсов синдром может проявиться не полностью. Наиболее вероятен аутосомно-рецессивный тип наследования. Несахарный диабет иногда сопровождается септо-оптическую дисплазией.

Заболевание все чаще диагностируют в период новорожденности. Появились сообщения о его развитии после асфиксии, внутрижелудочкового кровоизлияния, диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, сепсиса, вызванного *Listeria monocytogenes*, и менингита, вызванного β -гемолитическим стрептококком группы В.

Во многих случаях точную причину сразу установить не удается, только у 20% больных окончательно заболевание идентифицируют как идиопатическое. Более чем у половины больных клинические или рентгенологические признаки внутричерепных опухолей появлялись только через год после выявления несахарного диабета, а у 25% — через 4 года. Прежде чем заболевание отнести к идиопатической форме, ребенка необходимо периодически тщательно обследовать (с частотой не менее одного раза в 4 года). У 50 детей при этой форме выявляется аутоиммунная основа процесса, так как обнаружены антитела, реагирующие с вазопрессинсинтезирующими клетками.

Клинические проявления. К основным симптомам относятся полидипсия и полиурия. При наследственной форме полиурия проявляется уже в раннем возрасте. Ребенок чрезмерно криклив и не удовлетворяется добавочным количеством молока, но замолкает после того, как попьет воды. В раннем возрасте у него нередки гипертермия, быстрое уменьшение массы тела и коллапс; возможны рвота, запор и медленный рост. Дегидратация может привести к поражению мозга и психическим нарушениям. При недостаточности вазопрессина клиническая картина очень variabelна. Выраженность симптомов с годами нарастает, так что у некоторых больных они становятся отчетливыми лишь в подростковом возрасте. Во многих семьях полидипсия и полиурия воспринимаются как семейная особенность, не стоящая того, чтобы обращаться к врачу, а иногда больные, даже знающие, что это патология, предпочитают полидипсию и полиурию инъекциям вазопрессина.

У ребенка, который уже приобрел способность контролировать мочеиспускание, первым симптомом может послужить энурез. Резко выраженная жажда причиняет неудобства, мешает процессам игры и обучения, сну. Дети не потеют, их кожа сухая и бледная. Нередко больные страдают анорексией, из пищевых продуктов предпочитают углеводы.

Другие жалобы и симптомы определяются характером первичного процесса. Например, у больных с опухолями в гипоталамической области возможны прогрессирующая кахексия или ожирение, нарушение темпа роста, терморегуляции ритма сна и бодрствования, преждевременное половое развитие или эмоциональные расстройства. Поражение, вначале послужившее причиной несахарного диабета, в конечном итоге может привести к деструкции всей передней доли гипофиза. В подобных случаях симптомы несахарного диабета постепенно становятся более легкими или исчезают.

Данные лабораторных исследований. Суточный объем мочи достигает 4—10 л и более. Моча слабо окрашена или бесцветная, ее удельная плотность колеблется в пределах 1,001—1,005 г/л и соответственно осмолярность — в пределах 50—200 мОсм/кг воды. В периоды выраженной дегидратации удельная плотность может повышаться до 1,010 г/л, а осмолярность до 300 мОсм/кг. В остальных отношениях функция почек не нарушена. При адекватной гидратации осмолярность сыворотки остается в пределах нормы. Проводя пробу с ограничением питья, необходимо тщательно следить, с одной стороны, за тем, чтобы больной тайком не пил воду, с другой — чтобы внезапно не развилось обезвоживание. У больных с выраженной недостаточностью АДГ ограничение питья в течение 3 ч приводит к повышению осмолярности плазмы, а осмолярность мочи обычно остается ниже нее. При введении экзогенного десмопрессина или вазопрессина осмолярность мочи быстро повышается. При нерезко выраженной полиурии и частичной недостаточности гормона осмолярность мочи может быть выше осмолярности плазмы, а реакция на вазопрессин ослаблена.

Чувствительный радиоиммунологический метод определения уровня вазопрессина доступен для применения, но не всегда необходим для диагностики. Постоянно низкие его уровни (менее 0,5 пг/мл) свидетельствуют о выраженном нейрогенном несахарном диабете, субнормальные уровни в сочетании с гиперосмолярностью — о частичном нейрогенном несахарном диабете. Определение уровня вазопрессина, как ничто другое, помогает дифференцировать частичный несахарный диабет от первичной полидипсии.

На рентгенограммах черепа могут быть признаки внутричерепной опухоли, такие, как кальцификаты, расширение турецкого седла, эрозия наклоненных отростков клиновидной кости или расхождение черепных швов. У больного ретикулоэндотелиозом в костях черепа и других костях можно увидеть области

разрежения. Следует произвести компьютерную томографию мозга.

Дифференциальный диагноз. Полидипсия, полиурия и снижение концентрационной способности почек нередко бывают у больных с гиперкальциемией или недостаточностью калия. У ребенка раннего возраста мужского пола врожденную или наследственную недостаточность вазопрессина следует дифференцировать от нефрогенного несахарного диабета; решающее значение для диагноза последнего имеет отсутствие реакции на экзогенный вазопрессин или десмопрессин.

Избыточное потребление воды (психогенная полидипсия) бывает редко, но его легко принять за несахарный диабет. При ограничении большого в питье у него вырабатывается концентрированная моча. Однако диагноз иногда осложняется тем, что длительная полидипсия снижает предельную концентрацию мочи, которой удается достичь после дегидратации или даже вливания гипертонического солевого раствора. Как правило, осмолярность мочи более высокая после дегидратации, чем после введения вазопрессина, указывает на способность секретировать вазопрессин. Если же, наоборот, ее осмолярность выше после введения вазопрессина, чем после дегидратации, то следует думать о недостаточной секреции гормона. Это, по-видимому, справедливо в отношении любого больного независимо от абсолютной концентрации мочи.

Способность концентрировать мочу нарушается при самых разнообразных хронических заболеваниях почек. В частности, с несахарным диабетом может быть сходен семейный нефронофтиз. Для первичного процесса в почках характерны повышенный уровень в плазме мочевины и креатинина, анемия, а также изо-, но не гипостенурия.

Адипсия, нарушение функции центра жажды вследствие дисфункции осморцепторов, все чаще распознается при несахарном диабете и опухолях ЦНС; она затрудняет поддержание водного равновесия.

Прогноз. Поставив диагноз несахарного диабета, необходимо выяснить, какова его природа. Как таковой он редко представляет собой угрозу для жизни, но может быть одним из проявлений лежащей в его основе серьезной патологии. К транзиторному несахарному диабету иногда приводят травма или операции на области гипоталамуса или гипофиза. У некоторых больных ретикулоэндотелиозом возможна спонтанная ремиссия, тогда как у других он остается единственным остаточным проявлением в течение длительного времени после ремиссии основного заболевания. Исчезновение клинических симптомов диабета может предшествовать развитию недостаточности передней доли гипофиза. Прогноз при опухолях мозга зависит от их локализации и типа опухолевых клеток.

Лечение. Лечение должно быть направлено в первую очередь на причинный фактор. Больные неосложненным несахарным диа-

бетом могут в течение многих лет обходиться без лечения, испытывая лишь неудобства, связанные с полиурией и полидипсией, до тех пор пока механизм жажды остается интактным и они имеют свободный доступ к воде.

Препаратом выбора служит десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргининвазопрессин), высокоэффективный аналог вазопрессина. При полной или частичной недостаточности последнего его вводят интраназально в дозе 1,25—15,0 мкг один — два раза в день. Длительность действия варьирует от 6 до 24 ч и соответственно этому доза может быть подобрана индивидуально. Больной и его родители должны быть проинструктированы по технике использования носового катетера с целью точного дозирования препарата. Для того чтобы избежать задержки воды, в подборе дозы необходимо ориентироваться на введение ее при наступлении слабой полиурии. Преимущества десмопрессина состоят в легкости введения, длительности действия, редкости возникновения гипонатриемии и практическом отсутствии побочных эффектов. По стоимости он в 2—4 раза выше других препаратов, однако эффективнее и безопаснее.

Особого внимания требуют к себе больные, находящиеся в коматозном состоянии, подвергающиеся хирургическому лечению и получающие инфузионную терапию. Независимо от ранее проводимого лечения любая эффективная доза гормона может быть повторно или впервые использована только после возобновления полиурии. Послеоперационный несахарный диабет обычно носит транзиторный характер, поэтому необходимо постоянно пересматривать необходимость дальнейшего заместительного введения вазопрессина или его аналогов.

Десмопрессин можно вводить и парентерально. Этот путь введения особенно важен при лечении больного в послеоперационном периоде, в частности после операций на основных пазухах и невозможности назальных инсуффляций. При парентеральном введении его происходит преходящее увеличение активности VIII фактора системы свертывания крови. В связи с этим рекомендуют профилактическое введение десмопрессина перед малыми хирургическими операциями у больных с легкой и средней степенью гемофилии А и болезнью Виллебранда. Используют десмопрессин и для лечения детей с энурезом.

Нефрогенный несахарный диабет (несахарный диабет, не чувствительный к вазопрессину)

Это состояние сходно с недостаточностью вазопрессина, но уровни гормона в плазме и в моче находятся в пределах нормы. Даже большие дозы вазопрессина не оказывают антидиуретического действия, а мозговое вещество почек продуцирует или секретирует малое количество цАМФ. Вазопрессин повышает уровень кортизола, следовательно, по крайней мере один из экстраренальных эффектов гормона не изменяется. Однако,

десмопрессин не повышает у этих больных активности фактора VIII. Болеют преимущественно лица мужского пола, наследуется как сцепленный с X-хромосомой признак. Гетерозиготные женщины обычно не предъявляют никаких жалоб, но у них в той или иной степени может быть снижена концентрационная способность почек, что, по-видимому, объяснимо с позиций гипотезы Лайона об инактивации половых хромосом.

16.2 НЕАДЕКВАТНАЯ СЕКРЕЦИЯ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА (ГИПЕРСЕКРЕЦИЯ ВАЗОПРЕССИНА)

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ), как теперь выяснилось, — самый частый вариант нарушения секреции аргининвазопрессина (АВП). Он характеризуется высоким уровнем АВП в плазме, одновременно не адекватным определенной осмолярности крови и не снижающимся при дальнейшем разведении внеклеточной жидкости.

Этиология. Синдром все чаще выявляют при разнообразных заболеваниях, в частности при патологии ЦНС, в том числе при менингите, энцефалите, опухолях и абсцессах мозга, субарахноидальных кровоизлияниях, синдроме Гийена — Барре, травме головы. Он может быть обусловлен пневмонией, туберкулезом, острой интермиттирующей порфирией, муковисцидозом, перинатальной асфиксией, вентиляцией легких при положительном давлении, воздействии некоторых лекарственных препаратов, например винкристина и винбластина. Механизм нарушения регуляции секреции вазопрессина при этом не вполне понятен, но ясно, что нередко речь идет о непосредственном поражении гипоталамуса. Синдром встречается у больных с саркомой Юинга, злокачественными опухолями поджелудочной или вилочковой железы, двенадцатиперстной кишки и особенно часто при злокачественном бронхогенном раке легкого. В этих случаях вазопрессин предположительно синтезируется и секретируется опухолью, так как при ее удалении симптоматика исчезает. Изредка причину неадекватной секреции АДГ установить вообще не удается.

Синдром может развиваться при лечении хлорпропамидом больного несхарным диабетом, вероятно, потому, что препарат потенцирует действие вазопрессина. У больных, которых лечат пиррессинном или хлорпропамидом, синдром часто развивается в периоды чрезмерного потребления жидкости или во время инфузионной терапии.

Клинические проявления. По-видимому, неадекватная секреция АДГ чаще всего протекает латентно и бессимптомно и лежит в основе неожиданно низкого уровня натрия в сыворотке при таких заболеваниях, как пневмония, туберкулез, менингит. Пристальное внимание к восполнению потерь жидкости при заболеваниях, ассоциирующихся с этим синдромом, может избавить больного от развития клинических симптомов.

Клинические проявления определяются низкой осмолярно-

стью жидкостей организма и водной интоксикацией. Пока уровень натрия в сыворотке не станет ниже 120 ммоль/л, никаких явных симптомов может не быть. К числу ранних проявлений относится потеря аппетита с тошнотой, иногда рвотой; возможны возбудимость и нарушения психики, в том числе враждебность к окружающим и спутанность сознания. При уровне натрия ниже 110 ммоль/л нередко появляются неврологические расстройства или развивается ступор, возможны судороги. Тургор тканей и артериальное давление остаются в пределах нормы, отсутствуют и другие признаки обезвоживания.

Концентрация натрия и хлоридов в сыворотке невелика, тогда как уровень гидрокарбоната обычно остается нормальным. Несмотря на малую концентрацию натрия в сыворотке, он продолжает экскретироваться с мочой. Сыворотка гипосмолярна, но моча разведена не максимально и ее осмолярность остается высокой по отношению к осмолярности сыворотки. Функции почек и надпочечников не нарушаются.

Лечение. Успешное лечение основного заболевания (менингит, пневмония) сопровождается спонтанной ремиссией. Для экстренной ликвидации гипонатриемии достаточно просто ограничить поступление жидкости в организм.

Натрий надо иметь под рукой для восполнения его потерь, однако от гипертонического солевого раствора мало пользы, поскольку любое количество введенного натрия экскретировается с мочой. В то же время при тяжелой водной интоксикации, сопровождающейся судорогами или комой, гипертонической солевой раствор позволяет повысить осмолярность и снимет неврологические нарушения. В подобных экстренных случаях комбинированное введение фуросемида и 1,5% раствора натрия хлорида (300 мл/м²) способствует повышению уровня натрия и усилению диуреза. Демеклоциклин препятствует действию аргининвазопрессина на почечные каналцы. Опыт применения этого препарата при неадекватной секреции АДГ у взрослых свидетельствует о его эффективности, но для лечения детей его не применяют. Сообщается об эффективности фуросемида, вводимого ежедневно, при лечении больного с хронической формой болезни в возрасте 8 лет.

Гиперпитуитаризм

Гиперсекрецию гипофизарных гормонов следует ожидать в тех случаях, когда из-за дефекта органа-мишени снижено обратное торможение гормоном. Примерами служат первичный гипонадизм и гипоадренализм. Гиперфункция и гиперплазия гипофиза при первичном гипотиреозе могут быть настолько выраженными, что приводят к расширению турецкого седла и эрозии его стенок, а изредка и к повышению внутричерепного давления. Подобные изменения не следует отождествлять с первичными опухолями гипофиза; в отличие от последних они исчезают при

эффективной компенсации функции щитовидной железы. С другой стороны, у двух больных, неадекватно леченных по поводу врожденного гипотиреоза, образовались тиреотропные аденомы гипофиза, выявленные у них по достижении периода зрелости.

Первичную гиперсекрецию гормонов гипофиза обычно связывают с предполагаемой или обнаруженной опухолью его; в детском возрасте они бывают редко. К числу основных секретирующих гормонов опухолей принадлежат эозинофильная (соматотропный гормон), базофильная (АКТГ) и хромофобная (пролактин) аденомы. Появляется все больше свидетельств тому, что в некоторых случаях эти опухоли вторичны по отношению к первичному процессу в гипоталамусе, сопровождающемуся избыточной стимуляцией гипофиза либеринами. Любая опухоль гипофиза может послужить причиной гипофизарной недостаточности, если она сдавливает ткань железы.

Гипофизарный гигантизм и акромегалия

Избыточная продукция соматотропного гормона у молодых людей с открытыми эпифизами приводит к гигантизму, с закрытыми — к акромегалии. Нередко признаки акромегалии бывают и при гигантизме даже у детей и подростков, а после закрытия эпифизов акромегалия становится более выраженной.

Этиология. Гипофизарный гигантизм встречается редко. Его причиной чаще всего служит эозинофильная аденома, но есть сообщение о мальчике в возрасте 2 $\frac{1}{2}$ лет, у которого гигантизм обусловлен опухолью гипоталамуса. У двух мальчиков с синдромом Мак-Кюна — Олбрайта и ускоренным ростом обнаружены функционирующие опухоли гипофиза; уровни СТГ у них были заметно повышены и не снижались при нагрузке глюкозой. Из-за редкости эозинофильной аденомы у детей лишь немногие из них обследованы с применением современных методов оценки функции гипофиза. У многих взрослых больных с акромегалией и у одного ребенка в возрасте 5 лет опухоли реагировали на введение стимуляторов и супрессоров адекватным изменением секреции соматотропина. На этом основании предполагают, что в ряде случаев гигантизм и акромегалия могут начинаться как гипоталамические нарушения, которые приводят к гипертрофии и гиперплазии, а в конце концов и к опухолевидному разрастанию соматотрофных клеток.

Гамартомы гипоталамуса (ганглиоцитомы) способствуют развитию акромегалии, секретируя релизинг-фактор для гормона роста. Таким образом, получено еще одно подтверждение синдрома гипоталамической акромегалии. Другие опухоли, особенно исходящие из поджелудочной железы, вызывают акромегалию, вырабатывая релизинг-гормон при вторичной гиперплазии соматотрофных клеток гипофиза. Релизинг-фактор гормона роста впервые был выделен именно из опухолей поджелудочной железы.

Клинические проявления. В большинстве случаев ускоренный рост становится очевидным в пубертатный период, но может проявиться уже в возрасте 5 лет. Конечный рост иногда достигает 250 см и более.

Акромегалия заключается главным образом в увеличении дистальных, а патологический рост фактически всех отделов тела. Окружность черепа увеличивается, нос становится широким, часто увеличен язык, черты лица огрубевает. Из-за чрезмерного роста нижней челюсти зубы становятся редкими. Пальцы на руках и ногах растут в основном в ширину. Может быть дорсальный кифоз. К числу ранних симптомов относится быстрая утомляемость. Возможны задержка полового созревания и гипогонадизм. Признаки повышения внутричерепного давления появляются позднее; сужение полей зрения иногда удается обнаружить лишь при тщательном обследовании.

Данные лабораторных исследований. Уровень соматотропного гормона в плазме повышается, достигая иногда 400 нг/мл. Часто отсутствуют отчетливые колебания его секреции и ее увеличение во время глубокого сна. Гипергликемия, развивающаяся при нагрузочной пробе с глюкозой, обычно не сопровождается снижением уровня гормона. Реакция на другие стимуляторы может отсутствовать, быть нормальной или парадоксальной. Например, уровень соматотропина может, вопреки ожидаемому, снизиться под влиянием L-дофа. У некоторых больных с акромегалией он вдруг повышается в результате введения им тиролиберина, а у 5-летнего ребенка с гигантизмом он повысился в ответ на введение тиролиберина в 3 раза. При акромегалии концентрация соматомедина С постоянно большая; у одного больного она колебалась в пределах 2,6—21,7 ЕД/мл при норме 0,31—1,4 ЕД/мл. Каждого больного ребенка необходимо подробнейшим образом обследовать, поскольку полученные результаты не только позволят глубже понять патогенетические механизмы, но и послужат ключом к выбору лечения.

Растущая или подвергающаяся кистозной дегенерации аденома может нарушить секрецию других гормонов передней доли гипофиза — гонадотропинов, ТТГ и/или АКТГ. Иногда повышенным оказывается уровень пролактина, а в одном случае удалось показать, что пролактин секретировался опухолью так же, как СТГ.

На рентгенограммах черепа могут быть видны расширенные турецкое седло и придаточные пазухи носа. Часты сетчатый рисунок фаланг и утолщение бугра пяточной кости. Процесс окостенения не нарушен.

Дифференциальный диагноз. В плане дифференциального диагноза в первую очередь следует подумать о наследственно-конституциональном высоком росте. Обычно в таких случаях высоким оказывается один из родителей (или оба) или кто-либо из близких родственников. Конституционально высокие люди пропорционально сложны и лишены каких бы то ни было признаков

повышенного внутричерепного давления. Чрезмерно быстрый рост детей с ожирением в предпубертативном возрасте — явление временное, они хотя и могут быть высокими, но не достигают гигантского роста. Часто необычно высокими бывают дети с преждевременным половым развитием, но они также не становятся гигантами, так как у них рано закрываются эпифизы, и рост прекращается. Высокородных нелеченых больных тиреотоксикозом, гипогонадизмом или с синдромом Марфана легко отличить по клиническим признакам, а уровни СТГ у них низкие. Гигантизмом, сопровождающимся повышенным уровнем гормона, страдают некоторые больные липодистрофией, но для них характерно отсутствие подкожной жировой клетчатки; появляется все больше данных о нарушении при этом заболевании функции гипоталамуса. Мозговой гигантизм, встречающийся значительно чаще гипофизарного, обычно удается дифференцировать клинически (см. ниже).

Лечение. Мнения об оптимальных способах лечения противоречивы, поскольку ни один из них не обеспечивает полностью удовлетворительных результатов. При симптомах повышенного внутричерепного давления показано хирургическое лечение. В отсутствие таких глазных симптомов, как отек дисков зрительных нервов и сужение полей зрения, эффективным может оказаться облучение обычное или пучками протонов высокой энергии. Бромкриптин (агонист дофамина) оказался эффективным у мальчика в возрасте 9 лет после его безрезультатного хирургического и лучевого лечения.

Мозговой гигантизм (синдром Сотоса)

Это заболевание, подобно гипофизарному гигантизму, характеризуется быстрым ростом, но уровень соматотропина в сыворотке остается в пределах нормы, а комплекс данных свидетельствует о том, что в основе патогенеза лежит мозговое нарушение. В большинстве случаев рост и масса тела больного, начиная с раннего возраста, превышает 90%, возможна макрокrania. Ребенок быстро растет и к возрасту 1 года длина его тела превышает 97%. Ускоренный рост продолжается в течение 4—5 лет, а затем ребенок растет с нормальной скоростью. Пубертатный период обычно наступает в обычные сроки или несколько раньше. Характерны большие кисти и стопы с утолщенным слоем подкожной жировой ткани. Голова большая, долихоцефалической формы, нижняя челюсть выступает вперед, глаза широко расставлены, разрез глаз антимонголоидный. Больной неловок, походка его неуклюжа, он абсолютно не спортивен, с трудом учится ездить на велосипеде и выполнять любые упражнения, требующие координации движений. Все это почти всегда сопровождается отставанием умственного развития, варьирующим по степени, но не прогрессирующим (рис. 16-2).

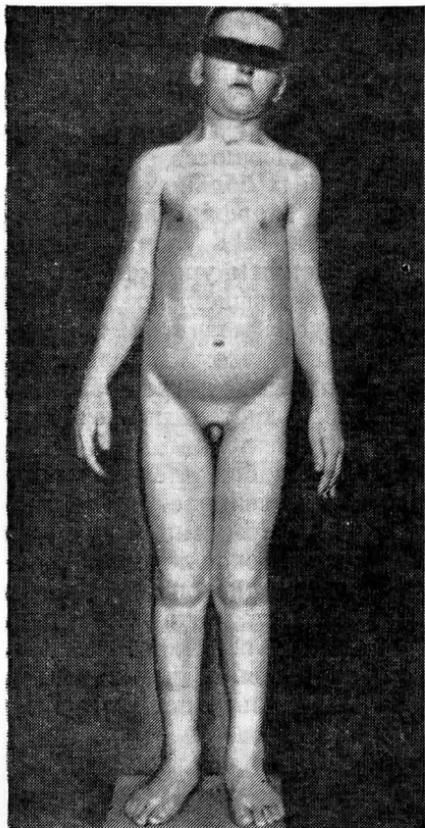


Рис. 16-2. Фотография мальчика в возрасте 8 лет с мозговым гигантизмом. Рост и костный возраст соответствуют таковым в возрасте 12 лет, IQ=60, изменения на электроэнцефалограмме. Обращают на себя внимание выступающие лоб и челюсть, непропорционально большие кисти и стопы. Половое развитие соответствует хронологическому возрасту. Уровни гормонов в крови были в пределах нормы. В зрелом возрасте рост достиг 208 см, половое развитие в норме, размер обуви 18.

На рентгенограмме можно видеть большой череп, высокую крышу глазниц, неизменное, но несколько наклоненное кзади турецкое седло и увеличенное расстояние между глазницами. Степень окостенения соответствует росту больного. Концентрация соматотропина в сыворотке находится в пределах нормы, а уровень 17-кетостероидов слегка повышен. Нередко появляются изменения на электроэнцефалограмме и выявляется расширение желудочковой системы мозга, выявляемое тем или иным методом.

Причина заболевания не известна и не ясно также, у всех ли больных одинаковый дефект. Описанный симптомокомплекс может быть связан с нарушением функции гипоталамуса, но оно пока не обнаружено. Описаны семейные случаи. Для больных, возможно, повышен риск таких злокачественных заболеваний, как опухоль Вильмса, рак печени, опухоли яичников и слюнных желез.

Прولاктинома

Аденома, секретирующая пролактин, — самая частая опухоль гипофиза у взрослых, но у детей была выявлена недавно. Обычно первые симптомы состоят в появлении головных болей. В числе других проявлений отмечают замедление роста, ускорение или задержку полового развития, первичную или вторичную аменорею, галакторею и гинекомастию. Уровень пролактина в крови повышен, достигая иногда 5000 нг/мл, но не повышается под влиянием тиролиберина. Некоторые опухоли инвазивны и вырастают до огромных размеров, вызывая нарушения полей зрения.

Механизм задержки полового созревания, очевидно, многофакторный. Имеет значение уменьшение секреции гормона роста, гонадотропных гормонов, рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона, а также прямое ингибирующее действие пролактина на гонады.

Основной метод лечения — удаление опухоли при трансфронтальном или трансфеноидальном доступе. Высокоэффективен бромкриптин. Он уменьшает секрецию пролактина и размеры опухоли на 50% более чем у $\frac{2}{3}$ взрослых больных. Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что микроаденомы никогда не становятся макроаденомами, а у многих больных возможно наступление спонтанных ремиссий, судя по клинике. Лечение при микроаденомах все чаще ограничивается консервативными методами.

16.3 ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Физиология полового развития. Гипоталамус, гипофиз и гонады активно взаимодействуют на протяжении многих лет еще до появления вторичных половых признаков. В детском возрасте уровни ФСГ и ЛГ в крови низкие, но вполне поддаются определению, а в предпубертатный период медленно повышаются. При определении в этот период уровня ЛГ с интервалом в 20 мин выявляют неравномерную пульсирующую секрецию его. Неравномерность ее усиливается во время сна. Об активном взаимодействии гипоталамуса, гипофиза и гонад до наступления пубертатного периода свидетельствует тот факт, что концентрация гонадотропинов у больных с синдромом Шерешевского — Тернера или с анорхией превышает таковую у здоровых детей того же возраста. В период, предшествующий пубертатному, яички способны реагировать на стимуляцию; введение человеческого хорионического гонадотропина мальчикам предпубертатного возраста сопровождается значительным повышением уровня тестостерона в плазме. Факторы, определяющие начало пубертатного периода, известны, остается выяснить, каким именно образом они действуют. До его наступления очень небольшого количества половых стероидов достаточно для торможения секреции гипоталамуса и гипофиза. С началом пубертата гипоталамический «гонадостат» становится все менее чувствительным к тормозящему действию половых стероидов на секрецию гонадотропинов. В результате уровни ЛГ и ФСГ в крови повышаются, гормоны стимулируют гонады и устанавливается новый гомеостатический уровень (gonadarche). Полагают, что это снижение чувствительности гипоталамуса важно для начала пубертата. У девочек в этот период резко увеличение продукции ФСГ предшествует увеличению концентрации в плазме эстрадиола; у мальчиков резкому повышению уровня тестостерона предшествует ускорение продукции ЛГ. В пубертатный период уровень в плазме биологически активного ЛГ повышается в большей

мере, чем иммунореактивного, следовательно, ЛГ подвергается как количественным, так и качественным изменениям. ФСГ и ЛГ, действуя синергично, способствуют тем изменениям в гонадах, которые наступают в этот период.

Согласно другим данным, созревание гипофиза и гонад не имеет отношения к инициации пубертата. Например, путем импульсного введения люлиберина можно индуцировать пубертат у обезьяны раннего возраста. Какие факторы активируют дремлющий гипоталамический механизм, не известно. По-видимому, выброс люлиберина и, следовательно, ЛГ вызывают осциллирующие разряды нейронов с интервалом примерно в 1 ч. Импульсная секреция ЛГ играет важную роль в инициации пубертата и физиологии размножения.

Другое критическое событие совершается в середине или в конце подросткового периода, по крайней мере у девочек, когда у них начинаются овуляторные циклы. Развивается механизм положительной обратной связи, благодаря которому повышение уровня эстрогена в середине цикла вызывает отчетливое увеличение, а не уменьшение секреции ЛГ. До середины подросткового периода эта способность эстрогена высвобождать ЛГ не проявляется. Начало пубертатного периода сопровождается и другими изменениями, в том числе увеличением секреции ЛГ во время сна и повышением способности гипофиза секретировать его в ответ на введение люлиберина.

В процессе полового созревания определенную роль играют также андрогены коры надпочечников (adrenarche). Уровни в крови дегидроэпиандростерона (ДГА) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГАС) начинают повышаться еще до появления самых ранних физикальных изменений, раньше увеличения концентрации гонадотропинов, тестостерона или эстрадиола (примерно в возрасте 6 лет), у девочек быстрее, чем у мальчиков. В количественном отношении ДГАС — основной С-19-кортикостероид крови, но его функция неизвестна. Полагают, что продукция андрогенов надпочечниками иницируется не АКТГ, а андрогенстимулирующим фактором надпочечников, однако прямые доказательства тому отсутствуют.

Время начала пубертата варьирует и больше коррелирует с костным возрастом, а не с хронологическим. Грудные бутоны — обычно первый признак пубертата у девочек (возраст 10—11 лет) — появляются за 2—2½ года до первой менструации, но этот интервал может увеличиться до 6 лет. В США у 95% девочек отмечается по крайней мере один признак пубертата в возрасте 12 лет, а средний возраст первой менструации составляет 12½ лет. Пик скорости роста всегда предшествует началу менструаций и наступает у девочек примерно на 2 года раньше, чем у мальчиков. Однако порядок событий, включающих скачок роста, появление грудных бутонов, оволосение лобка и развитие наружных половых органов, подвержен широким вариациям.

Время начала пубертата определяется также наследствен-

ными и средовыми факторами. Отмеченное в прошлом веке уменьшение среднего возраста появления первой менструации, по-видимому, связано с улучшением питания и укреплением здоровья в целом. Девочки негроидной популяции значительно опережают представительниц европеоидной популяции в развитии вторичных половых признаков. У занимающихся балетом, гимнастикой, плаванием, бегом и другими видами спорта девочек, у которых с раннего возраста сочетаются небольшая масса тела и высокая физическая активность, наступление пубертата и/или появление менструаций нередко значительно задерживаются. Это подтверждает положение о возможной связи между массой и составом тела, с одной стороны, и половым созреванием — с другой.

Первый признак пубертата у мальчиков — рост яичек (объем их перед его наступлением составляет 2—4 см³), за этим следуют пигментация и истончение мошонки, а затем рост полового члена, появляются лобковые волосы. Оволосение в подмышечных впадинах обычно соответствует середине пубертатного периода. В отличие от девочек ускорение роста у них начинается в период развившегося пубертата и достигает максимума в возрасте 14—16 лет; рост может продолжаться по достижении возраста 18 лет еще в течение длительного времени.

Из-за выраженной вариабельности возраста начала пубертатного периода в норме дать определение преждевременному половому развитию трудно. Считать его преждевременным можно у девочек в возрасте менее 8½ лет и у мальчиков в возрасте менее 10 лет, однако эти сроки условны.

Преждевременное половое развитие целесообразно подразделить на истинное и ложное (псевдопубертат). Истинное преждевременное половое развитие всегда изосексуальное и указывает не только на преждевременность вторичных половых признаков, но и на увеличение размеров и активности половых желез. При преждевременном псевдопубертате появляются некоторые вторичные половые признаки, но половые железы не созревают и нормальное гипоталамо-гипофизарно-гонадное взаимодействие не активируется. Половые признаки могут быть как изо-, так и гетеросексуальными. О них речь пойдет далее.

Причины преждевременного полового развития

Истинное преждевременное половое развитие (зависимое от гонадотропинов)

Идиопатическое

Поражение ЦНС

Опухоль мозга, гамартома в гипоталамической области, постэнцефалитические спайки, гидроцефалия

Опухоль, секретирующая гонадотропины

Опухоли ЦНС

Гепатобластома

Опухоль средостения в сочетании с синдромом Клайнфелтера

Нелеченый первичный гипотиреоз

Лечение вирилизирующей гиперплазии надпочечников

Синдром Мак-Кюна — Олбрайта поздний

Введение гонадотропинов
Преждевременный псевдопубертат (гонадотропиннезависимое состояние)

Девочки

Изосексуальное развитие (феминизация)

Опухоли яичников

Гранулезоклеточная опухоль

Тератома, хорионэпителиома

Опухоль полового тяжа с аннулярными тубулами (характерная для синдрома Пейтца — Джигерса)

Автономная функциональная киста яичника

Синдром Мак-Кюна — Олбрайта

Опухоль коры надпочечников

Экзогенные эстрогены

Гетеросексуальное развитие (вирилизация)

Врожденная гиперплазия надпочечников

Опухоль коры надпочечника

Опухоль, секретирующая тестостерон

Андробластома (арренобластома)

Тератома, продуцирующая андрогены

Экзогенные андрогены

Мальчики

Изосексуальное развитие (маскулинизация)

Первичная гиперплазия клеток Лейдига

Спорадическая аутосомно-доминантная, связанная с полом при туберозном склерозе

Врожденная гиперплазия надпочечника

Опухоль коры надпочечника

Гиперплазия клеток Лейдига

Опухоль из клеток Лейдига

Тератома (содержащая ткань коры надпочечника)

Экзогенные андрогены

Гетеросексуальное развитие (феминизация)

Опухоль коры надпочечника

Экзогенные эстрогены

Опухоль из сертолиевых клеток

Опухоль полового тяжа (характерная для синдрома Пейтца — Джигерса)

Частичное преждевременное половое развитие

Преждевременная adrenarche (pubarche)

Преждевременная thelarche

Преждевременное menarche

Недавно был выделен тип преждевременного полового созревания, не зависящего от изменений в системе гонадотропинов. По клиническим признакам его можно отнести к истинной форме, однако результаты специальных методов исследования не подтверждают участия в патогенезе системы гипоталамус — гипофиз.

Истинное преждевременное половое развитие

В настоящем разделе приводятся сведения о преждевременном половом созревании, обусловленном ранним включением в работу системы гипоталамус — гипофиз — гонады или эктопической секрецией хорионического гонадотропина. Раннее половое созревание, не зависящее от гонадотропинов, не включено в обсуждение.

Преждевременное половое развитие в отсутствие других патологических признаков

Ранее не удавалось установить причину преждевременного полового развития у 80—90% девочек и 50% мальчиков. После введения в практику компьютерной томографии и магнито-резонансных методов исследования число детей этой категории уменьшается. У девочек преждевременное половое развитие встречается значительно чаще, чем у мальчиков, причем преобладают спорадические формы.

Клинические проявления. Клиническое течение чрезвычайно variabelно. Половое развитие может завершаться быстро и и медленно; процесс созревания может стабилизироваться или даже регрессировать, чтобы позднее начаться вновь. Развитие может начаться в любом возрасте. Первый признак у девочек — развитие молочных желез, возможно одновременное оволосение лобка, но чаще оно появляется позднее. Затем развиваются наружные половые органы, появляются волосы в подмышечных ямках и начинаются менструации. Ранние менструальные циклы могут быть не столь регулярными, как при своевременном созревании. Менструация может появиться у ребенка на 1-м году жизни. Первые циклы обычно ановуляторные, но известен случай беременности у девочки в возрасте 5½ лет (рис. 16-3).

У мальчиков при преждевременном половом развитии увеличиваются половой член и яички, появляются волосы на лобке и частые эрекции. Голос становится более низким, ускоряется рост. Сперматогенез бывает уже в возрасте 5—6 лет, и возможны ночные поллюции. Результаты исследования биоптатов яичек свидетельствуют о стимуляции всех составляющих их элементов. Если преждевременное развитие полное, сперматогенез выражен в той или иной степени, но даже при неполном развитии в яичках определяются интерстициальные клетки (рис. 16-4).

Как у мальчиков, так и у девочек преждевременное половое развитие сопровождается приростом длины и массы тела, созреванием костей. Ускоренное окостенение приводит к раннему закрытию эпифизов, в результате чего конечный рост оказывается меньше, чем он мог быть в отсутствие преждевременного развития. Рост примерно у 1/3 больных не достигает 152 см. Степень развития зубов и интеллекта обычно соответствует хронологическому возрасту.

Данные лабораторных исследований. Уровни в плазме ФСГ и ЛГ могут быть высокими по отношению к возрасту больного. Однако у 50% больных показатели укладываются в пределы нормы. При регулярном наблюдении иногда выясняется, что повышенные уровни чередуются с нормальными. Более точным и чувствительным показателем гонадотропной функции у детей служит экскреция гонадотропинов с мочой за определенный промежуток времени — в течение 3 ч или всей ночи. Резко повышенный уровень ЛГ указывает на опухоль, секретирующую

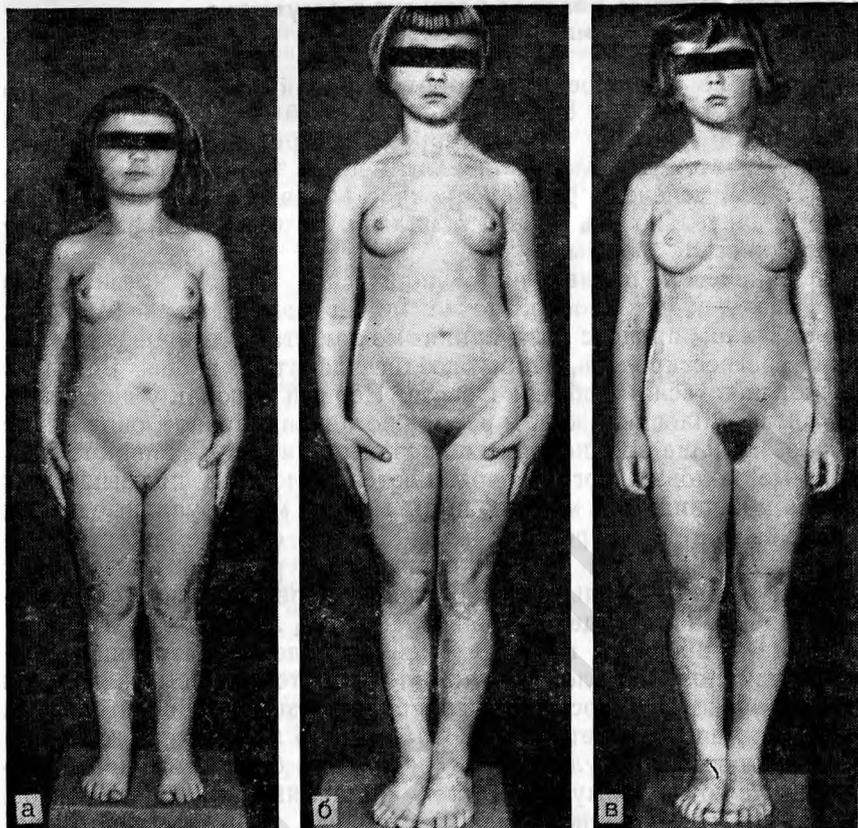


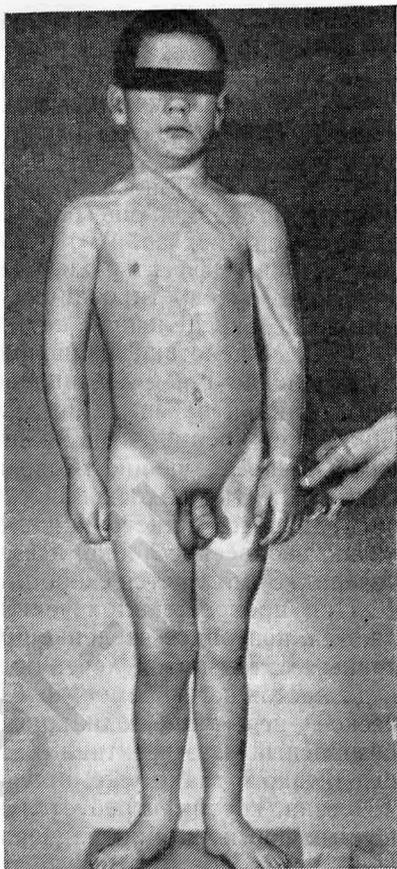
Рис. 16-3. Фотография девочки с идиопатическим преждевременным половым развитием в возрасте 3 лет 11 мес (а), 5 лет 8 мес (б) и 8½ лет (в). Развитие молочных желез и вагинальные кровотечения начались в возрасте 2½ лет. В возрасте 3 лет 11 мес костный возраст соответствовал 7½ годам, в 8 лет—14 годам. При повторном определении было выявлено, что уровни эстрогенов колебались в пределах 12—132 м. е. Гонадотропины в моче не определялись, пока ребенок не достиг возраста 5 лет. Суточная экскреция 17-кетостероидов колебалась на протяжении первых 5 лет жизни в пределах 1,6—2,1 мг. Интеллект и зубной возраст соответствовали хронологическому. Рост прекратился в возрасте 10 лет, достигнув 140 см.

хорионический гонадотропин (ХГТ), поскольку в большинстве случаев определяется перекрестная реакция с человеческим ХГТ.

Уровни в плазме тестостерона (у мальчиков) и эстрадиола (у девочек) обычно повышены в соответствии со стадией пубертата и костного возраста. Как и при обычном половом развитии, у девочек с идиопатическим преждевременным развитием концентрация эстрогенов в плазме может колебаться в широких пределах. Экскреция 17-кетостероидов с мочой остается в пределах нормы или слегка увеличена. Окостенение скелета опережает хронологический возраст и соответствует стадии полового

Рис. 16-4. Фотография мальчика в возрасте 3½ лет с преждевременным половым созреванием.

Рост соответствует такому в возрасте 5 лет, костный возраст — 8 лет. В моче определяются гонадотропины, экскреция кестеронидов составляет 1,9 мг/сут. Яички достаточно развиты. В их биоптате обнаружены интерстициальные клетки и развитые канальцы со зрелыми сперматогониями. В возрасте 5 лет рост мальчика соответствовал такому 10-летнего ребенка, а окостенение скелета — 14-летнего. Рост прекратился в возрасте 9 лет, достигнув 148,6 см. Неврологические нарушения отсутствовали, ребенок был смышленным.



развития. Возможны изменения на электроэнцефалограмме, свидетельствующие о первичной патологии нервной системы.

Дифференциальный диагноз. У девочек следует исключить поражение ЦНС, опухоли яичников, феминизирующие опухоли коры надпочечников, синдром Мак-Кюна—Олбрайта и экзогенные источники эстрогенов. Дифференциация обычно возможна на основе тщательно собранного анамнеза, полного физикального осмотра и лабораторных данных. Эхография используется для оценки состояния яичников,

компьютерная томография — для исключения внутричерепных повреждений. Если истинное преждевременное половое созревание вначале проявляется только развитием молочных желез, то на этом этапе его невозможно отличить от thelarche. Уровни гонадотропинов в плазме остаются еще в пределах нормы или незначительно повышены и диагноз определится лишь в процессе наблюдения.

В случае гонадотропиннезависимого преждевременного полового развития у мальчика в качестве возможных причин следует рассмотреть поражение мозга, аденогенитальный синдром, опухоль из клеток Лейдига и гепатому, продуцирующую гонадотропин. При аденогенитальном синдроме яички неадекватно малы по отношению к степени половой зрелости. Для обнаружения опухоли из клеток Лейдига обычно достаточно физикального осмотра, а гепатома, как правило, вызывает гепатомегалию. Другие семейные случаи ускоренного

созревания мужчин свидетельствуют о ее гонадотропиннезависимой форме.

Поражение мозга на отдельных этапах может ничем не проявляться даже на компьютерной томограмме, поэтому для окончательного исключения внутричерепного процесса ребенка следует повторно и тщательно обследовать на протяжении ряда лет.

Лечение. Состоит в назначении аналога люлиберина, более мощного и оказывающего более длительное действие, чем нативный гормон, и способного подавлять импульсную секрецию гонадотропинов. Эффект подавления заключается в том, что для длительного секретирования гонадотропинов клетки гипофиза должны с определенной периодичностью не испытывать стимулирующего действия люлиберина.

В течение 1 нед лечения базальный уровень гонадотропинов и их реакция на введение люлиберина снижаются, через 2 нед снижаются уровни эстрадиола у девочек и тестостерона у мальчиков. В последующие месяцы уменьшаются размеры молочных желез и матки (эхоскопически), выпадают волосы на лобке и прекращаются менструации. У мальчиков уменьшаются объем яичек, оволосение лобка, исчезают элементы агрессивности в поведении. Замедляется скорость роста и созревания костной ткани.

При прекращении лечения симптомы немедленно возобновляются, повторное введение препарата снова оказывается эффективным. Этот метод лечения используется уже в течение 6 лет и до настоящего времени в США продолжает проходить клиническое испытание, однако он уже зарекомендовал себя как безопасный и эффективный. Пока препарат вводят подкожно ежедневно, однако уже получены препараты пролонгированного действия, которые требуется вводить 1 раз в месяц, и лекарственные формы для интраназального введения.

Преждевременное половое развитие, обусловленное органическими изменениями в мозге

Этиология. Причиной преждевременного полового развития могут послужить самые разнообразные поражения ЦНС. Все они сопряжены с рубцеванием, инвазией или сдавлением гипоталамической области. Из числа таких поражений чаще других встречаются пинеаломы, глиомы зрительных нервов, располагающиеся над турецким седлом тератомы, нейрофибромы, астроцитомы и эпендимомы. Преждевременным половым развитием сопровождаются гипоталамические гамартомы (доброкачественные узелки, состоящие из нервных клеток и прикрепленные как к телу верхней челюсти, так и к серому бугру). Согласно имеющимся данным, они могут функционировать автономно, секретирова люлиберин в сосуды, соединяющиеся с кровеносной воротной системой гипофиза. Изредка внутричерепные опухоли вызывают преждевременное половое развитие у мальчиков, секретирова хорионический гонадотропин, стимулирующий клет-

ки Лейдига в яичках. Секретирующая хорионический гонадотропин герминома у девочки в предпубертатный период не вызвала преждевременного полового развития, так как отсутствовал ФСГ.

Клинические проявления. Некоторые из перечисленных опухолей растут медленно и ничем, кроме преждевременного полового развития, не проявляются. В связи с этим у ребенка как будто бы с неосложненным преждевременным половым развитием в конце концов могут появиться признаки повышения внутричерепного давления, оказывается, что у него опухоль. На возможность внутричерепного процесса указывают другие гипоталамические нарушения, такие как несахарный диабет, гипернатриемия в результате изменения осморегуляции секреции АДГ, гипертермия, ожирение, кахексия, неестественный плач или смех. О повреждении ЦНС свидетельствуют также судороги в анамнезе, отставание умственного развития или другие неврологические признаки. Половое развитие осуществляется по изо-сексуальному типу и гормональные сдвиги аналогичны наблюдаемым у детей без органических поражений ЦНС. Целесообразно определять уровень хорионического гонадотропного гормона, а сопоставление концентрации гормона в крови и спинномозговой жидкости может иметь значение для топической диагностики опухолевого процесса.

Примерно у 40 % мальчиков и 10 % девочек с преждевременным половым развитием его причиной служит внутричерепная опухоль, поэтому диагноз идиопатического преждевременного пубертата у мальчиков менее вероятен, чем у девочек. Быстрый темп полового созревания у ребенка раннего возраста или насильственный судорожный смех указывают на опухоль типа гамартумы.

Комплекс обследований, в который включается рентгенография черепа, электроэнцефалография и компьютерная томография (КТ), показан всем детям с истинным преждевременным половым развитием.

Лечение зависит от природы и локализации процесса. Гипоталамическая гамартома может быть удалена хирургическим путем. При невозможности произвести операцию эффект может наступить после введения аналога люлиберина, как и при конституциональной форме синдрома. То же лечение может быть проведено при посттравматическом синдроме. Некоторые опухоли, например герминомы, высокочувствительны к лучевому воздействию.

Синдром преждевременного полового развития и гипотиреоз

У детей при нелеченом гипотиреозе половое созревание обычно задерживается и начинается не ранее того момента, когда костный возраст соответствует 12—13 годам. В связи

с этим преждевременное половое развитие у ребенка при нелеченном гипотиреозе и допубертатном костном возрасте кажется странным и неожиданным. В литературе упоминается всего о нескольких десятках подобных случаев, однако этот феномен, по-видимому, не столь уж редкий. Из 54 тщательно обследованных больных первичным гипотиреозом у половины выявлены более или менее явные признаки изосексуального развития, опережающие процесс окостенения скелета.

Все больные длительно страдали тяжелым гипотиреозом с типичными клиническими проявлениями, включая отставание роста и окостенения скелета. В числе причин гипотиреоза отмечали лимфоцитарный тиреоидит, тиреоидэктомия, передозировку антигипотиреозных препаратов. Из них преобладали девочки, что отражает, по-видимому, более высокую частоту гипотиреоза у лиц женского пола. Высокая частота синдрома Дауна, вероятно, связана с поздней диагностикой гипотиреоза. Половое развитие обычно проявляется ростом молочных желез у девочек и увеличением яичек у мальчиков. В то же время характерные для пубертатного периода изменения секреции андрогенов корой надпочечников выражены слабо, о чем свидетельствует скудное оволосение лобка и подмышечных ямок или полное его отсутствие. Менструальные кровотечения могут быть даже при минимально развитых молочных железах. У некоторых больных выявляют расширение турецкого седла, галакторею, гиперпигментацию и отек дисков зрительных нервов.

Уровень в плазме ТТГ резко повышен; по неизвестной причине в избытке секретируются также пролактин, ЛГ и ФСГ. Вероятно, значительно повышен и уровень тиролиберина, но в норме он не стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. В чем бы ни заключалось нарушение, гипоталамогипофизарный регуляторный механизм быстро нормализуется при лечении тиреоидным гормоном.

Опухоли, секретирующие гонадотропины

Опухоли печени. Сообщается о 25 случаях изосексуального преждевременного развития, связанного с гепатобластомой или гепатомой. Все больные были мужского пола, время появления первых признаков полового развития — 4 мес — 8 лет (в среднем 2 года). Об этом диагнозе следует подумать при увеличении печени или обнаружении массы в правом верхнем квадранте живота. При гистологическом исследовании яичек выявляют гиперплазию интерстициальных клеток в отсутствие сперматогенеза. Опухолевые клетки продуцируют хорионический гонадотропин, стимулирующий преждевременное развитие половых желез. Уровень гонадотропина в сыворотке повышен, параллельно увеличивается и содержание в плазме α -фетопротейна. Эти биохимические маркеры можно использовать для оценки эффективности лечения. В плазме снижается уровень ФСГ, по-

вышаются уровни тестостерона и ЛГ; последнее обусловлено перекрестной реакцией ЛГ с хорионическим гонадотропином при радиоиммунологическом исследовании. Больных с гормонально-активными опухолями лечат так же, как с другими карциномами печени. Обычно больные живут менее 1 года, один ребенок живет практически здоровым более 5 лет.

Другие опухоли. Хорио- и тератокарцинома или тератома могут секретировать хорионический гонадотропин и спровоцировать преждевременное половое развитие. Опухоли могут локализоваться в ЦНС, средостении или половых железах. Чаще они встречаются у мальчиков при преждевременном половом созревании (21 на 100), чем у девочек (2 на 100). Опухоли средостения свойственны мальчикам с синдромом Клайнфельтера. В сыворотке больных содержатся хорионический гонадотропин и альфа-фетопротеин в большом количестве, уровень ФСГ снижен, а ЛГ повышен вследствие перекрестного реагирования с хорионическим гонадотропином.

Преждевременное половое развитие с фиброзной дисплазией костей и диспигментацией (синдром Мак-Кюна — Олбрайта)

Сочетание фиброзной дисплазии скелета с пятнистой пигментацией кожи и эндокринными нарушениями называют синдромом Мак-Кюна—Олбрайта. В числе эндокринных нарушений чаще всего называют преждевременное половое развитие, но возможны также гипертиреоз или кушингоидный синдром. Среди больных преобладают девочки. На протяжении многих лет считали, что в основе клинического симптомокомплекса лежит процесс в гипоталамусе, однако, согласно последним данным, эндокринные расстройства при этом синдроме могут быть результатом автономной гиперфункции периферических желез-мишеней. Установлено, например, что гипертиреоз не связан с гиперфункцией гипоталамуса, поскольку уровень ТТГ в плазме снижен. Гипертиреоз отличается от истинной болезни Грейвса тем, что он развивается на фоне многоузловой зоба и одинаково часто бывает у лиц обоего пола. При сопутствующем кушингоидном синдроме обнаруживают двустороннюю узловую гиперплазию коры надпочечников; уровень АКТГ у одного больного был низким. У нескольких обследованных девочек уровни ФСГ и ЛГ в плазме были снижены. Характерны также нормальные для препубертатного возраста ночные увеличения концентраций ЛГ и ФСГ, минимальный ответ ЛГ на введение люлиберина и резистентность к лечению его длительно действующими аналогами. Концентрации эстрадиола колеблются от нормы до резко увеличенной (>900 нг/мл) и сохраняют цикличность даже при лечении агонистом люлиберина. У многих больных девочек при ультразвуковом исследовании выявляют кисты яичников; уровень эстрадиола при этом коррелирует с размерами кист.

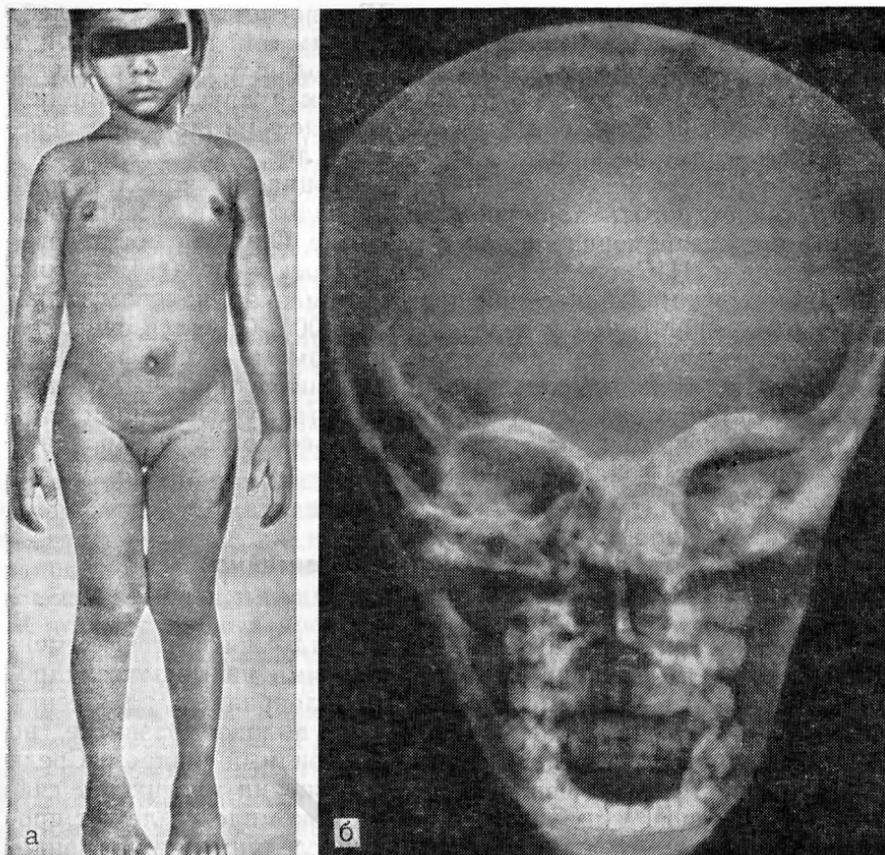


Рис. 16-5. Фотография и рентгенограмма черепа девочки в возрасте 4½ лет с преждевременным половым развитием, сочетающимся с полистной фиброзной дисплазией (синдром Мак-Кюна—Олбрайта).

Рост и костный возраст соответствуют хронологическому. Первая менструация была в 4 года (а). Обращают на себя внимание двустороннее развитие молочных желез, участки гиперпигментации на коже брюшной стенки и выбухание левой части лица. На рентгенограмме (б) выявлены фиброзная дисплазия дистального конца локтевой кости слева и утолщение костей левой глазницы и верхнечелюстного отростка лобной кости.

В более позднем возрасте у некоторых больных могут быть признаки истинного преждевременного полового созревания; это подтверждается тем, что ранний псевдопубертат способствует активации гипоталамо-гипофазерной системы (рис. 16-5).

Первая менструация у больных девочек бывает примерно в возрасте 3 лет, но известны случаи влагалищного кровотечения в возрасте 4 мес и появления вторичных половых признаков в возрасте 6 мес. Кушингоидный синдром также может развиваться в раннем возрасте, предшествуя преждевременному половому развитию.

Гипертиреоз чаще всего проявляется у детей в возрасте 3—12 лет, а иногда даже в возрасте до 9 мес. В сочетании с преждевременным половым развитием или как изолированные нарушения возможны гигантизм и акромегалия. У двух мальчиков резко повышенные уровни соматотропина не снижались после нагрузки глюкозой; у одного из них была обнаружена функциональная хромобластная аденома гипофиза, у другого — эозинофильная аденома.

Необходимо обследовать каждого больного. Кисты яичников могут регрессировать спонтанно. Хирургическое лечение требуется редко. Агонист люлиберина неэффективен. Обнадешивают результаты недавно разработанного метода лечения тестолактоном (ингибитор ароматазы). При кушингоидном синдроме показана адреналэктомия; при гипертиреозе больных лечат, как обычно при болезни Грейвса. Прогноз для жизни благоприятный, но из-за поражения костей и повторных патологических переломов возможны их деформации. По достижении зрелого возраста костные нарушения становятся постоянными.

Первичная гиперплазия интерстициальных клеток

Эта форма преждевременного полового созревания у мальчиков должна быть отграничена от истинного. У больных сохраняются препубертатные базальные уровни ЛГ, отсутствуют цикличность его секреции и пубертатный тип ответа на введение люлиберина, не выявляется хорионический гонадотропин. При этом уровень тестостерона заметно повышен и примерно соответствует степени его повышения при истинном преждевременном созревании. При биопсии яичек выявляют дифференцировку клеток, соответствующую половой зрелости или взрослому периоду жизни, включая и дифференцировку семявыносящих канальцев. Это подтверждает тот факт, что созревание не обусловлено системой гипоталамус — гипофиз. Причина активации интерстициальных клеток не выяснена. Заболевание генетически детерминировано и передается от больных мужчин и здоровых женщин-носителей по аутосомно-доминантному типу с проявлением только у лиц мужского пола. Нет сомнения в том, что аутосомно-доминантные проявления преждевременного полового созревания у мальчиков относятся именно к этой форме. У больных мужчин функция системы гипоталамус — гипофиз — гонады не изменена, не изменяется и характеристика фертильности. У мальчиков симптоматика проявлений неотличима от проявлений центрально обусловленного раннего полового созревания, за исключением более раннего возраста его начала. Ключом к диагнозу служит семейный анамнез.

Неполное преждевременное развитие

Преждевременное появление отдельных вторичных половых признаков в отсутствие остальных встречается не так уж редко;

чаще всего к ним относятся развитие молочных желез и рост волос на лобке и в подмышечных впадинах.

Преждевременное thelarche (изолированное развитие молочных желез). Этот термин используется по отношению к девочкам, у которых молочные железы начинают формироваться в возрасте до 8 лет без других признаков преждевременного полового созревания. Чаще всего развитие начинается в первые 2 года жизни, а в $1/3$ случаев грудные бутоны присутствуют с рождения. Развившиеся в период новорожденности молочные железы могут подвергнуться регрессу и развиться вновь. Иногда увеличивается только одна железа или одна увеличивается больше другой. У 50 % детей железы регрессируют в течение 2 лет, у остальных сохраняются до возраста 5 лет и более. Преждевременное thelarche — процесс обычно доброкачественный; в некоторых случаях это семейный признак. Рост и окостенение скелета не нарушены, менструации появляются в обычное время. Уровни ФСГ и ЛГ в плазме обычно соответствуют норме, однако реакция на введение люлиберина усилена. Уровень эстрадиола находится в пределах нормы или незначительно повышен. Эти данные свидетельствуют о незначительных изменениях в системе гипоталамус—гипофиз—яичники. В некоторых случаях выявляются одиночные фолликулярные кисты, в последующем самостоятельно регрессирующие.

Преждевременное thelarche может быть признаком начала истинного полового созревания или псевдопубертата. Оно может быть обусловлено медикаментозным лечением или другим экзогенным воздействием эстрогенов (см. ниже). «Эпидемия» преждевременного thelarche в Пуэрто-Рико, как предполагали, была связана с загрязнением пищевых продуктов эстрогенами. При обследовании ребенка необходимо определять уровень у него в плазме ФСГ, ЛГ и эстрадиола. В отдельных случаях необходимо ультразвуковое исследование яичников и других органов малого таза. За всеми детьми требуется длительное наблюдение специалиста. Уровни гонадотропинов и половых стероидов остаются в пределах нормы, однако уровень дегидроэпиандростерона сульфата существенно повышается. Это свидетельствует о преждевременном усилении активности коры надпочечников независимо и вне связи с активацией половых желез.

Преждевременное adrenarche обычно представляет собой доброкачественное состояние, однако требует тщательной дифференциации с истинным, преждевременным половым созреванием у мальчиков и опухолями надпочечников или их гиперплазией у девочек и мальчиков.

Показано исследование 17-гидроксипрогестерона, андростенедиона и тестостерона.

Преждевременное menarche. Менструация без других признаков полового созревания наблюдается чаще, чем преждевременное thelarche или adrenarche. У большинства девочек бывает всего один—три эпизода кровотечения, созревание начинается

в обычные сроки и менструальные циклы формируются нормально. Гонадотропины в плазме находятся на уровне нормы, но концентрация эстрадиола может увеличиться, что отражает «вспышки» активности яичников.

У некоторых больных яичники при ультразвуковом исследовании выявляют фолликулярные кисты яичников. Необходимо провести непосредственное физикальное обследование для исключения других причин вагинальных кровотечений, например вульвовагинитов, инородных тел, пролабирования уретры и опухолевых процессов.

Преждевременное adrenarche (изолированный рост волос на лобке и в подмышечных ямках). Вторичное оволосение в раннем возрасте при отсутствии других признаков полового созревания у девочек в возрасте до 8 лет, а у мальчика в возрасте до 9 лет называют преждевременным adrenarche. У девочек оно бывает значительно чаще, чем у мальчиков. Волосы вначале появляются на больших половых губах, затем на лобке и, наконец, в подмышечных впадинах. Тогда же появляется запах пота, свойственный взрослым. Дети обычно выше среднего роста, их костный возраст опережает хронологический.

Преждевременное половое развитие, обусловленное медикаментозными средствами

Появление вторичных половых признаков, подобно преждевременному наступлению пубертата, может быть вызвано разнообразными лекарственными препаратами. Особенно важно собрать подробный анамнез, чтобы выявить возможность случайного воздействия или приема половых гормонов. Преждевременный псевдопубертат описан у мальчиков и девочек как результат случайного приема эстрогенов (в том числе противозачаточных пилюль) и введения анаболических стероидов. Сообщалось о преждевременном псевдопубертате, обусловленном примесью половых гормонов в пищевых продуктах и таблетках витаминов. Через кожу могут всасываться эстрогены, содержащиеся в косметических препаратах. Недавнюю «эпидемию» преждевременного thelarche в Пуэрто-Рико связывают с загрязнением мясных продуктов, особенно цыплят, эстрогенами, применяемыми для интенсификации животноводства.

При ультразвуковом исследовании было выявлено увеличение размеров яичников и их кисты у 50% девочек и увеличение матки у 35%. Уровень гонадотропинов был в пределах нормы, а эстрогенов повышен у 33% детей. Экзогенные эстрогены вызывают интенсивное, темно-коричневое окрашивание ареола молочных желез, что обычно не встречается при эндогенных типах преждевременного развития. Преждевременно появившиеся вторичные половые признаки исчезают с прекращением введения экзогенных гормонов.

- Kaplan S. A.* Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. — Philadelphia: WB Saunders, 1982.
Wilson J. D., Foster D. W. (eds.) Williams Textbook of Endocrinology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985.

Гипопитуитаризм

- Asa S. L., Bilbao J. M., Kovacs K.* et al. Lymphocytic hypophysitis of pregnancy resulting in hypopituitarism: A distinct clinicopathologic entity. — *Ann. Intern. Med.*, 1981, 95, 166.
Bala R. M., Lopatka J., Leung A. et al. Serum immunoreactive somatomedin levels in normal adults, pregnant women at term, children at various ages, and children with constitutionally delayed growth. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 52, 508.
Blethen S. L., Welden V. V. Hypopituitarism and septo-optic "dysplasia" in first cousins. — *Am. J. Med. Genet.*, 1985, 21, 123.
Costin G., Murphree A. L. Hypothalamic-pituitary function in children with optic nerve hypoplasia. — *Am. J. Dis. Child.*, 1985, 139, 249.
Dean H. J., Bishop A., Winter J. S. D. Growth hormone deficiency in patients with histiocytosis. — *J. Pediatr.*, 1986, 109, 615.
Draznin M., Steeling M. W., Johanson A. J. Silver-Russel syndrome and cranio-pharyngioma. — *J. Pediatr.*, 1970, 96, 887.
Ellyin F., Khatir A. H., Singh S. P. Hypothalamic-pituitary functions in patients with transphenoidal encephalocele and midfacial anomalies. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51, 854.
Fleisher T. A., White R. M., Broder S. et al. X-linked hypogammaglobulinemia and isolated growth hormone deficiency. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1429.
Frasier S. D. Human pituitary growth hormone (hGH) therapy in growth hormone deficiency. — *Endocrinol. Rev.*, 1983, 4, 155.
Gertner J. M., Genel M., Gianfredi S. P. et al. Prospective clinical trial of human growth hormone in short children without growth hormone deficiency. — *J. Pediatr.*, 1984, 104, 172.
Golde D. W., Bersch N., Kaplan S. A. et al. Peripheral unresponsiveness to human growth hormone in Laron dwarfism. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 1156.
Hall J. G., Pallister P. D., Carren S. K. et al. Congenital hypothalamic hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus, and postaxial polydactyly—a new syndrome? Part I: Clinical, causal and pathogenetic considerations. — *Am. J. Med. Genet.*, 1980, 7, 47.
Hanna C. E., Krainz P. L., Skeels M. R. et al. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: Ten year experience in The Northwest Regional Screening Program. — *J. Pediatr.*, 1986, 109, 959.
Herman S. P., Baggenstoss A. M., Clothier M. D. Liver dysfunction and histologic abnormalities in neonatal hypopituitarism. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 892.
Jacobs L. S., Sneid D. S., Garland J. T. et al. Receptor-active growth hormone in Laron dwarfism. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 42, 403.
Johanson A. J., Morris G. L. A single growth hormone determination to rule out growth hormone deficiency. — *Pediatrics*, 1977, 59, 467.
Johnson J. D. et al. Hypoplasia of the anterior pituitary and neonatal hypoglycemia. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 634.
Klachko D. M., Winder N., Burns T. W. et al. Traumatic hypopituitarism occurring before puberty: Survival 35 years untreated. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1968, 28, 1768.
LaFranchi S. H., Lippe B. M., Kaplan S. A. Hypoglycemia during testing for growth hormone deficiency. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 244.
Lovinger R. D., Kaplan S. L., Grumbach M. M. Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglycemia and microphallus: Four cases secondary to hypothalamic hormone deficiencies. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 1171.

- Margalith D., Tze W. J., Jan J. E.* Congenital optic nerve hypoplasia with hypothalamic-pituitary dysplasia. — *Am. J. Dis. Child.*, 1985, 139, 361.
- Merimee J. T., Zapf J., Froesch E. R.* Insulin-like growth factors (IGF's) in pygmies and subjects with the pygmy trait: Characterization of the metabolic actions of IgF I and IGF II in man. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 55, 1081.
- Miller W. L., Kaplan S. L., Grumbach M. M.* Child abuse as a cause of post-traumatic hypopituitarism. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 724.
- Money J.* The syndrome of abuse dwarfism (psychosocial) or reversible hyposomatotropism. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 508.
- Nishi Y., Aihara K., Usui T.* et al. Isolated growth hormone deficiency type 1 A in a Japanese family. — *J. Pediatr.*, 1984, 104, 885.
- O'Dwyer J. A., Newton T. H., Hoyt W. F.* Radiologic features of septo-optic dysplasia (deMorsier syndrome). — *Am. J. Neuroradiol.*, 1980, 1, 443.
- Rapaport E. B., Ulstrom R. A., Gorlin R. J.* et al. Solitary maxillary central incisor and short stature. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 924.
- Richards G. E.* et al. Delayed onset of hypopituitarism: Sequelae of therapeutic irradiation of the central nervous system, eye and middle ear tumors. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 553.
- Rivarola M. A., Phillips J. A. III, Migeon C. J.* et al. Phenotypic heterogeneity in familial isolated growth hormone deficiency Type 1-A. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 34.
- Rogol A. D., Blizzard R. M., Foley T. P.* et al. Growth hormone releasing hormone and growth hormone: genetic studies in familial growth hormone deficiency. — *Pediatr. Res.*, 1985, 19, 489.
- Rogol A. D., Blizzard R. M., Johnson A. J.* et al. Growth hormone release in response to human pancreatic tumor growth hormone-releasing hormone-40 in children with short stature. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 580.
- Rudman D., Davis G. T., Priest J. H.* et al. Prevalence of growth hormone deficiency in children with cleft lip or palate. — *J. Pediatr.*, 1978, 93, 378.
- Rudman D., Kutner M. H., Blackston R. D.* et al. Children with normal-variant short stature: Treatment with human growth hormone for six months. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 123.
- Schriock E. A., Lustig R. H., Rosenthal S. M.* et al. Effect of growth hormone (GR)-releasing hormone (GRH) on plasma GH in relation to magnitude and duration of GH deficiency in 26 children and adults with isolated GH deficiency or multiple pituitary hormone deficiencies: Evidence for hypothalamic GRH deficiency. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58, 1083.
- Shalet S. M., Beardwell C. G., Twomey J. A.* et al. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. — *J. Pediatr.*, 1977, 90.
- Sklar C. A., Grumbach M. M., Kaplan S. L., Conte F. A.* Hormonal and metabolic abnormalities associated with central nervous system germinoma in children and adolescents and effect of therapy: Report of 10 patients. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 52, 9.
- Tanner J. M., Lejarraga H., Cameron N.* The natural history of the Silver-Russell syndrome: A longitudinal study of thirty-nine cases. — *Pediatr. Res.*, 1975, 9, 611.
- Thomasett M. J., Conte F. A., Kaplan S. L., Grumbach M. M.* Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: Review of effect of treatment in 42 patients. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 728.
- Thorner M. O., Reschke J., Chitwood J.* et al. Acceleration of growth in two children treated with human growth hormone-releasing factor. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 4.
- Valenta L. J., Siegel M. B., Lesniak M. A.* et al. Pituitary dwarfism in a patient with circulating abnormal growth hormone polymers. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 214.
- Van Vliet G., Styne D. M., Kaplan S. L.* et al. Growth hormone treatment for short stature. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 1016.
- White M. C., Chahal P., Banks L.* et al. Familial hypopituitarism associated with an enlarged pituitary fossa and an empty sella. — *Clin. Endocrinol.*, 1986, 24, 63.

- Wilkinson I. A., Duck S. C., Gager W. E.* et al. Empty-sella syndrome. Occurrence in childhood. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 245.
- Zadik Z., Chalew S. A., Raitt S.* et al. Do short children secrete insufficient growth hormone? — *Pediatr.*, 1985, 76, 355.

Гиперпитуитаризм

- AvRuskin T. W., Sau K., Tang S.* et al. Childhood acromegaly: Successful therapy with conventional radiation and effects of chlorpromazine on growth hormone and prolactin secretin. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 37, 380.
- Bale A. E., Drum A., Perry D. M.* et al. Familial Sotos syndrome (cerebral gigantism): Craniofacial and psychological characteristics. — *Am. J. Med. Genet.*, 1985, 20, 613.
- Clemmons D. R., Van Wyk J. J., Ridgway E. C.* et al. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 301, 1138.
- Costin G., Fefferman R. A., Kogut M. D.* Hypothalamic gigantism. — *J. Pediatr.*, 1973, 83, 419.
- Dodge P. R., Holmes S. J., Sotos J. F.* Cerebral gigantism. — *Devel. Med. Child. Neurol.*, 1983, 25, 248.
- Guyda H., Robert F., Colle E.* et al. Histologic, ultrastructural and hormonal characterization of a pituitary tumor secreting both HGH and prolactin. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 36, 531.
- Lightner E. S., Winter J. S. D.* Treatment of juvenile acromegaly with bromocriptine. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 494.
- Liuzzi A., Dellabonzana D., Oppizzi G.* et al. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 656.
- Lucas C.* Diagnostic and developmental aspects of prolactin adenomas in children. — *Arch. Fr. Pediatr.*, 1980, 37, 79.
- Patton M. L., Woolf P. D.* Hyperprolactinemia and delayed puberty: A report of three cases and their response to therapy. — *Pediatr.*, 1983, 71, 572.
- Sack J., Friedman E., Tadmor R.* et al. Growth and puberty arrest due to prolactinoma. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1984, 73, 863.
- Sadeghi-Nejad A., Wolfsdorf J. I., Biller B. J.* et al. Hyperprolactinemia causing primary amenorrhea. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 802.
- Spense J. H., Trias E. P., Raitt S.* Acromegaly in a 9½ year old boy. — *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 123, 504.
- Whitaker M. D., Scheithaver B. W., Hayles A. B.* et al. The hypothalamus and pituitary in cerebral gigantism. A clinico-pathologic and immunocytochemical study. — *Am. J. Dis. Child.*, 1985, 139, 679.

Несахарный диабет

- Adams J. M., Kenny J. D., Rudolph A. J.* Central diabetes insipidus following intraventricular hemorrhage. — *J. Pediatr.*, 1976, 88, 292.
- Assadi F. K., John E. G.* Hypouricemia in neonates with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. — *Pediatr. Res.*, 1985, 19, 424.
- Bode H. H., Harley B. M., Crawford J. D.* Restoration of normal drinking behavior by chlorpropamide in patients with hypodipsia and diabetes insipidus. — *Am. J. Med.*, 1971, 51, 304.
- Brauerman L. E., Mancini J. P., McGoldrick D. M.* Hereditary idiopathic diabetes insipidus. A case report with autopsy findings. — *Ann. Intern. Med.*, 1965, 63, 503.
- Coggins C. H., Leaf A.* Diabetes insipidus. — *Am. J. Med.*, 1967, 42, 807.
- Czernichow P., Pomerade R., Basmaciogullari A.* et al. Diabetes insipidus in children. III. Anterior pituitary dysfunction in idiopathic types. — *J. Pediatr.*, 1985, 106, 41.
- Friedman A. L., Segar W. E.* Antidiuretic hormone excess. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 521.
- Hays R. M.* Antidiuretic hormone. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 659.
- Hendricks S. A., Lippe B., Kaplan S. A.* et al. Differential diagnosis of diabetes

- insipidus: Use of DDAVP to terminate the seven-hour water deprivation test. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 244.
- Khare S. K.** Neurohypophyseal dysfunction following perinatal asphyxia. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 628.
- Kohn B., Norman M. E., Feldman H.** et al. Hysterical polydipsia (compulsive water drinking). — *Am. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 210.
- Lee W. P., Lippe B., LaFranchi S. H.** et al. Vasopressin analogue DDAVP in the treatment of diabetes insipidus. — *Am. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 166.
- Linshaw M. A., Sey M., DiGeorge A. M.** et al. A potential danger of oral chlorpropamide therapy: Impaired excretion of a water load. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 34, 562.
- Miller M., Moses A. M.** Urinary antidiuretic hormone in polyuric disorders and in appropriate ADH syndrome. — *Ann. Intern. Med.*, 1972, 77, 715.
- Richardson D. W., Robinson A. G.** Desmopressin. — *Ann. Intern. Med.*, 1985, 103, 228.
- Richman R. A., Post E. M., Nortman D. D.** et al. Simplifying the diagnosis of diabetes insipidus in children. — *Am. J. Dis. Child.*, 1981, 135, 839.
- Sklar C., Fertig A., David R.** Chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in childhood. — *Am. J. Dis. Child.*, 1985, 139, 733.
- Toth E. L., Bowen P. A., Crockford P. M.** Hereditary central diabetes insipidus: Plasma levels of antidiuretic hormone in a family with a possible osmoreceptor defect. — *Canad. Med. Assoc. J.*, 1984, 131, 1237.
- Zerbe R. L., Robertson G. L.** A comparison of plasma vasopressin with a standard direct test in the differential diagnosis of polyuria. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 1539.

Преждевременное половое созревание

- Barnes N. D., Hayles A. B., Ryan R. J.** Sexual maturation in juvenile hypothyroidism. — *Mayo Clin. Proc.*, 1973, 48, 849.
- Bidlingmair F., Butenandt O., Knorr D.** Plasma gonadotropins and estrogens in girls with precocious puberty. — *Pediatr. Res.*, 1977, 17, 91.
- Bullough V. L.** Age at menarche: A misunderstanding. — *Science*, 1981, 213, 365.
- Clements J. A., Reyes F. I., Winter G. S. D.** et al. Studies on human sexual development. IV. Fetal pituitary and serum, and amniotic fluid concentrations of prolactin. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1977, 44, 408.
- Comite F., Pescovitz O. H., Rieth K. G.** et al. Luteinizing hormone-releasing hormone analog treatment of boys with hypothalamic hamartoma and true precocious puberty. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 888.
- Comite F., Shawker T. H., Pescovitz O. H.** et al. Cyclical ovarian function resistant to treatment with an analogue of luteinizing hormone releasing hormone in McCune-Albright syndrome. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 1032.
- Conte F. A., Grumbach M. M., Kaplan S. L.**, et al. Correlation of luteinizing hormone-releasing factor-induced luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in agonal patients: Relation to the restraint of puberty. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 50, 163.
- Curatola P., Cusmai R., Finocchi G.**, et al. Gelastic epilepsy and true precocious puberty due to hypothalamic hamartoma. — *Devel. Med. Child. Neurol.*, 1984, 26, 509.
- Danon M., Robboy S. J., Sully R.**, et al. Cushing syndrome, sexual precocity and polyostotic fibrous dysplasia in infancy. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 817.
- DiGeorge A. M.** Albright syndrome: Is it coming of age? — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 1018.
- Feuillan P., Foster C. M., Pescovitz O. H.** et al. Treatment of precocious puberty in the McCune Albright syndrome with the aromatase inhibitor testolactone. — *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 115.
- Foster C. M., Ross J. R., Shawker T.**, et al. Absence of pubertal gonadotropin secretion in girls with McCune-Albright syndrome. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58, 1161.

- Frisch R. E., Wyshak G., Vincent L.* Delayed menarche and amenorrhea in ballet-dancers. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 17.
- Harlan W. R., Grillo G. P., Cornoni-Huntley J., Leaverton P. E.* Secondary sex characteristics of boys 12—17 years of age. — *Pediatr.*, 1979, 95, 293.
- Harlan W. R., Harlan E. A., Grillo G. P.* Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age. The US Health Examination Survey. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 1074.
- Hertz R.* Accidental ingestion of estrogens by children. — *Pediatrics*, 1958, 21, 203.
- Holland F. J., Fishman L., Bailey J. D.* et al. Ketoconazole in the managements of precocious puberty not responsive to LH-RH-analogue therapy. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 1023.
- Ilicke A., Prager Lewin R., Kauli R.* et al. Premature thelarche—Natural history and sex hormone secretion in 68 girls. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1984, 73, 756.
- Jenner M. R., Kelch K. P., Kaplan S. L.* et al. Plasma estradiol in prepubertal children, pubertal females and in precocious puberty, premature thelarche hypogonadism, and in a child with a feminizing ovarian tumor. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1972, 34, 521.
- Kulin H. E., Reiter E. O.* Gonadotropins during childhood and adolescence: A review. — *Pediatrics*, 1973, 51, 260.
- Lee P. A., Xenakis T., Winer J.* et al. Puberty in girls: Correlation of serum levels of gonadotropins, prolactin, androgens, estrogens and progestins with physical changes. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 42, 775.
- Lightner E. S., Penny R., Frasier S. D.* Pituitary adenoma in McCune-Albright syndrome: Follow-up information. — *J. Pediatr.* 1976, 89, 159.
- Lin T. H., LePage M. E., Henzl M.* et al. Intranasal nafarelin: An LH-RH analogue treatment of gonadotropin-dependent precocious puberty. — *J. Pediatr.*, 1986, 109, 954.
- Lippe B. M., Edwards M. S. B., Braunstein G. D.* et al. A nonmalignant teratoma secreting hCG: Expanding the spectrum of ectopic hormone production. — *J. Pediatr.*, 1984, 105, 765.
- Lucky A. W., Rich B. H., Rosenfield R. L.* et al. LH bioactivity increases more than immunoactivity during puberty. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 205.
- Mills J. L., Stolley P. D., Davies J.* et al. Premature thelarche. Natural history and etiologic investigation. — *Am. J. Dis. Child*, 1981, 135, 743.
- Nakagawara A., Ikeda K., Tsuneyoshi M.* et al. Hepatoblastoma producing alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin. — *Cancer*, 1985, 56, 1636.
- Pescovitz O. H., Comite F., Hench K.* et al. The NIH experience with precocious puberty: Diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. — *J. Pediatr.*, 1986, 108, 47.
- Price R. A., Lee P. A., Albright A. L.* et al. Treatment of sexual precocity by removal of a luteinizing hormone-releasing hormone secreting hamartoma. — *JAMA*, 1984, 251, 2247.
- Rieter E. O., Fuldauer V. G., Root A. W.* Secretion of the adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood and adolescence in sick infants and in children with endocrinologic abnormalities. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 766.
- Romshe C. A., Sotos J. F.* Intracranial human chorionic gonadotropin-secreting tumor with precocious puberty. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 250.
- Rosenfeld R. G., Reitz R. E., King A. B., Hintz R. L.* Familial precocious puberty associated with isolated elevation of luteinizing hormone. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 859.
- Saenz de Rodriguez C. A., Bongiovanni A. M., Conte de Bossego L.* An epidemic of precocious development in Puerto Rican children. — *J. Pediatr.*, 1985, 107, 393.
- Schimke R. N., Madigan C. M., Silver B. J.* et al. Choriocarcinoma, thyrotoxicosis, and the Klinefelter syndrome. — *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1983, 9, 1.
- Shaul P. W., Towbin R. B., Chernausk S. D.* Precocious puberty following severe head trauma. — *Am. J. Dis. Child.*, 1985, 139, 467.
- Stanhope R., Adams J., Brook C. G. D.* Fluctuation of breast size in isolated premature thelarche. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1985, 74, 454.

- Stanhope R., Adams J., Brook C. G. D.* The treatment of central precocious puberty using an intranasal LHRH analogue (Buserlin). — *Clin. Endocrinol.*, 1985, 22, 795.
- Styne D. M., Harris D. A., Egli C. A. et al.* Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist: Effect on growth, pelvic sonography and hypothalamic-pituitary-gonadal axis. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 61, 142.
- Voutilainen R., Perheentupa J., Apter D.* Benign premature adrenarche: Clinical features and serum steroid levels. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1983, 72, 707.

16.4 БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основная функция щитовидной железы — синтезировать тироксин (T_4) и 3,5,3'-трийодтиронин (T_3). Единственная известная физиологическая роль йода — это участие в синтезе этих гормонов; суточная потребность в нем составляет 75—150 мкг. В США в сутки потребляют его по 240—700 мкг. В какой бы химической форме йод ни попал в организм, он в конце концов достигает щитовидной железы в форме йодида. Ткань железы обладает сродством к йоду и способна его захватывать (с градиентом 100—1), транспортировать и концентрировать в фолликулах, чтобы затем включить в синтез тиреоидного гормона.

Прежде чем захваченный йодид вступит в реакцию с тирозином, он должен окислиться; она катализируется тиреоидной пероксидазой. Клетки щитовидной железы продуцируют также специфический тиреопротейн — глобулин, содержащий примерно 120 остатков тирозина. В результате иодирования тирозина образуются монойодтирозин и дийодтирозин; затем ассоциируются две молекулы дийодтирозина, образуя T_4 , или одна молекула дийодтирозина с молекулой монойодтирозина, образуя T_3 . О существовании фермента, катализирующего эти реакции, ничего не известно. Образовавшиеся гормоны хранятся в составе тиреоглобулина в просвете фолликула (коллоид) до того, как доставиться к клеткам организма. Тиреоглобулин (ТГ) — огромный глобулярный гликопротеин с относительной молекулярной массой порядка 660 000, при нормальных условиях определяется в крови большинства людей в количестве нескольких нанোগرامмов. Из тиреоглобулина под влиянием активированных протеаз и пептидаз высвобождаются T_4 и T_3 .

Трийодтиронин метаболически активнее, чем T_4 , в 3—4 раза. Лишь 20 % циркулирующего в крови T_3 секретируются щитовидной железой, остальное количество образуется в результате дейодирования T_4 под влиянием тироксин-5'-дейодазы в печени, почках и других периферических тканях. На долю T_3 приходится большая часть физиологического действия тиреоидных гормонов. В количественном отношении T_4 больше, чем T_3 , но он слабо связывается с ядерными рецепторами, и его физиологическое действие преимущественно опосредовано превращением в T_3 . В настоящее время существуют надежные методы определения содержания T_3 в крови, которое в 50 раз меньше содержания T_4 .

Гормоны щитовидной железы повышают потребление кислорода тканями, стимулируют синтез белков, влияют на рост и дифференцировку клеток, метаболизм углеводов, липидов и витаминов. Гормоны в свободном виде проникают в клетки, специфически связываются с цитозольными рецепторами для T_3 и T_4 и транспортируются в митохондрии или в ядро, где принимают участие в активации транскрипции.

Циркулирующие в крови гормоны щитовидной железы (T_4 и T_3) прочно связаны с тироксинсвязывающими белками, в основном с тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ); меньшее значение имеют тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА) и альбумин. Концентрация или связывающая способность ТСГ нарушаются при многих патологических состояниях; эти показатели следует принимать во внимание, интерпретируя уровни T_4 и T_3 .

Функция щитовидной железы регулируется тиреотропным гормоном (ТТГ) — гликопротеином, продуцируемым и секретируемым передней долей гипофиза. Его действие на секрецию тиреоидных гормонов опосредовано активацией аденилатциклазы в клетках щитовидной железы. Молекула ТТГ состоит из двух нековалентно связанных субъединиц (цепей) — α (ТТГ- α) и β (ТТГ- β). Специфические радиоиммунологические методики позволяют определять содержание в крови и свободных субъединиц, и ТТГ. Синтез и секрецию ТТГ стимулирует тиролиберин, который синтезируется гипоталамусом и секретируется в гипофиз. Тиролиберин обнаруживается во многих отделах мозга и в других органах. Наряду со своей эндокринной функцией он, вероятно, выполняет роль нейротрансмиттера. Тиролиберин представляет собой простой трипептид, доступный для использования в клинических целях. В случае сниженной продукции тиреоидного гормона уровни в крови ТТГ и тиролиберина должны быть повышены. Избыток тиролиберина или ТТГ приводит к гипертрофии и гиперплазии клеток щитовидной железы, повышенному захвату ими йода и ускорению синтеза тиреоидных гормонов. Экзогенный тиреоидный гормон и его избыточный синтез тормозят продукцию ТТГ.

Дальнейший контроль за уровнем циркулирующих в крови гормонов щитовидной железы осуществляется на периферии. При многих заболеваниях, не связанных со щитовидной железой, снижена экстратиреоидная продукция T_3 ; активность тироксин-5'-дейодазы тормозят ряд факторов, в том числе голодание, хроническое недоедание, острые заболевания и некоторые лекарственные препараты. Концентрация T_3 может быть значительно сниженной при нормальных уровнях T_4 и ТТГ. Низкая концентрация T_3 приводит, по-видимому, к замедлению скорости продукции кислорода, утилизации субстрата и других катаболических процессов.

Тиреоидные гормоны в сыворотке

С появлением радиоиммунологического метода анализа (РИА) все другие способы определения содержания T_4 и T_3 вышли из употребления. Данные об уровне T_3 (3,5,3'-трийодтиронина) играют важную роль в диагностике заболеваний щитовидной железы, особенно гипертиреоза. В сыворотке крови присутствует и метаболически инертная форма T_3 — реверсивный T_3 (3', 3', 5'-трийодтиронин или rT_3); радиоиммунологическими методами определяются и T_3 , и rT_3 . Уровни T_4 , T_3 и rT_3 подвержены нормальным возрастным изменениям, поэтому, интерпретируя результаты их определения, необходимо учитывать возраст, особенно в период новорожденности (см. ниже).

В крови здоровых людей циркулирует определенное количество тиреоглобулина (ТГ), а у детей с врожденным атиреозом его нет. Продукция ТГ, по-видимому, регулируется тиротропином. Повышенная концентрация ТГ характерна для больных с дифференцированным раком щитовидной железы, что можно использовать как маркер при наблюдении за такими больными после лечения.

Уровень ТТГ легко определяется радиоиммунологически и служит одним из наиболее чувствительных диагностических показателей первичного гипертиреоза. По окончании периода новорожденности концентрация ТТГ в сыворотке крови в норме не превышает 6 мкЕД/мл. Секрцию ТТГ можно стимулировать внутривенным введением тиролиберина (7 мкг/кг). У здоровых людей уровень ТТГ повышается через 30 мин после введения тиролиберина. При гипертиреозе концентрация ТТГ в сыворотке не увеличивается после введения тиролиберина, так как действие последнего на гипофиз блокировано высокими уровнями тиреоидных гормонов. В то же время при даже очень легкой недостаточности щитовидной железы введение тиролиберина приводит к неадекватно резкому повышению уровня ТТГ. У больных с гипофизарной или гипоталамической недостаточностью базальная концентрация ТТГ низкая; нормальная реакция на тиролиберин указывает на локализацию первичного дефекта в гипоталамусе.

Щитовидная железа плода и новорожденного

К 10-й—12-й неделе внутриутробного развития щитовидная железа плода сформирована и способна концентрировать йод и синтезировать йодтирозины. В это же время развивается гипофиз плода; он содержит ТТГ, но гипоталамо-гипофизарно-тироидная система плода формируется независимо от материнского влияния. Через плаценту млекопитающих T_4 , T_3 и ТТГ не проникают. Начиная с 10—12-й недели, щитовидная железа плода способна концентрировать йод и синтезировать гормоны. Концентрация T_4 в сыворотке плода прогрессивно нарастает, дости-

гая к срочным родам примерно 115 мкг/л. До 30-й недели беременности уровень T_3 в сыворотке плода ниже чувствительности метода его определения, а к родам постепенно повышается примерно до 500 мкг/л. В то же время концентрация реверсивного T_3 у плода очень высокая (2500 мкг/л на 30-й неделе) и к рождению снижается до 1500 мкг/л. Максимальная концентрация ТТГ в сыворотке крови плода — около 150 мкЕД/л — приходится на период от 20-й до 24-й недели гестации, а к родам постепенно снижается до 100 мкЕД/л.

Во время родов выброс ТТГ резко повышается; у доношенного ребенка через 30 мин после рождения концентрация гормона в сыворотке крови максимальна, достигая 700 мкЕД/л. В ближайшие 24 ч уровень ТТГ быстро падает и в последующие 2 дня продолжает постепенно снижаться до 10 мкЕД/мл. Острое повышение секреции ТТГ сопровождается значительным нарастанием концентрации T_3 , которая примерно через 4 ч достигает 3000 мкг/л. Этот подъем, по-видимому, обусловлен периферическим превращением T_4 в T_3 . Затем уровень T_3 постепенно снижается и к концу 1-й недели жизни не превышает 2000 мкг/л. В течение первых 2 недель концентрация rT_3 сохраняется на уровне 2000 мкг/л, а к 4-й неделе снижается примерно до 500 мкг/л.

Тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ) в сыворотке крови. Тиреоидные гормоны транспортируются в плазме крови связанными с ТСГ. Иногда необходимо определить содержание ТСГ, так как оно увеличивается или уменьшается при самых разнообразных ситуациях и влияет на уровень тироксина. ТСГ связывает около 80 % T_4 и 50 % T_3 . Уровни ТСГ повышаются при беременности, в период новорожденности. Эстрогены (противозачаточные пилюли), перфеназин, героин и клофибрат также повышают концентрацию ТСГ, а андрогены, анаболические стероиды, глюкокортикоиды и L-аспарагиназа снижают ее. Это обусловлено модуляцией синтеза ТСГ печенью. Самой частой причиной медикаментозного изменения показателей функции щитовидной железы является использование дифенина и других барбитуратов. Дифенин — индуктор печеночных ферментов — стимулирует деградацию T_4 печенью и ускоряет транспорт T_4 в ткани. Аналогичным действием обладает фенобарбитал. Некоторые лекарственные препараты, в частности дифенин, тормозят также связывание T_4 и T_3 с ТСГ. Высокий и низкий уровни ТСГ могут быть и наследственно обусловлены (см. ниже).

Концентрацию ТСГ и его связывающую способность определяют различными методами. Чаще всего используют те или иные вариации пробы на сорбцию трийодтиронином на смолах (RT_3U) — скринирующий тест для интерпретации результатов определения содержания T_4 ; этой пробой никогда не следует ограничиваться при оценке функции щитовидной железы. Произведение концентрации T_4 в сыворотке крови и поглощения T_3 (T_3 индекс, или индекс T_4 — RT_3U) строго коррелирует с концентрацией сво-

бодного T_4 в сыворотке. Этот индекс повышен при гипертиреозе, снижен при гипотиреозе и нормальный у эутиреоидных больных с измененной концентрацией ТСГ. Необходимо помнить о межлабораторной вариабельности нормальной величины индекса, которая связана как с вариабельностью результатов определений разными стандартными наборами, так и с разными способами расчета и выражения индекса. Существует радиоиммунологический метод измерения концентрации ТСГ.

Радионуклидные исследования *in vivo*. С резким улучшением прямых методов оценки функции щитовидной железы уменьшилось значение показателей поглощения ею радиоактивного йода. Функцию тиреоидного механизма захвата и концентрации йода можно оценить с помощью радионуклида ^{123}I (период полураспада 13 ч). Современная технология позволяет обходиться дозами изотопа, значительно меньшими, чем применялись в прошлом (0,1—0,5 мКи). Для обследования детей лучше использовать радионуклид технеция ($^{99\text{Tc}}$), который в отличие от йода захватывается, но не связывается прочно щитовидной железой, и его период полураспада составляет всего 6 ч. Сканирование щитовидной железы показано для обнаружения эктопической тиреоидной ткани, характеристики узлов в щитовидной железе и для решения вопроса о наличии тиреоидной ткани в случае агенезии щитовидной железы. Такое исследование следует выполнять с $^{99\text{Tc}}$ в виде пертехнетата, который позволяет обойтись более низкой дозой облучения при высоком качестве сканограмм. Обследовать ребенка с применением ^{131}I можно только в том случае, когда речь идет о раке щитовидной железы.

Изменения уровня тироксинсвязывающего белка

Изменения уровня ТСГ клинически ничем не проявляются и не требуют лечения. Здесь они обсуждаются лишь потому, что могут служить источником ошибок при диагностике гипер- и гипотиреоза.

Дефицит ТСГ наследуется, как сцепленный с X-хромосомой доминантный признак. Обладающие этим признаком мальчики эутиреоидны. ТСГ отсутствует или его мало, уровень T_4 в сыворотке крови низкий, а RT_3U — высокий. У гетерозиготных женщин концентрация ТСГ в сыворотке крови средняя, T_4 — на нижней границе нормы, а RT_3U — на верхней границе нормального. Гомозиготные женщины не описаны, но известен случай дефицита ТСГ у женщины с кариотипом 45,X. Отсутствие ТСГ в пуповинной крови мальчиков с дефицитом ТСГ свидетельствует о том, что этот белок не проникает через плацентарный барьер. Редкий случай полного отсутствия ТСГ у здоровой женщины доказал, что это не мешает нормальному течению беременности.

Врожденный дефицит ТСГ обнаруживают при скрининге новорожденных на гипотиреоз. Его частота среди новорожден-

ных составляет 1 : 14 000. У мальчиков с этим признаком уровня T_4 обычно такие же низкие, как при врожденном гипотиреозе, но в отличие от последнего концентрация ТТГ не повышена. Диагноз подтверждается радиоиммунологическим определением низкого уровня ТСГ.

Существует, по-видимому, также аутосомно-доминантная форма нарушения, при которой дефицит ТСГ частичный.

Встречаются и случаи повышенного уровня ТСГ, которое также наследуется по сцепленному с X-хромосомой доминантному типу. Его частота — около 1 на 40 000. Есть описания и у взрослых, и у новорожденных. Природа наследственного нарушения регуляции неизвестна. Уровни T_4 в сыворотке крови повышены, RT_3U — низкий, T_4 — повышен, T_3 — вариабелен.

Повышенный уровень ТСГ на фоне неизмененного уровня свободного T_4 подтверждает диагноз. У новорожденных обнаружены такие высокие концентрации T_4 , как 950 мкг/л. Через 2—3 нед они достигают уровня 200—300 мкг/л. Это свидетельствует об увеличении ТСГ у здоровых новорожденных в течение первого месяца жизни, обусловленном, вероятно, влиянием материнских эстрогенов на его синтез. Для подтверждения наследственной природы аберрантного уровня ТСГ обычно необходимо обследовать близких родственников пробанда.

Гипотиреоз

Гипотиреоз обусловлен недостаточной продукцией тиреоидного гормона. Нарушение может проявиться в самом раннем возрасте. Когда симптомы появляются после периода внешне нормального функционирования щитовидной железы, нарушение либо действительно «приобретенное», либо только кажется таким, а в действительности обусловлено одним из вариантов врожденного дефекта, который клинически проявляется не сразу. В качестве синонима врожденного гипотиреоза часто пользуются термином «кретинизм», но этого следует избегать.

Этиологическая классификация гипотиреоза

Недостаточность тиролиберина

Изолированная

Множественная гипоталамическая недостаточность (например, идиопатический гипопитуитаризм)

Недостаточность ТТГ

Изолированная

Множественная гипофизарная недостаточность (например, краниофарингиома)

Недостаточность тиреоидного гормона

Аплазия, гипоплазия или эктопия щитовидной железы

Порок развития (дисгенезия щитовидной железы)

Радиоактивный йод в организме матери

Аутоиммунный процесс в организме матери (?)

Нарушение синтеза тиреоидного гормона (зобогенный гипотиреоз)

Нарушение захвата йодидов

Нарушение органификации йодидов

Отсутствие пероксидазы

Нарушение связывания пероксидазы

Неактивная связанная пероксидаза

Синдром Пендреда

Нарушение ассоциации йодтирозинов

Нарушение дейодирования йодтирозинов

Нарушение синтеза тиреоглобулина

Недостаточность йода (эндемический кретинизм)

Повреждение щитовидной железы

Аутоиммунный процесс (лимфоцитарный тиреоидит)

Цистиноз

Прием матерью лекарственных препаратов (зоб новорожденных)

Йодидов

Пропилтиоурацил, метимазоль

Ятрогенное

Тиреоидэктомия

Лекарственные препараты (йодиды, литий, кобальт, пропилтиоурацил, метимазоль, парааминосалициловая кислота)

Облучение области шеи (например, в связи с болезнью Ходжкина)

Дефект органа-мишени

Резистентность к ТТГ

Дефект рецептора ТТГ

Дефект компонента G

Дефект активации аденилатциклазы через рецептор ТТГ

Псевдогипопаратиреоз типа I

Материнский ингибитор связывания ТТГ

Отсутствие реакции на тиреоидные гормоны

Аутосомно-рецессивная форма

Аутосомно-доминантная форма

Врожденный гипотиреоз

Причины, приводящие к врожденному гипотиреозу, могут быть и спорадические, и семейные, зобогенные или незобогенные. Во многих случаях недостаточность гормона значительная и ее симптомы развиваются в первые недели жизни. В других — недостаточность не столь значительная и проявляется клинически, спустя месяцы и годы после рождения.

Этиология. Аплазия и гипоплазия. Самая частая причина врожденного гипотиреоза — нарушение развития щитовидной железы. Судя по результатам скрининга 50 млн. новорожденных, у 90 % из них при врожденном гипотиреозе отмечалась дисгенезия щитовидной железы. Частота врожденного гипотиреоза составляет в мире примерно 1/3800—1/4000, несколько ниже она в Японии (1/5500) и у лиц негроидного происхождения, проживающих в США (1/12 000). При радионуклидном сканировании у 1/3 больных не обнаруживают щитовидной железы, тогда как у остальных с помощью чувствительной сканирующей техники находят рудименты тиреоидной ткани. Последние нередко расположены эктопически в любой точке в промежутке от корня языка (linguae thyroid) до места нормальной локализации железы на шее. О факторах, нарушающих нормальную миграцию и развитие щитовидной железы, мало что известно. Нарушение обычно спорадическое, но описаны и

семейные случаи. Среди больных детей девочек в 2 раза больше, чем мальчиков. Известен случай врожденного гипотиреоза у одного из монозиготных близнецов, что свидетельствует о роли неблагоприятных факторов, действующих в период внутриутробного развития; иногда признаки гипотиреоза у второго близнеца появляются позднее. Так, в одной семье у одного из монозиготных близнецов гипотиреоз в результате недостаточности нормально расположенной железы диагностирован в возрасте 4 мес, а у другого близнеца до 4—6 лет адекватно функционировала эктопически расположенная железа.

Локализация в языке представляет собой крайний случай нарушения миграции железы. Эктопически расположенная ткань может обеспечивать адекватное количество тиреоидного гормона в течение многих лет; в других случаях недостаточность гормона проявляется в раннем детстве. Хирургическое удаление расположенной в языке тиреоидной ткани приводит к гипотиреозу, так как у таких больных, даже эутиреоидных, обычно нет другой тиреоидной ткани. Описаны случаи сочетания тиреоидной ткани в языке с кистами щитовидного протока, а также с отягощенностью семейного анамнеза заболеваниями щитовидной железы.

В течение многих лет предполагали, что возможны трансплацентарная передача аутоиммунного процесса от матери и развитие у ребенка врожденного гипотиреоза. Однако при обследовании 104 больных детей антимикросомальные антитела к ткани щитовидной железы были выявлены только у одного из них, в то время как у матерей они были обнаружены в 14 % случаев. Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что у 50 % женщин, у которых дети родились с гипотиреозом, определяли антитела, способные блокировать индуцированный ТТГ рост железы. Такие же антитела выявлены у 50 % детей с врожденной недостаточностью щитовидной железы. Нельзя исключить, что они могут оказать влияние на внутриутробную дифференцировку и рост железы.

У некоторых женщин с аутоиммунным тиреоидитом выявлен ингибиторный иммуноглобулин, проникающий через плаценту и вызывающий преходящий гипотиреоз. Его действие может выявляться при нескольких повторных родах. Аутоиммунная патология беременных должна приниматься во внимание при анализе причин врожденного гипотиреоза.

Радиоактивный йод. Согласно имеющимся сообщениям, введение беременной женщине радиоактивного йода с целью лечения рака щитовидной железы или гипертиреоза приводит к поражению железы плода. При врожденном гипотиреозе такого генеза в большинстве случаев ^{131}I назначали, еще не подозревая о беременности больной. Прежде чем вводить терапевтические дозы радиоактивного йода женщине детородного возраста, всегда целесообразно поставить пробы на беременность. К 70—75-му дню внутриутробного развития щитовидная железа плода

способна захватывать йод. Одной женщине с целью лечения рака щитовидной железы ввели ^{131}I на 14-й неделе беременности; у родившегося атиреоидного ребенка была стриктура трахеи на уровне, соответствующем нормальной локализации щитовидной железы, T_4 и T_3 в сыворотке крови, взятой из пуповины, не определены, а уровень ТТГ был резко повышен (340 мкЕД/мл). Этот случай демонстрирует и возможность гипотиреоза у плода, и отсутствие трансплацентарного проникновения тиреоидных гормонов на поздних сроках беременности. Противопоказано также введение радиоактивного йода лактирующим женщинам, так как он в большом количестве экскретируется в молоко.

Недостаточность тиротропина. Недостаточность ТТГ и гипотиреоз возможны при любых пороках развития гипофиза или гипоталамуса, а также у детей с идиопатическим гипопитуитаризмом. В большинстве подобных случаев недостаточность ТТГ вторична по отношению к недостаточности тиролиберина (гипоталамический гипотиреоз). Повышение секреции ТТГ после введения тиролиберина указывает на локализацию первичного дефекта в гипоталамусе. Согласно результатам скрининга новорожденных, частота гипотиреоза, обусловленного недостаточностью ТТГ, составляет 1/50 000—1/100 000 новорожденных детей.

Изолированная недостаточность ТТГ встречается очень редко; описано всего около 20 случаев, в основном у взрослых. Изолированная недостаточность ТТГ также может быть первичной или следствием недостаточности тиролиберина.

Отсутствие реакции на тиротропин. Врожденный незобогенный гипотиреоз описан у двух мальчиков из двух семей, в каждой из которых родители состояли в кровном родстве. У обоих больных был повышен уровень биологически активного ТТГ в сыворотке крови и ^{131}I поглощался нормально. Отсутствие реакции на тиротропин показано *in vivo* и путем исследования метаболизма тиреоидной ткани *in vitro*.

Легкая форма гипотиреоза была выявлена не менее чем у 5 новорожденных, у которых впоследствии был диагностирован псевдогипопаратиреоз. Молекулярной основой отсутствия реакции на ТТГ был нарушенный синтез цАМФ в связи с недостаточностью гуаниннуклеозидсвязывающей регуляторной цепи (компонента).

Резистентность к тиреоидному гормону. Появляется все больше сообщений о больных, резистентных к тиреоидным гормонам. В большинстве случаев резистентность характеризуется развитием зоба и повышенными уровнями в крови T_4 и T_3 , а также свободных T_4 и T_3 . Эти данные нередко приводят к ошибочной диагностике болезни Грейвса, хотя клинически больные эутиреоидны. Концентрация ТТГ нормальная или повышена и не соответствует уровням T_4 и T_3 . Для подавления секреции ТТГ нужны неадекватно высокие дозы T_3 . Фибробласты больных детей также слабо реагируют на T_3 в связи с дефектностью рецептора. Резистентность к тиреоидному гормону разных тканей,

по-видимому, вариабельна и, как полагают, обусловлена дефектом ядерного рецептора. Описано наследование этого признака по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типам, что свидетельствует о гетерогенности нарушения. Лечение обычно излишне.

Нарушение синтеза тироксина. Врожденный гипотиреоз может быть обусловлен разнообразными нарушениями биосинтеза тиреоидного гормона. Отличительной особенностью этих нарушений служит развитие зоба, поэтому вызванное ими заболевание называют зобогенным гипотиреозом, или зобогенным кретинизмом. Согласно результатам скрининга новорожденных, частота зобогенного гипотиреоза составляет 1 : 30 000—50 000 новорожденных детей. Дефекты детерминированы генетически и в большинстве случаев наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

К настоящему времени идентифицированы следующие механизмы нарушения.

Нарушение захвата йода. Из 22 сообщений об этом дефекте несколько поступили из Японии. Заболевание выявляется при проведении скрининговой программы среди новорожденных. Существует предположение об аутосомно-рецессивном наследовании, но возможна и гетерогенность его типов. Клиника гипотиреоза при зобе или без него развивается в течение нескольких первых месяцев жизни. В Японии, однако, зоб и гипотиреоз часто выявляли у детей в возрасте старше 10 лет, что может быть связано с очень высокой насыщенностью йодом продуктов питания (часто более 19 мг в суточном рационе).

Энергозависимый механизм концентрации йода нарушен не только в щитовидной железе, но и в слюнных. Специфическим является низкое удержание радиоiodа и пертехнетата: соотношение концентрации ^{123}I в слюне и сыворотке может быть необходимым для распознавания этой формы заболевания.

Нарушение органификации йодидов. После поглощения йодида щитовидной железой он быстро окисляется под действием перекиси водорода и тиреоидпероксидазы и включается в тирозин. При нарушении этого процесса йодид не органифицируется и легко вытесняется из щитовидной железы перхлоратором. В настоящее время охарактеризованы 3 разных дефекта органификации: 1) полное отсутствие пероксидазной активности, приводящее к тяжелому зобогенному гипотиреозу; 2) неспособность протетической гематиновой группы связываться с тиреоидной апопероксидазой, приводящая к развитию эутиреоидного зоба; 3) неактивная пероксидаза из-за нарушения процесса связывания.

Органификация йодидов нарушена также при синдроме Пендреда, но активность пероксидазы у этих больных нормальная, и сущность биохимического дефекта неизвестна.

Нарушение процесса ассоциации. После того как йод включился в тирозин в составе тиреоглобулина и обра-

зовался йодтирозин, происходит молекулярная перестройка, приводящая к ассоциации йодтирозинов с образованием дийодтирозинов. Сложность этой реакции предопределяет вероятность гетерогенности ее нарушений, однако о конкретных биохимических механизмах мало что известно. Выказывались предположения о возможности дефектов ассоциирующих ферментов или нарушении пространственной конфигурации.

Дефицит дейодиназы. Свободные моноидотирозин и дийодотирозин в норме дейодинируются в щитовидной железе или периферических тканях с помощью дейодиназы. Освободившийся при этом йод затем реутилизируется в процессе синтеза гормона. В крови и моче больных с дефицитом йодотирозин-дегалогеназы присутствуют моноидотирозин и дийодтирозин в огромных количествах. Постоянная потеря йода щитовидной железой и его экскреция с мочой приводят к гормональной недостаточности и развитию зоба.

Нарушение синтеза тиреоглобулина. У таких больных из щитовидной железы в кровотока секретируются йодированные белки или полипептиды, калоригенно неактивные. Учитывая сложность синтеза тиреоглобулина, эти нарушения этиологически разнообразны.

Клинические проявления. Среди детей с врожденным гипотиреозом девочек в 2 раза больше, чем мальчиков. До внедрения программ скрининга новорожденных врожденный гипотиреоз редко диагностировали в период новорожденности, так как в это время его симптомы еще не вполне развились. Но заподозрить его и затем диагностировать в первые недели жизни вполне возможно, если знать ранние, хотя и менее характерные, признаки. Дети с гипотиреозом часто рождаются с большой массой тела, однако диагностическое значение этого факта невелико. Самым ранним признаком может быть необъяснимо сильная или слишком затянувшаяся «физиологическая» желтуха, связанная с задержкой созревания системы конъюгации глюко-ронидов. Трудности вскармливания, особенно вялость сосания и отсутствие интереса к окружающему, сонливость и кратковременные приступы удушья во время манипуляций по уходу за ребенком нередко заметны уже на первом месяце жизни. Дыхательные нарушения, частично из-за большого языка, проявляются в виде эпизодов остановки дыхания, шумного дыхания, затрудненного носового дыхания. Возможен и типичный дыхательный дистресс-синдром. Больные дети мало кричат, много спят, едят без аппетита и вообще инертны. Часто отмечают запоры, плохо поддающиеся обычным видам лечения. Характерны большой живот и пупочная грыжа. Температура тела ниже нормальной, часто даже ниже 35°C ; кожа, особенно конечностей, холодная и влажная. Возможен отек наружных половых органов и конечностей. Пульс медленный, нередко отмечают шумы в сердце и кардиомегалию. Частым симптомом является также анемия, устойчивая к лечению гематогенными препаратами.



Рис. 16-6. Фотография ребенка в возрасте 6 мес с врожденным гипотиреозом. В период новорожденности у девочки был плохой аппетит, она страдала запорами, у нее были большой язык и постоянные выделения из носа. Девочка была сонлива, не улыбалась и не держала голову. Обращает на себя внимание одутловатое, с выражением тупости, лицо, оволосение лба (а); радиоактивный йод почти не поглощается, окостенение скелета соответствует такому у новорожденного ребенка. Через 4 мес после начала лечения (б) уменьшились одутловатость лица и оволосение лба, лицо приняло осознанное выражение.

Перечисленные признаки появляются постепенно, поэтому диагноз нередко ставят не сразу.

Симптомы прогрессируют, в последующие месяцы отставание физического и умственного развития нарастает и к 3—6 мес развивается полная клиническая картина (рис. 16-6). В случае частичной недостаточности тиреоидного гормона симптомы более мягкие, появляются позднее и синдром неполный. Грудное молоко содержит довольно много тиреоидных гормонов, в частности T_3 , но их недостаточно для защиты вскармливаемого грудью ребенка с врожденным гипотиреозом.

Ребенок почти не растет, конечности короткие, а окружность головы нормальная или даже увеличена. Передний и задний роднички широко открыты. Этот признак, отмеченный при рождении, может послужить ключом к ранней диагностике врожденного гипотиреоза. Лишь у 3 % здоровых детей задний родничок шире 0,5 см. Глаза кажутся широко расставленными, а корень широкого носа западает. Глазные щели узкие, веки отечные. Из открытого рта высовывается толстый, широкий язык. Зубы прорезываются поздно. Шея короткая, толстая; над ключицами и между шеей и плечами могут быть скопления подкожножировой клетчатки. Кисти рук широкие, с короткими пальцами.

Кожа сухая и шершавая, ребенок мало потеет. Проявляется микседема как таковая, в частности, в области век, наружных половых органов, на тыльных поверхностях кистей. Из-за каротинемии кожа может приобрести желтый оттенок, но склеры остаются белыми. Кожа волосистой части головы утолщена, волосы грубые, ломкие, редкие. Линия роста волос на лбу спущена, лоб обычно выглядит морщинистым, особенно когда ребенок кричит.

Темп развития низкий. Дети с гипотиреозом кажутся сонными, поздно начинают садиться и вставать на ноги. Голос грубый, речь не формируется. Степень отставания физического и умственного развития с возрастом нарастает. Вторичные половые признаки могут появиться поздно, вовсе отсутствовать или развиваться преждевременно.

Для гипотиреоза характерна мышечная гипотония, но в редких случаях возможна генерализованная гипертрофия мышц (синдром Кохера—Добре—Семелена). Больные дети иногда кажутся атлетами из-за псевдогипертрофии мышц, особенно икроножных. Ее патогенез неизвестен. Неспецифические гистохимические и ультраструктурные изменения, обнаруживаемые в мышцах, исчезают в результате лечения. Мальчики более склонны к развитию этого синдрома; он описан у сибсов, родители которых были кровными родственниками; гипотиреоз у таких детей более тяжелый и труднее поддается лечению.

Лабораторные данные. Уровни T_4 и T_3 в сыворотке крови низкие или на нижней границе нормы. Если первичный дефект локализуется в щитовидной железе, концентрация ТТГ в сыворотке превышает 200 мкЕД/л, а нередко и 1000 мкЕД/л.

Программы скрининга новорожденных в большинстве случаев включают определение содержания T_4 , но диагноз подтверждается определением ТТГ, обязательным для диагностики первичного гипотиреоза в любом возрасте. У эутиреоидных больных с низкими уровнями ТСГ, обусловленными генетически или медикаментозно, концентрация T_4 окажется низкой, а ТТГ — нормальной. У больных гипотиреозом с низким уровнем ТТГ может быть нарушена функция гипофиза или гипоталамуса; в таких случаях показаны исследования со стимуляцией тиролиберинном. Оценивая результаты всех этих исследований, следует строго учитывать возраст больного, особенно в период новорожденности, и ориентироваться на соответствующие нормы.

Задержку окостенения можно выявить рентгенографически уже при рождении примерно у 60 % детей с врожденным гипотиреозом; она указывает на некоторую недостаточность тиреоидного гормона еще в период внутриутробного развития. Например, на рентгенограммах больных часто отсутствуют дистальные эпифизы бедренных костей, в норме к рождению уже оссифицированные. У нелеченых больных расхождение между костным возрастом и хронологическим нарастает. В эпифизах часто видны множественные очаги окостенения (дисгенезия эпифи-

зов); отмечают также деформацию («клювовидность») XII грудного, I или II поясничных позвонков. На рентгенограммах черепа видны увеличенные роднички и широкие швы, нередко косточки в швах (wornian bones). Турецкое седло часто расширено, круглой формы; в отдельных случаях его стенки эродированы, истончены. Образование и прорезывание зубов задержаны. Возможны расширение сердца или выпот в полости перикарда.

При первичном гипотиреозе уровень СТГ в плазме крови и реакция гормона на стимуляцию могут быть сниженными, но нормализуются при лечении тиреоидным гормоном.

Для решения вопроса о присутствии тиреоидной ткани показана скintiграфия. Для этой цели более информативно применение ^{123}I , чем ^{90}Tc пертехнетата. Целесообразно определить уровень тиреоглобулина в плазме: неопределенно низкий он бывает при полном отсутствии ткани железы, в ее присутствии он всегда определяется.

Больные с гипотиреозом и зобом нуждаются в более широком обследовании, в том числе в применении методов с радио-йодом, пробы с перхлоратом, кинетических исследований, хроматографии и анализа ткани железы при необходимости изучения биохимической природы дефекта.

На ЭКГ возможны снижение вольтажа зубцов *P* и *T*-волн с уменьшением амплитуды комплексов *QRS*. Электроэнцефалограммы также часто бывают низковольтажными. У детей старше 2 лет обычно повышена концентрация холестерина в сыворотке крови.

Дифференциальный диагноз. С внедрением подробного графического слежения за ростом и массой тела всех детей нередко первым указанием на гипотиреоз служит снижение темпа роста. Подтвердить возникшее подозрение нетрудно, так как повсеместно возможно прибегнуть к надежным прямым пробам на функцию щитовидной железы. Необходимо помнить о интеркуррентных причинах, которые могут повлиять на результаты этих проб, в частности о вариациях количества ТСГ.

Прогноз. Без лечения больные дети становятся умственно отсталыми карликами. Лечение тиреоидным гормоном приводит к нормализации линейного роста, окостенения скелета и полового развития. Что касается умственного развития, то его предсказать труднее. Тиреоидный гормон имеет критическое значение для нормального развития мозга в первые месяцы после рождения. Следовательно, чтобы избежать необратимого повреждения мозга, необходимо как можно раньше поставить диагноз и тотчас начать эффективное лечение. В целом чем больше недостаточность тиреоидного гормона в первые недели жизни, тем хуже прогноз в отношении умственного развития. С внедрением скрининга новорожденных на врожденный гипотиреоз прогноз для больных резко улучшился.

Больные, выявленные до появления клинических симптомов и получающие адекватное лечение, начиная с 1-го месяца жиз-

ни, в возрасте 6 лет интеллектуально полноценны. Прогнозировать развитие детей с клиническими признаками гипотиреоза уже на первых неделях жизни и отсутствием признаков тиреоидной ткани на сканограммах следует с осторожностью. Эффективность лечения гипотиреоза у плода путем введения огромных доз тиреоидного гормона беременной женщине в надежде на его трансплацентарный перенос в достаточном количестве не доказана. При более позднем клиническом проявлении гипотиреоза нормальное умственное развитие значительно вероятнее; для детей с гипотиреозом, приобретенным в возрасте старше 2 лет, и адекватно леченных, прогноз умственного развития хороший.

Лечение. Заместительная терапия тиреоидным гормоном показана и эффективна при гипотиреозе независимо от его причины. Препаратом выбора является таблетированный натрий-L-тироксин. Установлено, что 30—50 % циркулирующего в крови тироксина подвергается на периферии дейодированию, превращаясь в трийодтиронин, и что большая часть циркулирующего T_3 образуется из T_4 , а не секретируется непосредственно щитовидной железой. Следовательно, лечение натрий-L-тироксина обеспечивает и T_4 , и T_3 . Доза для маленьких детей — 6—8 мкг/кг. Потребность детей старшего возраста составляет около 4 мкг/кг, и суточная доза в начале лечения может быть 100—150 мкг; к дозам выше 200 мкг/сут приходится прибегать лишь в редких случаях.

Контролем за адекватностью лечения служат концентрации T_4 и ТТГ в плазме крови, которые следует поддерживать в нормальных пределах (>80 мкг/л), особенно на 1-м году жизни. У 7 детей в возрасте 8—13 лет при длительности лечения до 4 мес возникли симптомы псевдоопухоли мозга. У старших детей, преодолевших задержку роста, скорость линейного роста становится отличным показателем адекватности лечения. Следует предупредить родителей об ожидаемых изменениях в поведении и активности больного ребенка и уделить особое внимание малейшему отставанию в развитии и неврологическим нарушениям.

Юношеский (приобретенный) гипотиреоз

Гипотиреоз может развиваться у ранее эутиреоидного ребенка в силу самых различных причин. Гипоплазированная с рождения щитовидная железа иногда обеспечивает достаточное для первых нескольких лет жизни количество гормона, но, когда быстрый рост организма предъявляет повышенные требования к железе, ее недостаточность становится очевидной. Поэтому, решая вопрос этиологии, следует рассмотреть возможные концепции врожденного характера гипотиреоза. Врожденные дефекты могут проявиться клинически так же, как приобретенные повреждения.

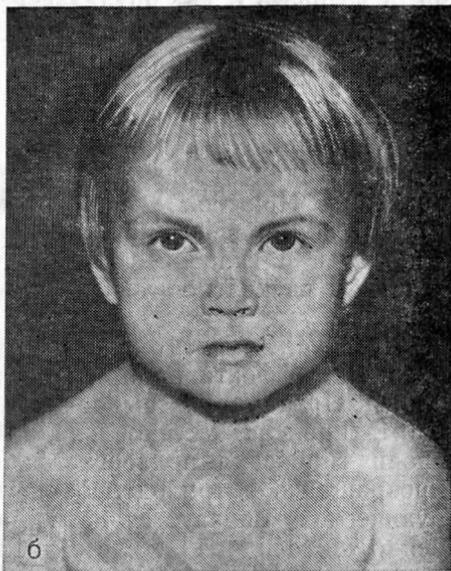


Рис. 16-7. Фотография девочки в возрасте 6 лет с приобретенным гипотиреозом.

Ребенка в течение 3 лет лечили всевозможными гематогенными препаратами по поводу стойкой анемии, рост девочки почти прекратился, запоры и вялость у нее продолжались в течение 3 лет. Рост соответствовал этому возрасту, костный возраст — 4 годам. Девочка выглядела болезненной, выражение лица инфантильное, корень носа плохо развит (а). Уровень холестерина в сыворотке составляет 5010 мг/л, поглощение радиоактивного йода — 7% в сутки, связанный с белками йод — 28 мкг/л. Через 18 мес после начала лечения (б) обращает на себя внимание развитие носа, усилившийся блеск волос и уменьшение их пигментации, выражение лица. Рост соответствовал возрасту 5½ лет, костный возраст — 7 лет. Резко улучшилось общее состояние. Первая менструация наступила в возрасте 14 лет. Окончательный рост 155 см. Она закончила высшее учебное заведение. Состояние больной компенсировано в результате приема с/ю 200 мкг натрий-L-тироксина в день.

К гипотиреозу могут привести полная или субтотальная тиреоидэктомия в связи с тиреотоксикозом или раком железы, а также удаление аномальной железы, если она служит единственным источником тиреоидного гормона. Например, нередко тиреоидная ткань представлена только железой, эктопически расположенной в языке или в виде узла по средней линии шеи, который ошибочно принимают за кисту щитовидного протока.

Внутриклеточное накопление цистина при нефропатическом цистинозе приводит к нарушению функции щитовидной железы и в конце концов к ее деструкции. Гипотиреоз может быть явным, но чаще компенсированным, поэтому при цистинозе целесообразно периодически определять уровень ТТГ в плазме крови.

Непреднамеренное облучение области щитовидной железы при лечении болезни Ходжкина и других злокачественных процессов или перед трансплантацией костного мозга приводит к нарушению ее функции примерно у $\frac{1}{3}$ детей и подростков.

Это еще одна группа больных, которым показано периодическое определение концентрации тиротропина.

Гипотиреоз с зобом изредка развивается в результате хронических инфекционных процессов или длительного приема таких лекарственных препаратов, как йодиды, кобальт. Однако приобретенный гипотиреоз чаще всего обусловлен лимфоцитарным тиреоидитом, который может быть как зобогенным, так и незобогенным (см. следующий раздел).

Клинические проявления зависят от возраста ребенка к началу заболевания и степени нарушения функции. Чем в более старшем возрасте болеет ребенок, тем меньше гипотиреоз отразится на росте и развитии. Вместе с тем микседематозное изменение кожи, запоры, сонливость и снижение умственной активности возможны в любом возрасте. Прекращение или замедление роста ребенка, ранее росшего нормально, всегда должно насторожить в отношении возможности гипотиреоза (рис. 16-7). Нередко гипотиреоз ошибочно диагностируют у детей с ожирением. Большинство ожиревших детей высокого роста, с теплой влажной кожей, полнокровны, и функция щитовидной железы у них не нарушена.

Комплекс диагностических исследований и лечение такие же, как при врожденном гипотиреозе.

Зоб

Зоб — увеличение щитовидной железы. Увеличенная щитовидная железа может функционировать нормально (эутиреоз), недостаточно (гипотиреоз) или продуцировать избыток гормонов (гипертиреоз). Зоб бывает врожденным и приобретенным, эндемическим или спорадическим.

Нередко зоб развивается в результате повышенной секреции тиротропина гипофизом в ответ на снижение уровня в крови тиресидных гормонов. К увеличению щитовидной железы приводят также инфильтративные процессы воспалительного или неопластического генеза. Зоб у больных тиреотоксикозом обусловлен тиростимулирующим иммуноглобулином (ТСИ).

Врожденный зоб

Врожденный зоб обычно спорадический и обусловлен введением беременной женщине анти тиреоидных препаратов и/или йодидов с целью лечения тиреотоксикоза. Прием тиреоидного гормона одновременно с зобогенным веществом не предотвращает этого эффекта. Йодиды входят в состав многих патентованных препаратов, принимаемых для лечения астмы; их следует избегать во время беременности, так как они нередко могут послужить неожиданной причиной врожденного зоба. Зобогенные лекарственные вещества и йодиды проникают через плаценту и принятые в больших дозах нарушают синтез тиреоид-



Рис. 16-8. Фотография и рентгенограмма шейного отдела ребенка раннего возраста с врожденным зобом.

Мать ребенка с большим врожденным зобом, большая тиреотоксикозом, принимала во время беременности йодиды и метимазол (а). У ребенка в возрасте 6 нед, у которого с момента рождения определялось образование в области шеи, нарастают нарушения дыхания. На операции был обнаружен зоб, почти полностью окруживший трахею. Обращает на себя внимание отклонение трахеи кпереди и сдавление ее задней кпереди и сдавление ее задней (б). После частичной тиреоидэктомии симптомы полностью исчезли. Причина развития зоба не установлена. Это пример тому, что трахеостомия нельзя считать адекватным способом лечения таких детей.



ного гормона, что приводит к развитию зоба и гипотиреоза у плода. Даже у клинически эутиреоидного ребенка возможны задержка окостенения скелета, низкий уровень T_4 и повышенная концентрация ТТГ. Все это не исключено при приеме матерью всего 100—200 мг пропилтиоурацила в день, поэтому детей таких женщин следует тщательно обследовать. Для лечения клинически явного гипотиреоза, ускорения исчезновения зоба и предотвращения поражения мозга показано лечение пораженных детей тиреоидным гормоном. Нарушение редко бывает стойким и спустя несколько месяцев введение тиреоидного гормона можно прекратить, не опасаясь нежелательных последствий.

Иногда увеличения щитовидной железы достаточно для того, чтобы вызвать дыхательные расстройства, осложняющие уход за ребенком и даже приводящие к смерти. При большом зобе голова может быть в положении крайнего переразгибания. В случае тяжелой обструкции дыхательных путей показана частичная тиреоидэктомия, а не трахеостомия (рис. 16-8).

Зоб — почти постоянный признак врожденного гипертиреоза. В этих случаях зоб обычно небольшой, у ребенка налицо клинические признаки гипертиреоза, а в анамнезе матери нередко находят указание на болезнь Грейвса.

В отсутствие явного причинного фактора следует заподозрить нарушение синтеза тиреоидного гормона. По результатам скрининга новорожденных такие нарушения встречаются с частотой 1 : 30 000—50 000 живорожденных детей. Обследовать эту группу больных сложно. В случае явных признаков гипотиреоза желательнее немедленно начать лечение тиреоидным гормоном и отложить более подробное обследование на период, когда ребенок подрастет. Врожденные нарушения синтеза тиреоидного гормона обусловлены рецессивными генами, поэтому точный диагноз важен для обоснованной генетической консультации.

Недостаточность йода как причина врожденного зоба теперь встречается редко, но не исключена в отдельных эндемических зонах (см. ниже). Более важны последние данные о том, что большой дефицит йода на ранних сроках беременности может нарушить развитие нервной системы плода даже в отсутствие зоба.

Если «зоб» дольчатый, асимметричный, твердый или слишком большой, в качестве дифференциального диагноза следует рассмотреть возможность тератомы в щитовидной железе или вблизи от нее.

Эндемический зоб и кретинизм

Ассоциация недостаточности йода с повышенной частотой зоба и/или кретинизма известна более полувека. При умеренной нехватке йода потребности организма могут быть удовлетворены за счет повышения эффективности синтеза тиреоидного гормона. Освободившийся в тканях йод быстро возвращается в

железу, ресинтезирующую гормон быстрее, чем в норме. Такое усиление активности достигается компенсаторной гипертрофией и гиперплазией, которые удовлетворяют потребности тканей в тиреоидном гормоне. В географических зонах с резкой нехваткой йода возможны декомпенсация и гипотиреоз.

Морская вода богата йодом, йода много также в рыбе и панцирных животных. Поэтому в популяциях, живущих по берегам морей, эндемический зоб встречается редко. В воде и пище людей, живущих на Тихоокеанском Западе и в районе Великих Озер США, йода мало. Еще меньше его содержит пища жителей некоторых альпийских долин, Гималаев, Анд, Конго и нагорьев Новой Гвинеи. В таких географических зонах, как США, где йод обеспечивается пищевыми продуктами из других зон и йодизированной солью, эндемический зоб исчез. Йодизированная соль в США содержит калия йодид (100 мкг/г) и отлично обеспечивает профилактику. Кроме того, источниками йода в США служат йодаты, используемые для выпечки, содержащие йодкрасящие и дезинфицирующие вещества, применяемые в пищевой промышленности. Рекомендуемое суточное потребление составляет 40—50 мкг/дл. При грудном вскармливании имеется 4-кратное превышение этого поступления, при использовании коровьего молока — 10-кратное превышение.

Клинические проявления. При легкой недостаточности йода увеличение щитовидной железы незаметно, пока не повышается потребность в гормоне в периоды ускоренного роста, например в подростковом возрасте или во время беременности. В регионах с умеренной недостаточностью йода зоб можно увидеть уже у школьников. С наступлением половой зрелости он иногда исчезает и появляется вновь в связи с беременностью или лактацией. Зоб из-за дефицита йода у девочек бывает значительно чаще, чем у мальчиков. В регионах с очень большим дефицитом йода, как, например, в нагорных районах Новой Гвинеи, почти у половины населения развивается большой зоб и нередко эндемический кретинизм.

При эндемическом зобе уровни тироксина в сыворотке крови всегда низкие, хотя клинические признаки гипотиреоза бывают редко. Это общее правило для Новой Гвинеи, Конго, Гималаев и Северной Америки. Несмотря на низкий уровень тиреоидного гормона в сыворотке, повышение концентрации ТТГ часто лишь умеренное. У таких больных относительно высок уровень циркулирующего в крови T_3 . Более того, концентрация T_3 повышена и у больных с нормальным уровнем T_4 , что указывает на преимущественную секрецию T_3 щитовидной железой при этом заболевании.

Эндемический кретинизм известен на протяжении многих веков и всегда географически ассоциируется с эндемическим зобом. В то же время эндемический зоб может и не сочетаться с эндемическим кретинизмом. В течение многих лет существовала большая путаница в вопросе о патогенезе энде-

мического кретинизма. В настоящее время установлено, что путаница возникла в связи с включением в понятие «эндемический кретинизм» двух существенно отличающихся друг от друга, но перекрывающихся синдромов.

«Нервный» синдром характеризуется атаксией, спастическими параличами, глухонемой и умственным недоразвитием. Больные с этим синдромом могут быть нормального роста, с нормальной или лишь слегка нарушенной функцией щитовидной железы. Результаты последних исследований, выполненных в Новой Гвинее, отчетливо продемонстрировали, что при «нервном» типе недостаточность йода в период внутриутробного развития приводит к повреждению формирующейся нервной системы независимо от роли йода в синтезе тиреоидного гормона; повреждение относится к I триместру беременности до того, как развилась щитовидная железа плода.

«Микседематозный» синдром характеризуется выраженным отставанием в росте и задержкой полового развития, умственной отсталостью и микседемой. Неврологические нарушения отсутствуют так же, как сенсорная глухота. У таких больных недостаточность йода приходится на поздние стадии внутриутробного развития и постнатальный период. Примерно у 25 % микседематозных больных бывает зоб, но щитовидная железа увеличена минимально. Уровень тиреоидного гормона в сыворотке крови низкий, а концентрация ТТГ значительно повышена. Сканирование щитовидной железы позволяет исключить ее дисгенезию. Выраженная задержка окостенения скелета свидетельствует о развитии гипотиреоза в ante- или раннем постнатальном периоде. Высказано предположение о том, что функция щитовидной железы у плода и новорожденного нарушается в результате комбинированного воздействия недостаточности йода и неизвестного токсического фактора, возможно зобогенного вещества в пище.

Термином «эндемический кретинизм» продолжают называть оба синдрома, так как они распространены в одних и тех же географических зонах и исчезают из популяции в результате профилактики йодом. Относительная их частота в разных популяциях различна; так, в Новой Гвинее встречается почти исключительно «нервный» тип, тогда как в северо-восточной части Конго преобладает микседематозный тип.

В Новой Гвинее установлено, что однократное внутримышечное введение йодированного растительного масла женщине обеспечивает защиту ее и плода в течение 5 лет после инъекции.

Спорадический зоб

Спорадический зоб — это описательный термин, включающий случаи развития зоба самой разнообразной этиологии; больные как правило эутиреоидны, но возможен и гипотиреоз. Самой частой причиной спорадического зоба является лимфо-

цитарный тиреодит (см. ниже). Биохимические дефекты синтеза гормонов также сочетаются с зобом. Важное диагностическое значение имеют данные о заболеваниях сибсов, проявление в раннем возрасте и возможное сочетание с гипотиреозом (зобогенный гипотиреоз).

Зоб, вызванный йодидами. В небольшом проценте случаев зоб развивается у больных, длительно лечившихся препаратами йода. Учитывая отхаркивающее действие йодидов, их часто включают в лекарственные прописи от кашля и патентованные антиастматические смеси. У таких больных зоб твердый, железа увеличена диффузно, иногда может развиваться гипотиреоз. В норме однократное введение большой дозы йода тормозит его органификацию и синтез тиреоидного гормона (эффект Вольфа—Чайкоффа). Этот эффект кратковременный и не приводит к развитию гипотиреоза. В случае продолжения введения йодидов у здоровых людей срабатывает ауторегуляторный механизм, ограничивающий захват йода и тем снижающий его концентрацию в щитовидной железе. У больных с индуцированным йодидами зобом из-за присущей им аномалии биосинтеза тиреоидного гормона органификация не уменьшается. Такой механизм развития зоба наиболее вероятен у больных лимфоцитарным тиреодитом, при врожденных субклинических аномалиях синтеза тиреоидного гормона, а также после лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом.

Зоб может быть индуцирован также лития карбонатом, который в настоящее время широко используется в качестве психотропного препарата. Литий конкурирует с йодом, и механизм индукции им зоба и (или) гипотиреоза идентичен с описанным выше для йодидов. Кроме того, литий и йодиды оказывают синергичное зобогенное действие, поэтому их не следует назначать одновременно. Кордарон, используемый при сердечных аритмиях, может обусловить дисфункцию щитовидной железы и развитие зоба, так как в нем содержится большое количество йода. Кроме того, он представляет собой мощный ингибитор 5'-дейодиназы и препятствует превращению T_4 в T_3 . Может развиваться и гипотиреоз, особенно у больных с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями. Однако в некоторых случаях развивается гипертиреоз.

Простой зоб (коллоидный зоб). Примерно у $1/3$ детей с эутиреоидным нетоксическим зобом (простой зоб) его этиология неизвестна, зоб не сопровождается ни гипотиреозом, ни гипертиреозом и не обусловлен ни воспалением, ни неопластическим процессом. Среди таких больных преобладают девочки, причем максимальная частота развития зоба приходится на годы, предшествующие пубертату, и на пубертатный период. Щитовидная железа гистологически нормальная либо при исследовании биоптата обнаруживают вариабельность размера фолликулов, плотный коллоид и уплощенный эпителий. Зоб может быть большим или маленьким. У половины больных зоб плотной консистенции,

в отдельных случаях он асимметричный или узловый. Уровень тиротропина нормальный или низкий, скинтиграммы нормальные и антител к щитовидной железе нет. Иногда простой зоб невозможно дифференцировать от лимфоцитарного тиреоидита без биопсии, однако биопсия показана не всем. В ряде случаев целесообразно лечение тиреоидным гормоном, чтобы предотвратить дальнейший рост щитовидной железы и развитие многоузлового зоба. Нелеченых больных периодически следует повторно обследовать. Простой зоб следует дифференцировать от лимфоцитарного тиреоидита (см. ниже).

Многоузловой зоб. В редких случаях у детей пальпируют твердый зоб с дольчатой поверхностью и единичными узлами. В такой железе могут быть области кистоза, кровоизлияний и фиброза. Заболевание выявляется все реже по мере более широкого применения йодированной соли. Считают, что причинный зобогенный фактор имеет малую степень патогенности, но действует очень длительное время. Ультразвуковое исследование позволяет выявить множественные экзогенные и эконегативные зоны, которые на скинтиграфии представляются нефункционирующими. Уровень тиреоидных гормонов обычно не изменяется, но ТТГ повышен. Выявляются антитиреоидные антитела. Зоб такого типа встречается при синдроме Мак-Кюна — Олбрайта и был описан у 3 детей (в том числе у двух братьев) с аномалиями пальцев и поликистозом почек. Если узлы не регрессируют под влиянием заместительной терапии тироксином, показано хирургическое лечение, так как исключить злокачественный рост в таких случаях не всегда возможно.

Зоб и врожденная глухота (синдром Пендред)

Этот синдром врожденной глухоты и зоба, наследуемый как аутосомно-рецессивный признак, не следует отождествлять с глухонемой при эндемическом кретинизме или с небольшим снижением слуха, наблюдаемым при тяжелом гипотиреозе. Необходимо дифференцировать с лимфоцитарным тиреоидитом при врожденной краснухе. Больные с синдромом Пендред глухие с рождения, хотя это не всегда замечают сразу. Глухота сенсорного типа, преимущественно на высокие тона, со временем становится менее выраженной. Зоб обычно развивается в период пубертата или позднее, но в отдельных случаях может быть уже в раннем детстве; степень увеличения щитовидной железы переменна — от едва определяемой до значительной. Вначале зоб мягкий и диффузный, но постепенно трансформируется и у взрослых больных чаще узловый. Большинство больных клинически эутиреоидны, однако возможен переход в гипотиреоз даже в детском возрасте. Глухота и зоб не сопровождаются никакими другими нарушениями.

Введение больным перхлората приводит к значительному вытеснению йодидов из щитовидной железы, что свидетельствует

о нарушении их органификации. Сущность биохимического дефекта неизвестна. Это ни недостаточность йодидпероксидазы или синтеза йодтирозина, ни какое-либо нарушение связывания с апоферментом. Для предотвращения развития и прогрессирования зоба показано пожизненное лечение тиреоидным гормоном.

Интратрахеальный зоб

Одна из множества возможных эктопических локализаций тиреоидной ткани — в трахее. Выступающая в просвет трахеи щитовидная железа находится под слизистой оболочкой и часто представляет собой продолжение нормально расположенной экстратрахеально железы. Эктопическая тиреоидная ткань подвержена зобовидному разрастанию так же, как расположенная нормально. Поэтому в случае обструкции дыхательных путей зобом всегда следует в первую очередь выяснить, расположен ли он эндо- или экзотрахеально. Если клинически обструкция легкая, введение натрий-L-тироксина (100—200 мкг в сутки) обычно приведет к уменьшению размеров зоба. При тяжелых дыхательных нарушениях показано хирургическое удаление эндотрахеального зоба.

Тиреоидит

Лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото; аутоиммунный тиреоидит)

Лимфоцитарный тиреоидит — самое частое заболевание щитовидной железы у детей и подростков; именно он во многих случаях служит причиной увеличения щитовидной железы, ранее называвшегося «зобом подростков». Он также является самой частой причиной юношеского гипотиреоза, как зобогенного, так и незобогенного. Частота лимфоцитарного тиреоидита среди школьников может достигать 1%.

Этиология. Болезнь определяется аутоиммунным механизмом. Выявлены различные отклонения в соотношениях между Т-супрессорами и цитотоксическими Т-клетками, но что служит основным стимулом или в чем заключается иммунологический дефект, неизвестно. Гистологически заболевание характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией щитовидной железы. На ранних стадиях болезни может быть только гиперплазия; за ней следует инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками пространств между фолликулами и атрофия последних. Почти всегда отмечают образование лимфоидных фолликулов с герминальными центрами; степень атрофии и фиброза переменна — от легкой до умеренной.

Клинические проявления. Девочки заболевают в 4—7 раз чаще, чем мальчики. Болезнь может начаться уже в течение пер-

вых трех лет жизни, но после 6-летнего возраста ее частота быстро нарастает и достигает максимума в подростковый период. Зоб развивается постепенно, степень увеличения щитовидной железы может быть от легкой до значительной. У большинства больных детей железа увеличена диффузно, твердая на ощупь и неболезненная. Примерно в $\frac{1}{3}$ случаев отмечают дольчатость железы, которая может показаться узловатостью. Как правило, дети эутиреоидны и ни на что не жалуются, однако возможны симптомы сдавления полых органов в области шеи. В некоторых случаях появляются признаки гипотиреоза, в других — больные клинически эутиреоидны, но при лабораторном обследовании выявляют субклинический гипотиреоз. Изредка клинические симптомы таковы (нервозность, возбудимость, потливость, гиперактивность), что заставляют предположить гипертиреоз, но лабораторные данные его не подтверждают. В отдельных случаях лимфоцитарный тиреоидит может сочетаться с болезнью Грейвса. При тиреоидите возможна офтальмопатия и в отсутствие болезни Грейвса.

Клиническое течение варьиabelно. Зоб может спонтанно уменьшиться и исчезнуть либо в течение многих лет не изменяется и больной остается эутиреоидным. Однако в большом проценте случаев у вначале эутиреоидных больных спустя месяцы или годы постепенно развивается гипотиреоз; тиреоидит — самая частая причина незобогенного юношеского гипотиреоза. Лимфоцитарный тиреоидит также бывает бессимптомным, и многие дети полностью выздоравливают спонтанно.

Нередко отмечают семейную концентрацию лимфоцитарного тиреоидита; частота заболевания среди sibсов и (или) родителей больных детей может достигать 25%. Встречаемость в одной семье случаев лимфоцитарного тиреоидита, «идиопатического» гипотиреоза и болезни Грейвса служит убедительным свидетельством основополагающей связи между этими тремя заболеваниями. Высокая частота ассоциации лимфоцитарного тиреоидита с другими нарушениями аутоиммунного генеза необъяснима с позиций случайности. Сочетание болезни Аддисона с инсулинозависимым сахарным диабетом и (или) аутоиммунным тиреоидитом известно как синдром Шмидта, или полигландулярное аутоиммунное заболевание II типа. Аутоиммунное поражение щитовидной железы нередко ассоциируется также с пернициозной анемией, витилиго и (или) алопецией. Антитела к микросомальной фракции тиреоидных клеток обнаруживают примерно у 20% белых и 4% негритянских детей с сахарным диабетом. Повышенная частота аутоиммунного поражения щитовидной железы характерна для детей с врожденной краснухой. Лимфоцитарный тиреоидит ассоциируется также с некоторыми хромосомными aberrациями, в частности с синдромами Шерешевского — Тернера и Дауна. Патогенетические механизмы подобных ассоциаций неизвестны.

Антитела к тиреоидной ткани проникают через плацентарный

барьер, поэтому предполагается, что они могут послужить причиной повреждения щитовидной железы плода и врожденного кретинизма. Однако аутоиммунную агрессию не считают частой причиной врожденного гипотиреоза.

Лабораторные данные. Диагноз можно подтвердить исследованием биоптата щитовидной железы, однако биопсия с исключительно клиническими целями оправдана редко. Показатели функции щитовидной железы обычно нормальные, но даже у клинически эутиреоидных больных уровень ТТГ может быть слегка или умеренно повышен. По мере прогрессирования недостаточности железы снижается концентрация в крови T_4 , а затем и T_3 , а уровень ТТГ постепенно нарастает. Вместе с тем у многих больных лимфоцитарным тиреоидитом уровень тиротропина нормальный, что указывает на возможность увеличения железы в результате простой инфильтрации ее лимфоцитами и/или тиреоидными ростстимулирующими иммуноглобулинами. В 50% случаев сканограмма щитовидной железы демонстрирует неравномерность и очаговость распределения радионуклида, а у 60% больных или даже чаще введение перхлората приводит к вытеснению из железы более 10% йодидов. У подавляющего большинства больных лимфоцитарным тиреоидитом повышен титр сывороточных антител к микросомальным тиреоидным антигенам, тогда как тест гемагглютинации с танализованными эритроцитами для обнаружения антител к тиреоидной ткани дает положительный результат менее чем в 50% случаев. При использовании обоих тестов антитиреоидные аутоантитела обнаруживаются у 95% больных аутоиммунным тиреоидитом. В целом концентрация этих антител у детей ниже, чем у взрослых больных, и в сомнительных случаях показано повторное определение их титра, так как по мере течения болезни он может повыситься.

Антитела к тиреоидной ткани обнаруживают также почти у половины sibсов пораженных больных, у значительного числа женщин, родивших детей с синдромом Дауна или Шерешевского — Тернера, но без каких бы то ни было признаков поражения щитовидной железы, у 20% детей с сахарным диабетом и у 23% детей с врожденной краснухой.

Лечение. При наличии признаков гипотиреоза показана заместительная терапия натрий-L-тироксином (100—200 мкг в день). На фоне лечения размеры щитовидной железы постепенно уменьшаются, но уровень антител не изменяется. Учитывая возможность самоизлечения в ряде случаев, периодически необходимо оценивать необходимость в продолжении лечения. Повторному обследованию подлежат также больные, не получающие лечения. Узлы, сохраняющиеся несмотря на лечение, должны подвергаться гистологическому исследованию в связи с риском малигнизации.

Тиреоидиты другой этиологии

Изредка причинами тиреоидита могут послужить такие специфические заболевания, как туберкулез, саркоидоз, эпидемический паротит, болезнь кошачьих царапин.

Острый гнойный тиреоидит встречается редко; ему обычно предшествуют респираторная инфекция или травма. Возможно образование абсцесса. Характерно одновременное выявление аэробной и анаэробной инфекции. *Eikenella corrodens* обнаружена недавно у нескольких больных. Повторные эпизоды и/или обнаружение смешанной бактериальной флоры указывают на остаток щитовидного протока как источника инфицирования. Для острого гнойного тиреоидита характерны чрезвычайная болезненность железы, отек, покраснение и ограничение подвижности шеи, дисфагия. Системные проявления могут и отсутствовать. Сцинтиграммы щитовидной железы часто демонстрируют сниженное поглощение йода пораженными участками. Функция щитовидной железы обычно не нарушена, однако у детей с гнойным тиреоидитом, вызванным *Aspergillus*, изредка бывает гипертиреоз вследствие истечения тиреоидного гормона. В случае образования гноя показаны разрез, дренаж и введение антибиотиков.

Гипертиреоз

Гипертиреоз обусловлен избыточной секрецией тиреоидного гормона и в детском возрасте связан (за редким исключением) с диффузным токсическим зобом (болезнь Грейвса). В числе других, редких причин гипертиреоза в детском возрасте можно назвать токсический одноузловой зоб (болезнь Пламмера), гиперфункционалирующий рак щитовидной железы, острый гнойный тиреоидит. Гипертиреоз часто бывает у больных с синдромом Мак-Кьюна — Олбрайта; низкий уровень ТТГ в плазме крови свидетельствует о том, что гипертиреоз в этих случаях не гипоталамического генеза. Гипертиреоз, связанный с избыточной секрецией тиротропина, встречается редко и в большинстве случаев обусловлен секреторирующей ТТГ опухолью гипофиза. Описан ребенок с тиреотоксикозом и повышенным уровнем ТТГ в плазме крови, у которого не было опухоли гипофиза, в связи с чем высказано предположение о нарушении гипоталамо-гипофизарного гомеостаза как причине избыточной секреции тиротропина. У детей, рожденных матерями, страдающими болезнью Грейвса, в период новорожденности возможен гипертиреоз в виде транзиторного феномена или классической болезни Грейвса. У взрослых причинами гипертиреоза могут послужить хориокарцинома, пузырный занос и яичниковый зоб, однако аналогичные случаи в детском возрасте не описаны.

Болезнь Грейвса

Этиология. Согласно имеющимся данным, в патогенезе болезни Грейвса, особенно в ее инициации, существенную роль играют иммунные факторы. У больных часто отмечают увеличение вилочковой железы и лимфатических узлов, спленомегалию, инфильтрацию щитовидной железы и ретрокулярной ткани лимфоцитами и плазматическими клетками, а также периферический лимфоцитоз.

В организме больных продуцируется иммуноглобулин, который связывается с рецептором ТТГ и при этом стимулирует процесс, в норме запускаемый тиротропином. Указанная последовательность событий приводит к автономии щитовидной железы и к гипертиреозу. Болезнь Грейвса — единственная известная форма патологии, причиной которой служат антитела, стимулирующие эндокринные клетки. Известно, что выработка тиреостимулирующих антител (ТСА) обусловлена антигенспецифическим дефектом клеточной супрессии. Ассоциация между HLA-DR3 и HLA-B8 отражает, как полагают, связь между этими антигенами и генами, контролирующими иммунный ответ на тиреоидную ткань.

Офтальмопатия при болезни Грейвса не имеет причинной связи с ТСА; предполагают, что она зависит от сопутствующей выработки антител, направленных на позадиглазничные ткани.

Другим свидетельством аутоиммунной основы болезни Грейвса служит возможность ее сочетания у одного больного с лимфоцитарным тиреоидитом. Подобно лимфоцитарному тиреоидиту, болезнь Грейвса часто ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями, такими, как пернициозная анемия, идиопатическая недостаточность коры надпочечников, тяжелая миастения, инсулинозависимый сахарный диабет. У самих больных и у их родственников часто обнаруживают антитела к микросомальной фракции клеток щитовидной железы и другие аутоантитела.

Клинические проявления. Возраст примерно 5% больных гипертиреозом не превышает 15 лет; пик частоты приходится на подростковый период. Болезнь все чаще диагностируют в раннем возрасте наряду с транзисторным гипертиреозом, возможным у детей, чьи матери страдают тиреотоксикозом (см. ниже); среди детей здоровых (без гипертиреоза в анамнезе) матерей болезнь Грейвса может начаться в возрасте от 6 нед до 2 лет, причем девочки заболевают в 5 раз чаще, чем мальчики.

Клиническое течение весьма вариабельно, но в целом не столь молниеносное, как бывает у многих взрослых. Симптомы развиваются постепенно, диагноз обычно ставят через 6—12 мес, после начала болезни. Самым ранним симптомом у детей может быть эмоциональная неустойчивость, сопровождающаяся повышенной двигательной активностью. Дети становятся возбудимыми, раздражительными, плаксивыми; снижается школьная успеваемость.

мость, а «дерганность», которая делает их сходными с больными хореей, может послужить источником конфликтов. При вытянутых руках заметен тремор пальцев. «Волчий» аппетит не сопровождается прибавкой массы тела или даже ребенок худеет. Щитовидная железа увеличена на ощупь и на вид, при аускультации над ней могут быть слышны шумы. У большинства больных заметен экзофтальм, но он редко бывает сильным. Возможны симптомы Грефе (отставание верхнего века при взгляде вниз), Мебиуса (нарушение конвергенции), Штельвага (ретракция верхнего века и редкое моргание). Кожа гладкая, гиперемирована, влажная от пота. Нередко больные отмечают слабость мышц, но иногда она настолько сильная, что приводит к падениям, спотыканию. Тахикардия, сердцебиения, одышка, расширение сердца и сердечная недостаточность не только неприятны для больного, но и угрожают жизни. В редких случаях возможно такое осложнение, как фибрилляция предсердий. Систолический шум, выслушиваемый на верхушке сердца у некоторых больных, обусловлен регургитацией двустворчатого клапана, вероятно, вследствие несостоятельности папиллярных мышц. Систолическое артериальное давление и пульсовое давление повышены.

Дети с гипертиреозом обычно высокие, окостенение скелета опережает хронологический возраст, но половое развитие не нарушено.

Тиреотоксическим кризом называют такую форму гипертиреоза, которая проявляется острой гипертермией, резкой тахикардией и двигательным беспокойством. Токсикоз может быстро прогрессировать до бреда, комы и летального исхода. Еще один вариант течения — «апатический», или «замаскированный», гипертиреоз; для него характерны чрезвычайное равнодушие, апатия и хакексия. Возможна комбинация обоих вариантов, однако подобные симптомокомплексы в детском возрасте встречаются редко.

Лабораторные данные. Уровни в плазме T_4 и T_3 обычно повышены, а содержание ТТГ снижено настолько, что не поддается определению. Радионуклид быстро концентрируется и диффузно распределяется в увеличенной щитовидной железе. У некоторых больных повышена концентрация только T_3 при нормальном содержании T_4 ; подобную ситуацию называют T_3 -токсикозом. После лечения в таких случаях уровень T_4 может стать сниженным, хотя большой клинически эутиреоидный. Обычно при этом уровень T_3 нормальный. При типичных клинических проявлениях более углубленное обследование излишне. В сомнительных случаях можно оценить реакцию на тиролиберин. У большинства больных с впервые диагностированной болезнью Грейвса повышен уровень тиростимулирующего иммуноглобулина, концентрация которого, по-видимому, коррелирует с активностью болезни. Уровень тиреоглобулина в сыворотке крови также повышен и остается постоянным, несмотря на лечение антитиро-

идными препаратами. Нормализация концентрации тиреоглобулина и исчезновение из крови тиростимулирующего иммуноглобулина предшествуют ремиссии болезни Грейвса. У большинства больных детей обнаруживают также антитела к тиреоидной ткани, но их титр не имеет прогностического значения в отношении ремиссии. У очень маленьких детей с болезнью Грейвса возможны ускоренное окостенение скелета и краниостеноз.

Дифференциальный диагноз. Заподозрив тиреотоксикоз, подтвердить его обычно нетрудно. Функционально активные узлы, вызвавшие гипертиреоз (болезнь Пламмера), преимущественно продуцируют T_3 и видны на радионуклидных сканограммах. Иногда у больных лимфоцитарным тиреоидитом бывают клинические проявления гипертиреоза, поэтому болезнь Грейвса следует дифференцировать от тиреоидита на основании соответствующих лабораторных данных. На гипертиреоз иногда похожа клиническая картина феохромоцитомы, но в последнем случае артериальное давление более высокое, уровень тиреоидного гормона в крови нормальный, а концентрация катехоламинов повышена. У больных с нечувствительностью к тиреоидному гормону развивается зоб и уровни T_4 и T_3 повышены. Многих подобных больных ошибочно лечили от гипертиреоза, однако нормальная или даже повышенная концентрация ТТГ, а также хорошая реакция на тиролиберин служат надежным дифференциально-диагностическим критерием.

Лечение. Не существует метода лечения, который бы единодушно признавался наилучшим. Некоторые предпочитают субтотальную тиреоидэктомию, другие, в том числе и мы, прежде чем ставить вопрос об операции, пробуют лечить консервативно. Большинство детских эндокринологов и радиотерапевтов избегают лечить детей радиоактивным йодом, за исключением тех случаев, когда консервативная терапия неэффективна, а операция противопоказана или от нее отказываются.

В качестве анти tiroидных препаратов рекомендованы пропилтиоурацил и мерказолил. Эти вещества тормозят включение захваченного железой неорганического йода в органические соединения, периферическое превращение T_4 в T_3 ; судя по последним данным, они также тормозят синтез анти tiroидных аутоантител. Побочное токсическое действие при лечении этими препаратами наблюдается примерно с равной частотой (1—5%). Начальная доза пропилтиоурацила составляет 100—150 мг 3 раза в день, мерказолила — 10—15 мг 3 раза в день. В дальнейшем дозу увеличивают или уменьшают по показаниям. Для маленьких детей начальная доза должна быть ниже. Передозировка чревата гипотиреозом. Эффект от лечения начинает ощущаться, спустя 2—3 нед, а до достижения желаемого результата проходит 1—3 мес. Затем дозу снижают до минимально необходимой для поддержания ребенка в эутиреоидном состоянии. Обязательно тщательное контрольное обследование. Уровни T_4 и T_3 в сыворотке крови должны поддерживаться на нормальном

уровне. Повышение уровня ТТГ в сыворотке за предел 60 мкЕД/мл свидетельствует о передозировке препарата и приведет к увеличению зоба.

Медикаментозное лечение можно продолжать в течение 6 лет и дольше, так как частота ремиссий составляет около 25% за 2 года. В случае рецидива (он чаще всего наступает в течение 3 мес после прекращения лечения и почти наверняка не позднее чем в течение 6 мес) лечение можно возобновить. Возраст старше 13 лет, мужской пол, маленький зоб и умеренное повышение T_3 ассоциируются с более ранней ремиссией.

Системное токсическое действие чаще всего проявляется уртикарной сыпью, лейкопенией, лихорадкой, артритами и артралгиями. В большинстве случаев эти реакции транзиторны и исчезают даже при продолжении приема препарата. Более серьезные побочные реакции, такие, как агранулоцитоз, гепатит или волчаночноподобный синдром, бывают редко. Эти реакции отмечены при приеме как пропилтиоурацила, так и мерказолила с примерно одинаковой частотой, однако со сменой одного препарата на другой нежелательные побочные эффекты могут исчезнуть. У нескольких детей, лечившихся пропилтиоурацилом, наблюдали кожный васкулит в виде интермиттирующих пурпурных сыпей. Больных с особой чувствительностью к препаратам, по-видимому, целесообразнее подвергать тиреоидэктомии.

При тяжелом тиреотоксикозе дополнительно показаны вещества, блокирующие адренергические β -рецепторы, например обзидан. Тиреоидные гормоны потенцируют действие катехоламинов, проявляющееся тахикардией, тремором, потливостью, симптомами Грефе и Штельвага. Все эти симптомы исчезают при лечении обзиданом, который, однако, не влияет на функцию щитовидной железы и экзофтальм.

Операция показана в тех случаях, когда невозможно необходимое для адекватного медикаментозного лечения сотрудничество или когда адекватные попытки консервативной терапии не привели к стойкой ремиссии. Субтотальную тиреоидэктомию, которая сама по себе относительно безопасна, делают после того, как больной приведен в эутиреоидное состояние лечением пропилтиоурацилом или мерказолилом в течение 2—3 мес. По достижении эутиреоза в комплекс предоперационного лечения на 2 нед включают ежедневный прием внутрь 5 капель насыщенного раствора калия йодида, чтобы уменьшить кровоснабжение железы. Основные послеоперационные осложнения — гипотиреоз (транзиторный, или постоянный) и паралич голосовых связок, но они бывают редко. Частота остаточного гипертиреоза или его рецидива и послеоперационного гипотиреоза зависит от количества иссеченной ткани железы. При обширной тиреоидэктомии частота рецидивов уменьшается, но частота последующего гипотиреоза может превысить 50%.

Офтальмопатия исчезает постепенно и обычно независимо от гипертиреоза.

Врожденный гипертиреоз

Гипертиреоз, начавшийся в период новорожденности, обычно транзиторный и исчезает в течение 3 мес. У таких детей в крови циркулируют тиростимулирующие иммуноглобулины, а в анамнезе их матерей — активная или недавно бывшая активной болезнь Грейвса или реже тиреоидит Хашимото. Гипертиреоз связан с трансплацентарным переносом тиростимулирующих иммуноглобулинов. Высокая концентрация тиростимулирующего иммуноглобулина в крови матери во время беременности с высокой вероятностью предсказывает тиреотоксикоз у новорожденного. В отличие от болезни Грейвса в любом другом возрасте транзиторный гипертиреоз с одинаковой частотой бывает у мальчиков и у девочек.

Иногда тиреотоксикоз не исчезает, а длится несколько лет. Такие больные вероятно страдают типичной болезнью Грейвса и нередко имеют выраженную концентрацию того же заболевания в семейном анамнезе. У некоторых детей перенос тиростимулирующих иммуноглобулинов от матери, по-видимому, сочетается с автономной болезнью Грейвса, начавшейся в период новорожденности.

Начинается болезнь с момента рождения, но при наличии антител к ТТГ первые проявления могут возникнуть через несколько недель. Многие дети рождаются недоношенными, у большинства, но не у всех щитовидная железа увеличена. Ребенок чрезвычайно беспокоен, возбудим и гиперактивен, лицо выглядит испуганным и необычно осознанным. Глаза широко открыты, кажутся выпученными. Возможно резкое учащение пульса и дыхания, температура тела повышена. В тяжелых случаях перечисленные симптомы прогрессируют; несмотря на повышенный аппетит, масса тела снижается, нарастает гепатомегалия и появляется желтуха. Довольно часто развивается сердечная недостаточность. Обычно явления токсикоза исчезают через 6—12 нед, но если немедленно не начать лечение, ребенок может умереть. Уровень T_4 в сыворотке крови значительно повышен. Нередко отмечают ускоренное окостенение скелета, выбухание переднего родничка, синостоз черепных швов, особенно у детей со стойкими клиническими проявлениями гипертиреоза. В случае краниосиностоза возможна задержка психического развития.

Лечение состоит в назначении раствора Люголя (по 1 капле каждые 8 ч) и пропилтиоурацила (по 10 мг каждые 8 ч). При тяжелом тиреотоксикозе показаны парентеральное введение жидкостей, дигитализация и обзидан (по 2 мг на 1 кг массы тела в сутки в виде 3 равных доз). Обзидан, принимаемый беременной женщиной с целью лечения тиреотоксикоза, проникает через плацентарный барьер и может вызвать у новорожденного торможение функции дыхания. Мерказолил легче пропилтиоурацила проникает в грудное молоко. Более того, сообщается о дефектах покровов черепа (aplasia cutis congenita) у 17 детей, рож-

денных от женщин, получавших во время беременности мерказолил. Его нельзя использовать для лечения беременных и кормящих женщин.

Рак щитовидной железы

У детей рак щитовидной железы бывает редко. Ежегодно выявляют всего 37 случаев на 1 млн населения, причем 7% из них составляют лица в возрасте младше 18 лет. В отличие от других злокачественных опухолей детского возраста рак щитовидной железы прогрессирует медленно даже после развития метастазов в легких. Облучение — основной этиологический фактор заболевания. У 80% из 227 больных болезни предшествовало в раннем возрасте облучение шеи и окружающих областей по поводу таких доброкачественных нарушений, как «увеличение» вилочковой железы, гипертрофия миндалин и аденоидов, гемангиомы, родимые пятна, угри, экзема, стригущий лишай и «шейный аденит». Установлено, что облучение увеличенной вилочковой железы сопряжено с 4% риском рака щитовидной железы и 30% вероятностью появления в ней узлов. Из 735 взрослых, имевших в анамнезе рентгенотерапию головы и шеи в детском возрасте по поводу доброкачественных изменений, у 159 пальпировались узлы в щитовидной железе. Из 39 больных, оперированных в связи с ростом узла, несмотря на лечение тироксином, у 11 оказался рак железы. Период между облучением и обнаружением опухоли может длиться до 40 лет. Воздействие радиоактивной пыли, содержащей изотопы йода (особенно ^{131}I), по-видимому, более опасно для детей, чем для взрослых.

Рак щитовидной железы у девочек бывает в 2 раза чаще, чем у мальчиков. Средний возраст постановки диагноза — 9 лет, но опухоль может возникнуть и гораздо раньше, даже на первом году жизни. Первым признаком обычно бывает безболезненный узел в щитовидной железе или на шее. К моменту постановки диагноза, как правило, поражен шейный лимфатический узел, а нередко и с обеих сторон. Любое необъяснимое увеличение шейного лимфатического узла диктует необходимость исследования щитовидной железы, в которой может быть первичная опухоль, настолько маленькая, что не пальпируется, но диагностируется с помощью биопсии. Помимо шеи, метастазы чаще всего бывают в легких. Клинически они могут ничем не проявляться, а рентгенографически выглядят диффузными или нодулярными инфильтратами, главным образом в базальных отделах. Их ошибочно легко принять за туберкулез, гистоплазмоз или саркоидоз. Метастазы бывают также в средостении, длинных трубчатых костях, костях черепа и в подмышечных ямках. В редких случаях опухолевые клетки продуцируют гормон, что приводит к появлению симптомов гипертиреоза.

Гистологически рак представляет собой папиллярную, фолликулярную или смешанную дифференцированную опухоль. По

течению индуцированный облучением рак щитовидной железы, по-видимому, ничем не отличается от папиллярной или фолликулярной карциномы, возникающей «спонтанно». Опухоль нередко растет медленно и даже на протяжении нескольких лет остается «дремлющей», в то же время может быстро прогрессировать и приводить к летальному исходу.

Обнаружение узла в щитовидной железе служит показанием к ее сканированию. Предпочтительно сканирование с ^{131}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Большинство злокачественных узлов «холодные» (обладают сниженной способностью концентрировать радионуклид), но не все «холодные» узлы злокачественные. Уровень тиреоглобулина в сыворотке крови часто повышен и нормализуется после хирургического удаления дифференцированных опухолей; этот тест также позволяет рано обнаруживать метастазы. Концентрация тиреоглобулина не коррелирует ни с одной из гистологических характеристик опухолей щитовидной железы и не позволяет дифференцировать злокачественную опухоль от доброкачественной. Поскольку дифференцированная карцинома щитовидной железы представляет собой хроническое заболевание при большой длительности жизни, оптимальные методы лечения постоянно дискутируются и совершенствуются. Есть ряд убедительных подтверждений того, что при папиллярной карциноме (наименее агрессивный тип опухоли) эффективны субтотальная тиреоидэктомия и супрессивные дозы гормонов щитовидной железы. Тотальная тиреоидэктомия и лечение ^{131}I не улучшают прогноза. Многие больные с метастазами в область шеи и легкие живут в течение длительного времени. Фолликулярный или смешанный папиллярный и фолликулярный рак отличаются большей агрессивностью роста. При них необходима тотальная тиреоидэктомия с иссечением прилегающих тканей. Для всех способов лечения выживание или рецидивирование не зависит от вовлечения в процесс шейных лимфатических узлов. Частота переживания больными срока 10 лет составляет 80—90 %.

Рак щитовидной железы вследствие облучения области головы и шеи по поводу относительно благоприятно текущих заболеваний становится все большей казуистикой. Однако встречается с возрастающей частотой в качестве второй опухоли у детей, прошедших курс лечения по поводу ранее выявленной опухоли другой локализации. У детей, подвергшихся облучению и химиотерапии по поводу лейкоза, лимфомы, болезни Ходжкина, опухоли Вильмса и других опухолей, выявляют впоследствии рак или аденому щитовидной железы. Поскольку многие из них получали лучевую терапию не прямо на область шеи, то можно предположить, что повышенная готовность к развитию опухолей после мультимодальной терапии является дополнительным этиологическим фактором.

После операции всем больным следует назначать натрий-L-тироксин в дозах, достаточных для торможения секреции ТТГ. Периодическое определение уровня тиреоглобулина в сыворот-

ке крови служит отличным маркером рецидива у больных, получающих T_4 , и вытесняет обычное радионуклидное сканирование.

Единый узел щитовидной железы

Единые узлы щитовидной железы у детей бывают редко. Ранее считали, что по крайней мере в половине случаев это раковая опухоль, однако, по последним данным, частота злокачественных узлов значительно ниже и составляет 15%, возможно, благодаря уменьшению радиационного воздействия на детей. У детей, подвергшихся облучению, доброкачественная аденома бывает так же часто, как рак щитовидной железы.

К числу доброкачественных поражений, проявляющихся в виде единых узлов в щитовидной железе, принадлежит доброкачественная аденома (фолликулярная, эмбриональная, состоящая из клеток Гюртле), лимфоцитарный тиреоидит, киста щитовидного протока, эктопически расположенная нормальная тиреоидная ткань, единственная центрально расположенная щитовидная железа, агенезия одной из латеральных долей железы с гипертрофией контралатеральной, тиреоидная киста и абсцесс. Внезапно появившаяся или быстро увеличивающаяся масса в щитовидной железе может быть признаком кровоизлияния в доброкачественную аденому. В большинстве случаев ребенок эутиреоидный и показатели функции железы нормальные. Показано сканирование с ^{99m}Tc . Ультрасонография особенно демонстративна при кистозных поражениях. Если узел связан с лимфоцитарным тиреоидитом, уровень T_4 может быть низким, а концентрация ТТГ повышена, кроме того, обычно в крови определяются антитела к тиреоидным антигенам. Железа на сканограмме иногда выглядит «изъеденной молью». В редких случаях лимфоцитарный тиреоидит сочетается с раком щитовидной железы.

На сканограммах, снятых после введения ^{99m}Tc , некоторые доброкачественные узлы выглядят «холодными», как и канцероматозные, другие, например, обусловленные пороками развития железы, — «горячими». В сомнительных случаях можно прибегнуть к супрессивной терапии натрий-L-тироксидом по 0,2—0,3 мг в день. «Холодные» узлы, которые при таком лечении продолжают расти в течение 4—6 мес или не уменьшаются на 50% через год, подлежат хирургическому удалению. Показаниями к немедленному оперативному лечению служат твердый или быстро растущий узел, признаки поражения трахеи или голосовых связок, увеличение прилежащих лимфатических узлов. Все дети, подвергшиеся облучению головы и области шеи, должны проходить контрольные осмотры не реже 1 раза в 2 года.

В очень редких случаях узлы в щитовидной железе функционально активны и вызывают гипертиреоз (болезнь Пламмера). Поглощенный йод концентрируется в узле («горячий» узел), а

результаты исследования функции железы указывают на автономность функционирования узла. Такие узлы почти наверняка доброкачественные. Иногда они преимущественно секреторируют T_3 и тогда уровень T_4 в сыворотке крови нормальный, а концентрация T_3 повышена (T_3 -токсикоз).

Описан всего один случай, когда у клинически эутиреоидного ребенка был активный узел, функция которого поддавалась супрессии.

Медуллярная карцинома

Опухоль возникает из парафолликулярных клеток (С-клетки), на ее долю приходится около 10% всех случаев рака железы. Опухоль плейоморфна, окружена оболочками из веретенообразных или мелких клеток с эозинофильной гранулярной цитоплазмой. В строме обязательно откладывается амилоид, нередко кальцификаты. Самый частый симптом — зоб или пальпируемый узел в щитовидной железе. Примерно у $1/3$ больных на рентгенограммах щитовидной железы виден плотный конгломерат, гомогенно кальцифицированный. Метастазы чаще всего бывают в региональных лимфатических узлах и в печени и тоже могут кальцифицироваться. Бесконтрольный рост опухоли в конце концов приводит к летальному исходу, но нередко случаи, когда больные живут долго.

Эти опухоли возникают из клеток, секретирующих кальцитонин; соответственно уровень кальцитонина в крови постоянно повышен. Клинических признаков, отражающих повышение кальцитонина крови, пока не выявлено. Медуллярные карциномы продуцируют и другие вещества, которые могут служить биохимическими маркерами, в частности гистаминазу и дофа-декарбоксилазу. Кроме того, в ткани опухоли и в сыворотке крови некоторых больных повышена концентрация простагландинов, серотонина и АКТГ, что объясняет развитие диареи или кушингоидного синдрома, описанные как сопутствующие медуллярной карциноме щитовидной железы. Если опухоль появляется спорадически, она всегда моноцентрична по происхождению и представлена пальпируемым узлом. Вместе с тем диагноз медуллярной карциномы всегда обязывает клинициста предпринять усилия по выявлению второй опухоли, чаще феохромоцитомы, а также провести онкологическое обследование членов семьи больного. Опухоль часто обусловлена наследственными факторами и может быть компонентом двух аутосомно-доминантных синдромов (см. ниже). У членов семьи больного медуллярная карцинома чаще всего мультицентрична и начинает свой рост с гиперплазии С-клеток. Все дети группы риска должны пройти тщательное обследование. У больных с гиперплазией С-клеток или опухолями столь малыми, что они не выявляются при пальпа-

ции, скинтиграфии или ультразвуковым исследованием, могут быть и соответственно низкие уровни кальцитонина в сыворотке. Такие скрытые опухоли могут быть выявлены с помощью тестов, провоцирующих выработку кальцитонина: вливание растворов кальция или введение пентагастрина. Можно использовать и сочетание этих методов.

Множественный эндокринный аденоматоз II типа. В некоторых семьях медуллярная карцинома щитовидной железы ассоциируется с феохромоцитомой и гиперплазией паращитовидных желез. Подобное сочетание называют синдромом Сиппла, или множественным эндокринным аденоматозом. Пенетрантность отдельных компонентов синдрома велика. Феохромоцитомы часто двусторонние и могут быть множественными. В паращитовидных железах увеличено общее число клеток или гиперплазия касается только главных клеток. Возможна гиперкальциемия. Гиперпаратиреоз обусловлен, по-видимому, тем же наследственным дефектом, который приводит к развитию рака щитовидной железы и феохромоцитомы, а не вторичен по отношению к повышенному уровню кальцитонина, поскольку избыточная секреция паратгормона отмечена и у больных с нормальной концентрацией кальцитонина в крови. Все компоненты синдрома объяснимы дефектом эмбрионального неврального гребешка.

Синдром невроматоза слизистых оболочек. У некоторых больных с медуллярной карциномой и феохромоцитомой обнаруживают нейромы слизистых и аномалии развития скелета. Такое сочетание тоже называют множественным эндокринным аденоматозом, обозначая его тип IIб или III. Невромы чаще всего локализуются на языке, слизистой оболочке щек, губ и на конъюнктиве. Возможны периферические нейрофибромы, пятна цвета кофе с молоком на коже, ганглионейроматоз кишечника. Часто больные высокого роста, с арахнодактилией и похожи на больных с синдромом Марфана. Нередко отмечают сколиоз, «куриную» грудь, полую стопу и мышечную гипотонию; иногда упоминают толстые веки, открытый рот и прогнатизм нижней челюсти.

Диффузный ганглионейроматоз подслизистых и миэнтерических сплетений может распространяться на пищевод, тонкий и толстый кишечник. В таких случаях диарею или запор или то и другое отмечают с младенчества или детского возраста, за много лет до появления эндокринных нарушений.

Лечение. Детям с повышенной реакцией на стимуляцию кальцитонина показана тиреоидэктомия, даже если это единственное проявление опухоли. Распознавание семейных форм болезни важно для раннего обследования детей высокого риска. При аденоматозе типа III операция не должна откладываться, так как у некоторых детей метастазы формируются в возрасте до 4 лет. Контроль за уровнем кальцитонина в дальнейшем необходим для наблюдения за динамикой и распознавания метастазов.

Список литературы

Общие вопросы

- Kaplan S. A.* Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders, 1982.
- Wilson J. D., Foster D. W.* (eds.) Williams Textbook of Endocrinology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985.

Гипотиреозидизм

- Bachrach L. K., Daneman D., Daneman A.* et al. Use of ultrasound in childhood thyroid disorders. — *J. Pediatr.*, 1983, 103, 547.
- Brown R. S., Kertiles L. P., Rosenfield C.* et al. Thyrotropin-receptor autoantibodies in children and young adults with Graves disease. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1986, 40, 238.
- Burrow G. N., Dussault J. H.* (eds.) Neonatal Thyroid screening. New York: Raven Press, 1980.
- Burt L., Kulin H. E.* Head circumference in children with short stature secondary to primary hypothyroidism. — *Pediatrics*, 1977, 59, 628.
- Codaocioni J. L., Cargyon P., Miche-Bechet M.* et al. Congenital hypothyroidism associated with thyrotropin unresponsiveness and thyroid cell membrane alterations. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 50, 932.
- Connors M. A., Styne D. M.* Transient neonatal "athyreosis" resulting from thyrotropin-binding inhibiting immunoglobulins. — *Pediatrics*, 1986, 78, 287.
- Cutler A. T., Benzra-Obeiter R., Brink S. J.* Thyroid function in young children with Down syndrome. — *Am. J. Dis. Child.*, 1986, 140, 479.
- Czernichow P., Schlumberger M., Pomarede R.* et al. Plasma thyroglobulin measurements help determine the type of thyroid defect in congenital hypothyroidism. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 56, 242.
- Dussault J. H., Letarte J., Guyda H.* et al. Thyroid function in neonatal hypothyroidism. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 451.
- Dussault J. H., Letarte J., Guyda H.* et al. Serum thyroid hormone and TSH concentrations in newborn infants with congenital absence of thyroxine-binding globulin. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 264.
- Dussault J. H., Learte J., Guyda H.* et al. Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the newborn infant and on a mass screening program for congenital hypothyroidism. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 385.
- Fisher D. A., Klein A. H.* Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 702.
- Franklin R., O'Grady C., Carpenter L.* Neonatal thyroid function: Comparison between breast fed and bottle fed infants. — *J. Pediatr.*, 1985, 106, 124.
- Glorieux J., Dussault J. H., Murisette J.* et al. Follow-up at ages 5 and 7 on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec Screening Program. — *J. Pediatr.*, 1985, 107, 913.
- Greig W. R., Hendersen A. S., Boyle J. A.* et al. Thyroid dysgenesis in two pairs of monozygotic twins and a mother and child. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1966, 26.
- Gushurst C. A., Muehler J. A., Green J. A.* et al. Breast milk iodide: Reassessment in the 1980's. — *Pediatrics*, 1984, 73, 354.
- Heyman S., Crigler J. F. Jr., Treves S.* Congenital hypothyroidism: ¹²³I thyroidal uptake and scintigraphy. — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 571.
- Kaplan M. M., Swartz S. L., Larsen P. R.* Partial peripheral resistance to thyroid hormone. — *Am. J. Med.*, 1981, 70, 1115.
- Levine M. A., Jap T. S., Hung W.* Infantile hypothyroidism in two sibs: An unusual presentation of pseudohypoparathyroidism type Ia. — *J. Pediatr.*, 1985, 107, 919.
- Martino E., Safran M., Aghini-Lombardi F.* et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 28.
- Menezes-Ferreira M. M., Eil C., Wortsman J.* et al. Decreased nuclear uptake of

- ¹³¹I) triiodo-L-thyronine in fibroblasts from patients with peripheral thyroid hormone resistance. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 1081.
- Miyai K., Azukizawa M., Komahara Y. Familial isolated thyrotropin deficiency with cretinism. — *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 1043.
- Moncrief M. W., McArthur R. G. Hypothyroidism in one of monozygotic twins. — *Postgrad. Med. J.*, 1968, 44, 423.
- Najjar S. S. Muscular hypertrophy in hypothyroid children. The Kocher-Debré-Sémélaigne syndrome. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 236.
- New England Congenital Hypothyroidism Collaborative: Neonatal hypothyroidism screening: Status of patients at 6 years of age. — *J. Pediatr.*, 1985, 107, 915.
- Refetoff S., DeGroot L. J., Barsano C. P. Defective thyroid hormone feedback regulation in the syndrome of peripheral resistance to thyroid hormone. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51, 41.
- Rezvani I., DiGeorge A. M. Reassessment of the daily dose of oral thyroxine for replacement therapy in hypothyroid children. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 291.
- Rezvani I., DiGeorge A. M., Cote M. L. Primary hypothyroidism in cystinosis. — *J. Pediatr.*, 1973, 91, 340.
- Sklar C. A., Qazi R., David R. Juvenile autoimmune thyroiditis. Hormonal status at presentation and after long-term follow-up. — *Am. J. Dis.*, 1986, 140, 877.
- Smith D. W., Klein A. M., Henderson J. R. et al. Congenital hypothyroidism—signs and symptoms in the newborn period. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 958.
- Smith D. W., Popich G. Large fontanel in congenital hypothyroidism: A potential clue toward earlier recognition. — *J. Pediatr.* 1972, 80, 753.
- Staffer S. S., Hamburger J. I. Inadvertent ¹³¹I therapy for hypothyroidism in the first trimester of pregnancy. — *J. Nucl. Med.*, 1976, 17, 146.
- van der Gaag R. D., Drexhage H. A., Dussault J. H. Role of maternal immunoglobulin blocking TSH-induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. — *Lancet*, 1985, 1, 246.
- VanDop C., Conte F. A., Koch T. K. et al. Pseudotumor cerebri associated with initiation of levothyroxine therapy for juvenile hypothyroidism. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 1076.
- Van Herle A. J., Vassart G., Dumont J. E. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 301, 239, 307.

Кретинизм

- Burrow G. N., Spaulding S. W., Alexander N. M. et al. Normal peroxidase activity in Pendred's syndrome. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 36, 522.
- Couch R. M., Dean H. J., Winter J. S. D. Congenital hypothyroidism caused by defective iodide transport. — *J. Pediatr.*, 1985, 106, 950.
- Gattereau A., Bernard B., Bellabarba D. et al. Congenital goiter in four euthyroid siblings with glandular and circulating iodoproteins and defective iodothyronine synthesis. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 37, 118.
- Goslings B. M. et al. Hypothyroidism in an area of endemic goiter and cretinism in central Java, Indonesia. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1977, 44, 481.
- Illum P., Kiaer H. W., Hvidberg-Hansen J. et al. Fifteen cases of Pendred's syndrome. Congenital deafness and sporadic goiter. — *Arch. Otolaryngol.*, 1972, 96, 297.
- Lissitzky S. et al. Congenital goiter with impaired thyroglobulin synthesis. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 36, 17.
- Riesco G., Bernal J., Sanchez-Franco F. Thyroglobulin defect in a human congenital goiter. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 38, 33.
- Savoie J. C., Massin J. P., Savoie F. Studies of mono- and diiodohistidine. II. Congenital goitrous hypothyroidism with thyroglobulin defect and iodohistidine-rich iodoalbumin production. — *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, 116.
- Silva J. E., Santelices R., Kishihara M., Schneider A. Low molecular weight thyroglobulin leading to a goiter in a 12-year-old girl. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58, 526.
- Stanbury J. B. Familial goiter. — 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.

Valenta L. J., Bode H., Vickery A. L. et al. Lack of thyroid peroxidase activity as a cause of congenital goitrous hypothyroidism. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 36, 830.

306

- Daneman D., Davy T., Mancor K. et al. Association of multinodular goiter, cystic renal disease, and digital anomalies. — *J. Pediatr.*, 1985, 107, 270.
- Delange F., Ermans A. M., Vis H. L. et al. Endemic cretinism in Idju Island (Kivu Lake, Republic of the Congo). — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 34, 1059.
- Galina M. P., Avnet N. L., Fanhorn A. Iodides during pregnancy. An apparent cause of neonatal death. — *N. Engl. J. Med.*, 1962, 267, 1124.
- Martin M. M., Renato R. D. Iodide goiter with hypothyroidism in two newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1962, 61, 94.
- Patel Y. C., Pharoah P. O. D., Hornabrook R. W. et al. Serum triiodothyronine, thyroxine and thyroid-stimulating hormone in endemic goiter. A comparison of goitrous and non-goitrous subjects in New Guinea. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 7, 783.
- Pharoah P. O. D., Buttfield I. H., Hetzel B. S. Neurological damage to the foetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. — *Lancet*, 1971, 1, 308.
- Ramalingaswami V. Endemic goiter in Southeast Asia. New clothes on an old body. — *Ann. Intern. Med.*, 1973, 78, 277.
- Randolph J., Grunt J. A., Vawter G. F. The medical and surgical aspects of intratracheal goiter. — *N. Engl. J. Med.*, 1963, 268, 457.
- Vichyanond P., Howard C. P., Olson L. C. *Eikenella corrodens* as a cause of thyroid abscess. — *Am. J. Dis. Child.*, 1983, 137, 971.

Гипертироидизм

- Cheron R. G., Kaplan M. M., Larsen P. R. et al. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 525.
- Collen R. J., Landaw E. M., Kaplan S. A. et al. Remission rates of children and adolescents with thyrotoxicosis treated with antithyroid drugs. — *Pediatrics*, 1980, 65, 550.
- Cooper D. S. Antithyroid drugs. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 1353.
- Daneman D., Howard N. J. Neonatal thyrotoxicosis: Intellectual impairment and craniosynostosis in later years. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 257.
- Darby C. P. Three episodes of spontaneous thyroid storm occurring in a nine year-old child. — *Pediatrics*, 1962, 30, 927.
- Hayles A. B. Problems of childhood Graves' disease. — *Mayo Clin. Proc.*, 1972, 47, 850.
- Hollingsworth D. R., Mabry C. C. Congenital Graves disease. — *Am. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 148.
- Hulazun J. F., Anst C. S., Lukens J. N. Thyrotoxicosis associated with *Aspergillus* thyroiditis in chronic granulomatous disease. — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 106.
- Kogut M. D., Kaplan S. A., Collipp P. J. et al. Treatment of hyperthyroidism in children. — *N. Engl. J. Med.*, 1965, 272, 217.
- Lightner E. S., Allen H. D., Laughlin G. Neonatal hyperthyroidism and heart failure. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 68.
- McGregor A. M., Peterson M. M., McLachlan S. M. et al. Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 302.
- Mihailovic V., Feller M. S., Kourides I. A., Utiger R. D. Hyperthyroidism due to excess thyrotropin secretion: Follow-up studies. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 50, 1135.
- Milham S. Jr. Scalp defects in infants of mothers treated for hyperthyroidism with mehtimazole or carbimazole during pregnancy. — *Teratology*, 1985, 32, 321.

- Perry L. W., Hung W.* Atrial fibrillation and hyperthyroidism in a 14-year-old boy. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 668.
- Pompa B. H., Cloutier M. D., Hayles A. B.* Thyroid nodule producing T₃ toxicosis in a child. — *Mayo Clin. Proc.*, 1973, 48, 273.
- Riggs W. Jr., Wilroy R. S. Jr., Etteldorf J. N.* Neonatal hyperthyroidism with accelerated skeletal maturation, craniosynostosis, and brachydactyly. — *Radiology*, 1972, 105, 621.
- Samuel S., Gilman S., Maurer H. S.* et al. Hyperthyroidism in an infant with McCune-Albright syndrome: Report of a case with myeloid dysplasia. — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 275.
- Smith C. S., Howard N. J.* Propranolol in treatment of neonatal thyrotoxicosis. — *J. Pediatr.*, 1973, 83, 1046.
- Stenszky V., Kozma L., Balazs C.* et al. The genetics of Graves disease: HLA and disease susceptibility. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 61, 835.
- Viscardi R. M., Shea M., Sriwintanakul K.* et al. Hyperthyroxinemia in newborns due to excess thyroxine-binding globulin. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 897.
- Volpe R., Ehrlich R., Steiner G.* et al. Graves' disease in pregnancy years after hypothyroidism with recurrent passive-transfer neonatal Graves' disease in offspring. Therapeutic considerations. — *Am. J. Med.*, 1984, 77, 572.
- Wilroy R. S. Jr., Etteldorf J. N.* Familial hypothyroidism including two siblings with neonatal Graves' disease. — *J. Pediatr.*, 1971, 78, 625.
- Zakarija M., McKenzie J. M.* Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 57, 1036.
- Zakarija M., McKenzie J. M., Banovic K.* Clinical significance of assay of thyroid-stimulating antibody in Graves' disease. — *Ann. Intern. Med.*, 1980, 93, 28.

Лимфоцитарный тиреоидит

- Doniach D., Nilsson L. R., Roitt I. M.* Autoimmune thyroiditis in children and adolescents. — *Acta Pediatr.*, 1965, 54, 260.
- Greenberg A. H., Czernichow P., Hung W.* et al. Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis: Clinical, laboratory and histologic correlations. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1970, 30, 293.
- Goldsmith R. E., McAdams A. J., Larsen P. R.* et al. Familial autoimmune thyroiditis Maternal-fetal relationship and the role of generalized autoimmunity. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 37, 265.
- Hung W., Chandra R., August G. P.* et al. Clinical laboratory and histologic observations in euthyroid children and adolescents with goiters. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 10.
- Leboeuf G., Bongiovanni A. M.* Thyroiditis in childhood. — *Adv. Pediatr.*, 1964, 13, 183.
- Loeb P. B., Drash A. L., Kenny F. M.* Prevalence of low titer and "negative" antithyroglobulin antibodies in biopsy-proven juvenile Hashimoto's thyroiditis. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 17.
- Monteleone J. A., Danis R. K., Tung K. S. K.* et al. Differentiation of chronic lymphocytic thyroiditis and simple goiter in pediatrics. — *J. Pediatr.*, 1973, 83, 381.
- Rallison M. L., Dobyns B. M., Keating F. R.* et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 675.
- Riley W. J., Maclaren N. K., Lezotte D. C.* et al. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus. The case for routine screening. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 350.

Карцинома щитовидной железы

- Ashcroft N. W., Van Herle A. J.* The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine I¹³¹ total body scans in the follow-up of patients treated with differentiated thyroid cancer. — *Am. J. Med.*, 1981, 71, 806.
- Black E. G., Cassoni A., Gimlette T. M. D.* et al. Serum thyroglobulin in thyroid cancer. — *Lancet*, 1981, 2, 443.

- Carney J. A., Go V. L. W., Sizemore G. W. et al. Alimentary tract ganglioneuromatosis. A major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type 2b. — N. Engl. J. Med., 1976, 295, 1287.
- Critle Y. Jr., Antunez A. R., Esselstyn C. B. et al. The advantages of subtotal thyroidectomy and suppression of TSH in the primary treatment of papillary carcinoma of the thyroid. — Cancer, 1985, 55, 2691.
- Fisher D. A. Thyroid nodules in children and their management. — J. Pediatr., 1976, 89, 866.
- Forsman P. J., Jenkins M. E. Medullary carcinoma of the thyroid with Marfan-like body habitus. — Pediatrics, 1973, 52, 188.
- Gutjahr P., Spranger J. Thyroidectomy in Type IIb multiple-endocrine-neoplasia syndrome. — Lancet, 1977, 1, 1149.
- Hempelmann L. H., Hall W. J., Phillips M. et al. Neoplasms in persons treated with x-rays in infancy: Fourth survey in 20 years. — J. Natl. Cancer Inst., 1975, 55, 519.
- Jones B. A., Sisson J. C. Early diagnosis and thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia, type 2b. — J. Pediatr., 1983, 102, 219.
- Keiser H. R., Beaven M. A., Doppam J. et al. Sipple's syndrome: Medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and parathyroid disease. — Ann. Intern. Med., 1973, 78, 561.
- Kirkland R. T., Kirkland J. L., Rosenberg H. S. et al. Solitary thyroid nodules in 30 children and report of a child with a thyroid abscess. — Pediatrics, 1973, 51, 85.
- Levin D. L., Perlia C., Tashjian A. H. Medullary carcinoma of the thyroid gland: The complete syndrome in a child. — Pediatrics, 1973, 52, 192.
- Pilch B. Z., Kahn R., Ketcham A. S. et al. Thyroid cancer after radioactive iodine diagnostic procedures in childhood. — Pediatrics, 1973, 51, 898.
- Razack M. S., Sako K., Shimaoka K. et al. Radiation-associated thyroid carcinoma. — J. Surg. Oncol., 1980, 14, 287.
- Refetoff S., Harrison J., Karanfilski B. T. et al. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. — N. Engl. J. Med., 1975, 292, 171.
- Rojeski M. T., Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. — N. Engl. J. Med., 1985, 313, 428.
- Sazmaan N. A., Maheshwari Y. K., Nader S. et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: An analysis of 706 cases. — J. Clin. Endocrinol. Metab., 1983, 56, 1131.
- Scott M. D., Crawford J. D. Solitary thyroid nodules in childhood: Is the incidence of thyroid carcinoma declining? — Pediatrics, 1976, 58, 521.
- Stjernholm M. R., Freudenborrg J. C., Mooney H. S. et al. Medullary carcinoma of the thyroid before age 2 years. — J. Clin. Endocrinol. Metab., 1980, 51, 252.
- Sussman L., Librik L., Clayton G. W. Hyperthyroidism attributable to a hyperfunctioning thyroid carcinoma. — J. Pediatr., 1968, 72, 208.
- Vane D., King D. R., Boles E. T. Jr. Secondary thyroid neoplasma in pediatric cancer patients: Increased risk with improved survival. — J. Pediatr. Surg., 1984, 19, 855.

46.5 ЗАБОЛЕВАНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Паратгормон (ПТГ), витамин D и кальцитонин — основные регуляторы гомеостаза кальция.

Паратгормон. Молекула ПТГ — это цепочка из 84 аминокислот (мол. масса 9500 дальтон), но ее биологическая активность определяется первыми 34 аминокислотными остатками. В околощитовидных железах синтезируются проПТГ (цепочка из 90 аминокислот) и пре-проПТГ (цепочка из 115 аминокислот). Пре-проПТГ превращается в проПТГ в эндоплазматическом ретикулуме, а проПТГ в ПТГ — в аппарате Гольджи. Основной про-

дукт секреции железы — ПТГ (1—84), однако он быстро расщепляется, по-видимому, в печени и почках на более мелкие COOH-концевой и NH₂-концевой фрагменты. Аминотерминальный фрагмент 1—34 обладает биологической активностью, но слабой иммунореактивностью. Расхождения в результатах радиоиммунологического определения иммунореактивного ПТГ (иПТГ) частично связаны с вариабельностью специфичности антисывороток в отношении разных видов ПТГ, циркулирующих в сыворотке или плазме крови и отличающихся друг от друга иммунологической активностью. Согласно современным представлениям, 80% циркулирующего в крови иПТГ приходится на долю карбокситерминальных фрагментов. Эти фрагменты биологически неактивны, но их количество коррелирует с тяжестью гиперпаратиреоза.

При снижении уровня кальция в сыворотке крови секреция ПТГ повышается и гормон мобилизует кальций, непосредственно усиливая резорбцию костной ткани, при условии достаточной концентрации в крови 1,25-дигидроксиэлекальциферола [1,25-(OH)₂-D₃]. ПТГ также уменьшает экскрецию кальция почками, но этот эффект играет меньшую роль в восстановлении нормокальциемии. Действие ПТГ на костную ткань и почки опосредовано его связыванием со специфическими рецепторами на поверхности клеток-мишеней и последующей активацией аденилатциклазной системы. Циклический АМФ в свою очередь связывается со специфическими внутриклеточными рецепторными белками, которые медируют действие гормона. Самое важное действие ПТГ заключается в активации им абсорбции кальция из кишечника. Этот эффект достигается косвенно через активацию 1α-гидроксилазы и ускорение синтеза 1,25-(OH)₂-D₃ (рис. 16-9). Последний индуцирует синтез связывающего кальций белка слизи оболочки кишечника, что приводит к усилению абсорбции кальция.

Кальцитонин. Молекула кальцитонина представляет собой полипептид из 32 аминокислот. У птиц, амфибий и костистых рыб кальцитонин синтезируется дискретной структурой — ультимобронхиальной железой. У млекопитающих эта железа входит в состав щитовидной железы в виде парафолликулярных клеток, или С-клеток. Кальцитонин открыт благодаря его гемокальциемизирующему действию, но у больных с медуллярной карциномой щитовидной железы, растущей из парафолликулярных клеток, уровень кальция в плазме крови обычно нормальный, несмотря на резко повышенную концентрацию кальцитонина.

Физиологическая роль кальцитонина все еще не вполне ясна. Его действие, по-видимому, не зависит от ПТГ и витамина D. Основная биологическая роль кальцитонина, вероятно, заключается в торможении резорбции кости путем уменьшения числа и активности осуществляющих резорбцию остеокластов. На этом основано применение кальцитонина при лечении болезни Педжета. Кальцитонин синтезируется также в других органах, на-

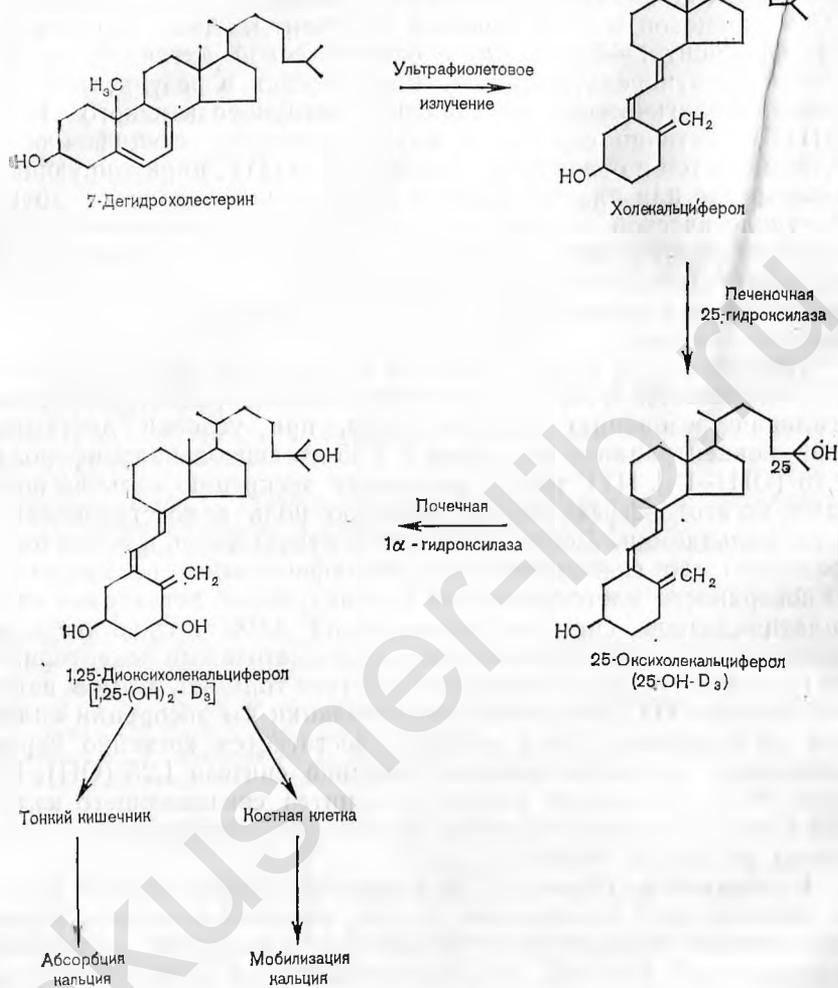


Рис. 16-9. Схема синтеза $1,25-(OH)_2-D_3$.

пример желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, мозге и гипофизе. Полагают, что в этих органах он играет роль нейромедиатора, который оказывает тормозящее действие на функцию клеток.

Гипопаратиреоз

Этиология. В норме уровень ПТГ в крови, взятой из пуповины, низкий, но к 6-му дню жизни удваивается, почти достигая концентрации, свойственной здоровым детям раннего и старшего

го возраста. В первые 12—72 ч жизни часто бывает гипокальциемия, особенно у недоношенных, а также у детей, рожденных в асфиксии, и у детей от матерей с сахарным диабетом (ранняя гипокальциемия новорожденных). Начиная со 2—3-го дня и в течение первой недели жизни, уровень кальция в сыворотке крови зависит также от характера питания (поздняя гипокальциемия новорожденных). Роль паращитовидных желез в патогенезе этих форм гипокальциемии не вполне ясна, но нередко предполагают, что у таких детей паращитовидные железы функционально незрелые. В группе детей с транзиторной идиопатической гипокальциемией (возраст детей 1—8 нед) средний уровень паратгормона в сыворотке крови был достоверно ниже, чем у здоровых. Не исключено, что функциональная незрелость — это проявление задержки развития ферментов, превращающих glandулярный ПТГ в секретируемый ПТГ; возможны и другие механизмы.

Транзиторная гипокальциемия бывает также у детей, родившихся от женщин, страдающих гиперпаратиреозом. В таких случаях гипокальциемия обусловлена, по-видимому, торможением функции паращитовидных желез высокими уровнями кальция в сыворотке крови матери. Гипокальциемические судороги у ребенка обычно развиваются в течение первых 3 нед жизни, но могут появиться спустя 1 мес и даже позднее; гипокальциемия сохраняется в течение нескольких недель или месяцев. Необъяснимая гипокальциемия у маленького ребенка служит показанием к определению концентрации кальция, фосфора и паратгормона в сыворотке крови матери.

Этиологическая классификация гипокальциемии

Недостаточность паратгормона

Транзиторная гипофункция

- Ранняя гипокальциемия новорожденных
- Поздняя гипокальциемия новорожденных
- Гиперпаратиреоз у матери
- Прочие

Врожденная аплазия или гипоплазия паращитовидных желез

- С пороками развития вилочковой железы или другими дефектами III—IV пары жаберных карманов (синдром Ди Георга)
- С синдромом Зельвегера, Фатера, CHARGE
- С хромосомными синдромами (особенно 22p—)
- С врожденным гипотиреозом вследствие приема матерью ¹³¹I

При сахарном диабете, терапии ретиноевой кислотой или алкоголизме у матери

Семейный гипопаратиреоз

- сцепленный с X-хромосомой
- аутосомно-доминантный

Идиопатический гипопаратиреоз

- Аутоиммунный гипопаратиреозидит
- изолированный

в сочетании с болезнью Аддисона или кандидозом кожи и (или) слизистым (тип I аутоиммунной полиэндокринопатии)

Врожденная гипоплазия

- Хирургическое удаление парашитовидных желез или их повреждение
- Гемосидероз (лечение талассемии)
- Отложение меди (болезнь Вильсона)
- Неактивный паратгормон (псевдоидиопатический гипопаратиреоз)
- Резистентность к паратгормону (псевдогипопаратиреоз)
 - тип Ia — уменьшение G-фрагмента
 - тип Ib — нормальный уровень G-фрагмента
 - тип II — нормальный ответ на цАМФ.
- Недостаточность витамина D
 - Недостаточное ультрафиолетовое облучение (чрезмерное одевание, домоседство, смог, климат)
 - Недостаточность в пище
 - Нарушение всасывания в кишечнике
 - Недостаточность желчных солей (заболевание печени)
 - Недостаточность белка, связывающего кальций (индуцируемый глютенем энтерит)
 - Хирургические анастомозы в обход тонкого кишечника
- Истощение (фистулы желчного протока)
- Нарушение метаболизма — длительное лечение дифенином и(или) фенобарбиталом
- Нарушение синтеза 25-(ОН)-D₃ (тяжелое заболевание печени)
- Нарушение синтеза 1,25-(ОН)₂-D₃
 - Почечная недостаточность
 - Патология почечных канальцев (?)
 - Наследственная недостаточность 1 α-гидроксилазы (зависимый от витамина D рахит I типа)
 - Гипопаратиреоз
- Резистентность к 1,25-(ОН)₂-D₃ органов-мишеней (зависимый от витамина D рахит II типа)
 - с алопецией
 - без алопеции
- Недостаточность магния
 - Семейная гипомагниемия
 - Другие синдромы нарушенного всасывания в кишечнике
- Избыток неорганических фосфатов
 - Отравление
 - Начальная стадия лечения лейкоза

Аплазия парашитовидных желез часто сочетается с другими пороками развития III и IV глоточных (жаберных) карманов (синдром Ди Георге) (рис. 16-10). Среди таких сочетающихся пороков развития чаще всего упоминают аплазию вилочковой железы и врожденные пороки сердца, особенно пороки развития аорты (общий артериальный ствол и прерывание дуги аорты). Описывали отсутствие перешейка щитовидной железы и парафолликулярных клеток. Иногда указаниями на эти пороки развития могут послужить микрогнатия, расщепление губы и/или неба, аномалии ушной раковины. Нарушение развития обычно спорадическое, но описаны также случаи ауто-сомно-доминантного и ауто-сомно-рецессивного наследования этого признака, а также ассоциации его с делецией короткого плеча 22-й хромосомы. Тот же синдром бывает у детей, чьи матери страдают сахарным диабетом или лечились ретиноевой кислотой в ранние сроки беременности, а также в сочетании с алкогольным синдромом плода.

При гипоплазии тетанические судороги развиваются поздно

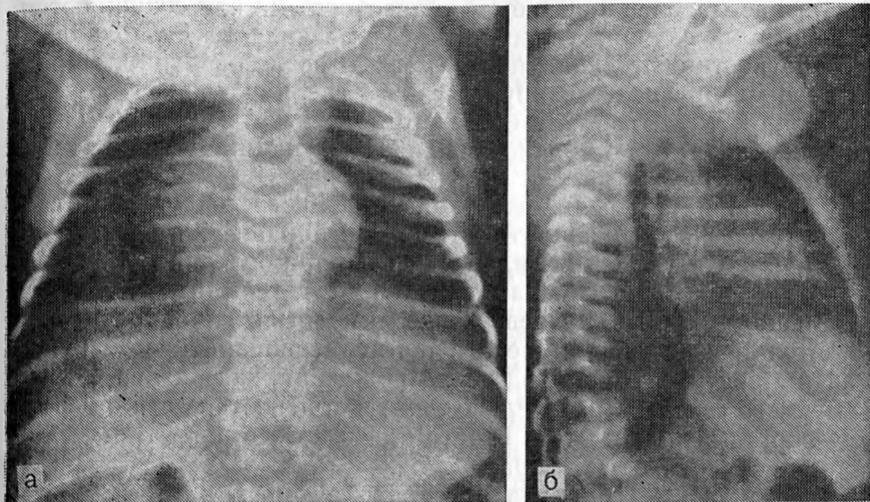


Рис. 16-10. Рентгенограммы грудной клетки ребенка в возрасте 6 дней с врожденным отсутствием околощитовидных желез. Вилочковая железа не видна; средостение узкое (а), область под грудиной (б) рентгенопрозрачна (Kirkpatrick, DiGeorge. Am. J. Roentgenol., 1986, 103:32).

и проявления недостаточности вилочковой железы могут быть очень незначительны.

Прием беременной женщиной ^{131}I может привести не только к гипотиреозу, но и к гипопаратиреозу.

Семейный врожденный гипопаратиреоз. В двух больших родословных этот признак наследовался как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Судороги обычно впервые появлялись в возрасте от 2 нед до 6 мес вне эпизодов лихорадки. Семейные случаи гипопаратиреоза у лиц обоего пола в последующих поколениях расценены как свидетельство аутосомно-доминантного наследования. Время появления клинических признаков этого варианта семейного гипопаратиреоза колебалось от раннего до молодого возраста. Природа первичного дефекта не выяснена ни в том, ни в другом случае; ни тот, ни другой тип не ассоциировались с врожденными пороками развития. Обе формы характеризовались гипокальциемией, гиперфосфатемией, низким уровнем иммунореактивного ПТГ и отсутствием в крови антител к антигенам парашитовидных желез.

Удаление или повреждение парашитовидных желез может быть осложнением тиреоидэктомии (хирургический гипопаратиреоз). Известны случаи развития гипопаратиреоза после операций, в процессе которых парашитовидные железы хорошо распознаются и остаются нетронутыми. Это, по-видимому, результат нарушения кровоснабжения или послеоперационного отека и фиброза. Симптомы тетании могут внезапно по-

явиться после операции и быть транзиторными или сохраняются. В некоторых случаях гипопаратиреоз развивается исподволь и его диагностируют лишь спустя месяцы после операции. Изредка первым признаком хирургического гипопаратиреоза служит развитие катаракт. Всем больным, подвергнутым тиреоидэктомии, необходимо постоянно оценивать функцию паращитовидных желез.

К гипопаратиреозу может привести прогрессирующее отложение железосодержащего пигмента в паращитовидных железах (как при талассемии) или меди (как при болезни Вильсона).

Идиопатический гипопаратиреоз. Этот термин относится к небольшому числу случаев, когда этиология гипопаратиреоза остается неизвестной. Теперь ясно, что гипопаратиреоз, начавшийся у ребенка спустя год после рождения, как правило, аутоиммунного генеза. Значительно реже встречаются дети с неполной формой синдрома Ди Георга или с аутосомно-доминантной формой семейного гипопаратиреоза.

Аутоиммунный гипопаратиреоз. На аутоиммунный механизм гипопаратиреоза указывают наличие антител к ткани паращитовидных желез, а также ассоциация с другими аутоиммунными нарушениями и (или) органоспецифичными антителами. Аутоиммунный гипопаратиреоз чаще всего сочетается с болезнью Аддисона и хроническим кандидозом слизистых и кожи. Сочетание по крайней мере двух из этих заболеваний принято классифицировать как полигландулярное аутоиммунное заболевание I типа. У $\frac{1}{3}$ больных синдром проявляется всеми тремя компонентами, у $\frac{2}{3}$ — двумя из трех. Как правило, кандидоз предшествует двум другим проявлениям (у детей моложе 5 лет в 70% случаев); гипопаратиреоз (90% у детей старше 3 лет) обычно развивается раньше аддисоновой болезни (90% среди больных старше 6 лет). К этим компонентам в то или иное время могут присоединиться различные другие, в том числе очаговая или тотальная алопеция, нарушение кишечного всасывания, пернициозная анемия, недостаточность половых желез, хронический активный гепатит, аутоиммунный тиреоидит и витилиго. Перечисленные дополнительные проявления бывают у 10—25% больных; значительно реже встречаются сочетания с инсулинонезависимым сахарным диабетом и дефицитом IgA.

У пораженных сибсов комплекс синдромов может быть идентичным (например, гипопаратиреоз и болезнь Аддисона), но не обязательно. Ассоциации с тем или иным антигеном HLA не обнаружено. Среди заболевших несколько преобладают лица женского пола (4:3), однако предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования.

Описаны сибсы с нефрозом, нейрогенной глухотой и гипопаратиреозом; полагают, что подобная ассоциация также аутоиммунного генеза.

Псевдоидиопатическим гипопаратиреозом названо заболевание у молодого человека, у которого тетания раз-

вилась в возрасте 8 лет и лабораторные данные соответствовали таковым при идиопатическом гипопаратиреозе. Больной адекватно реагировал на введение паратгормона. Уровни иммунореактивного ПТГ в сыворотке крови, несколько раз определенные разными тест-системами, оказывались нормальными или даже повышенными. По-видимому, эндогенный паратгормон этого больного был биологически неактивен из-за нарушения периферической активации секретированного предшественника ПТГ.

Клинические проявления. Спектр тяжести клинических проявлений недостаточности паращитовидных желез очень широк — от отсутствия каких бы то ни было симптомов до полного и стойкого синдрома гипопаратиреоза. Легкая недостаточность диагностируется только по лабораторным данным. К числу ранних клинических проявлений принадлежат боли в мышцах и их болезненные спазмы; по мере прогрессирования боли сменяются онемением, тугоподвижностью и ощущением покалывания в кистях и стопах. Иногда на гипопаратиреоз указывают только положительные симптомы Хвостека и(или) Труссо либо ларингоспазмы или карпопедальные спазмы. С интервалом в несколько дней, недель или месяцев развиваются судороги с потерей сознания. Они часто начинаются с болей в животе, за которыми следуют тоническая мышечная ригидность, запрокидывание головы и цианоз. Гипопаратиреоз нередко ошибочно принимают за эпилепсию. Судороги могут сопровождаться головной болью, рвотой, повышением внутричерепного давления и отеком дисков зрительных нервов, что служит поводом к ошибочному подозрению на опухоль мозга.

Зубы прорезываются поздно и не в обычном порядке. Эмаль образуется несплошная, и зубы могут быть необычно мягкими. Кожа сухая и чешуйчатая, на ногтях кистей и стоп видны горизонтальные полосы. Возможны самые разнообразные другие нарушения, не связанные непосредственно с недостаточностью паратгормона. Если развивается кандидоз слизистых и кожи, то обычно он предшествует гипопаратиреозу; чаще всего поражаются ногти, слизистая оболочка полости рта и углы рта, кожа вовлекается в патологический процесс реже.

Катаракты у длительно не леченных больных являются прямым следствием гипопаратиреоза; возможны и другие формы поражения глаз, например кератоконъюнктивит. На симптомы гипопаратиреоза могут наслаиваться проявления аддисоновой болезни, лимфоцитарного тиреоидита, гепатита и первичной недостаточности половых желез.

В случае длительной задержки с началом лечения перманентно ухудшается физическое и умственное развитие больных.

Лабораторные данные. Уровень кальция в сыворотке крови снижен (50—70 мг/л), а концентрация фосфора повышена (70—120 мг/л). Активность сывороточной фосфатазы нормальная или низкая. Даже при нормальном уровне магния за ним надо по-

стоянно следить, когда речь идет о больном с гипокальциемией (см. ниже). Несмотря на гипокальциемию, концентрация ПТГ и $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-D}_3$ в сыворотке низкая. Иногда на рентгенограммах костей видны уплотнения в области метафизов, такие, как бывают при отравлении тяжелыми металлами, либо уплотнение твердой пластинки. При рентгенографии или компьютерной томографии черепа в ряде случаев обнаруживают кальцификаты в базальных ганглиях. На ЭКГ отмечают удлинение интервала Q—T, исчезающее в результате коррекции гипокальциемии. ЭЭГ обычно характеризуется диффузной медленной активностью; спустя несколько недель после нормализации уровня кальция в сыворотке крови ЭЭГ тоже становится нормальной, если только поражение мозга не стало необратимым или если недостаточность паратормона не сочетается с эпилепсией. В случае сочетания гипопаратиреоза с аддисоновой болезнью уровень кальция в сыворотке крови может быть нормальным, но по мере успешного лечения недостаточности надпочечников развивается гипокальциемия.

Лечение. Экстренная терапия тетании заключается во внутривенном введении 5—10 мл 10% раствора кальция глюконата со скоростью 0,5—1 мл/мин. Кроме того, назначают 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол) в начальной дозе 0,25 мкг/сут. Поддерживающая доза колеблется от 0,01 до 0,10 мкг/кг в сутки. Время полувыведения кальцитриола небольшое и он должен вводиться дважды в сутки равными дозами. Положительной стороной лечения являются быстрый лечебный эффект (1—4 дня) и быстрая нормализация уровня кальция в случае передозирования и отмены препарата (уровень его начинает снижаться через 3—4 дня).

По достижении нормокальциемии продолжить лечение можно уже витамином D_2 , поскольку он более доступен, чем кальцитриол. Доза витамина D_2 для детей раннего возраста составляет 0,1—0,5 мг/сут. Биологическая активность 1 мг витамина D_2 или D_3 равна 40 000 МЕД. Для более старших детей — 1,25—2,00 мг в сутки (50 000—100 000 МЕД). Эффект проявляется медленно и снижение кальция после отмены витамина D_2 происходит также медленно.

Необходимо обеспечить достаточное поступление кальция. Это осуществляется путем введения глюконата или глюбионата кальция из расчета не менее 800 мг/сут элементарного кальция. Следует ограничивать потребление пищевых продуктов, богатых фосфором (молоко, яйца, сыр).

На ранних этапах лечения показано частое определение уровня кальция в сыворотке крови, чтобы установить потребность в кальцитриоле или витамине D_2 . В случае развития гиперкальциемии надо прервать прием витамина D_2 , и когда уровень кальция нормализуется, возобновить лечение витамином, но более низкой дозой. При поздно начатом лечении восстановление функции мозга и репарации зубов маловероятны. Пигментация,

снижение артериального давления или похудание указывают на надпочечниковую недостаточность, которая требует специфического лечения.

Дифференциальный диагноз. В случае обнаружения у больного необъяснимой гипокальциемии следует подумать о недостаточности магния. Концентрация магния в сыворотке крови ниже 15 мг/л (0,6 ммоль/л) обычно рассматривается как подтверждение диагноза. Описаны 32 больных семейной гипомагниемией и вторичной гипокальциемией; у большинства из них в возрасте 2—4 нед развивались тетания и судороги. Введение кальция не дает желаемого эффекта, тогда как в результате введения магния нормализуются уровни и магния, и кальция. Для поддержания нормальной концентрации магния в сыворотке крови необходимо принимать его внутрь. Низкий уровень магния в сыворотке крови связан со специфическим нарушением его всасывания в кишечнике. Такое нарушение чаще диагностируют у мальчиков, но полагают, что оно обусловлено аутосомно-рецессивным геном.

Гипомагниемия бывает также при синдромах нарушенного кишечного всасывания, при гранулематозном колите и кистозном фиброзе. Низкий уровень магния, связанный со стеатореей, может быть и у больных аутоиммунным гипопаратиреозом. При лечении аминоклизидами увеличивается выведение магния с мочой и вторично — гипомагниемия.

Механизм развития гипокальциемии при низком уровне магния в сыворотке крови неясен. У больных с недостаточностью магния отмечали сниженную секрецию ПТГ. Кроме того, по-видимому, в отсутствие магния скелет резистентен к ПТГ.

Отравление неорганическим фосфором приводит к гипокальциемии и тетании. У детей, отравившихся большими дозами неорганического фосфора (в составе слабительных или в виде клизмы с натрия фосфатом), внезапно развивается тетания при уровне кальция в сыворотке крови ниже 50 мг/л и резко повышенной концентрации фосфора. В результате внутривенного введения кальция симптомы быстро исчезают. Механизм гипокальциемии неясен.

Гипокальциемия может развиваться на ранних этапах лечения острого лимфобластного лейкоза. В этом случае она обычно сочетается с гиперфосфатемией (вследствие деструкции лимфобластов), которая, по-видимому, и служит первопричиной гипокальциемии. Ее эпизоды появляются при синдроме Кенни — Каффи, характеризующемся медуллярным стенозом длинных трубчатых костей, задержкой роста и близорукостью большой степени. Срок их наступления колеблется от 4-недельного возраста до 4-го десятилетия жизни. Результаты последних исследований свидетельствуют о гетерогенности этого синдрома: как идиопатический гипопаратиреоз, так и форму с измененным строением ПТГ.

Псевдогипопаратиреоз (синдром Олбрайта, наследственная остеодистрофия)

При этом синдроме в отличие от идиопатического гипопаратиреоза паращитовидные железы гистологически нормальные или гиперплазированы и способны синтезировать и секретировать паратгормон. Даже при гипокальциемии уровень иммунореактивного ПТГ в сыворотке крови повышен. Заболевание обусловлено наследственным дефектом рецепторных тканей, в частности почек и скелета. Ни эндогенный, ни экзогенный паратгормон не повышают уровень кальция в сыворотке крови и не снижают концентрацию фосфора.

В большинстве случаев псевдогипопаратиреоза вливание экстракта паращитовидных желез сопровождается неадекватным увеличением концентрации цАМФ в плазме крови и моче. У некоторых больных псевдогипопаратиреозом I типа снижена активность белка, связывающего гуаниновый нуклеотид (фрагмент G).

У большей части больных (тип Ia псевдогипопаратиреоза) обнаруживают 50% снижение активности регуляторного компонента (G) гуаниннуклеотида, т. е. сопрягающего фактора, необходимого для активации аденилатциклазы с рецепторов, связывающих гормон.

У меньшей части больных (тип Ib псевдогипопаратиреоза) содержание G-фрагмента остается в пределах нормы.

Недостаточность G-фрагмента обычно носит генерализованный характер, что объясняет частую ассоциацию псевдогипопаратиреоза с другими эндокринными расстройствами, отражающими активацию цАМФ. Тип I псевдогипопаратиреоза ранее рассматривался как заболевание, связанное с X-хромосомой. Однако более поздние исследования позволили выявить аутосомно-доминантный тип наследования. Низкая плодовитость больных мужчин объясняет редкость передачи от отца к сыну. Известно всего несколько примеров такого исследования, включая один с дефицитом G-фрагмента у отца и сына.

Клинические проявления вариабельны по выраженности и возрасту их выявления. Они развиваются постепенно и обычно не возникает подозрения на заболевание ребенка 1-го года жизни.

При псевдогипопаратиреозе II типа ПТГ нормально активирует внутриклеточный цАМФ, экскреция которого с мочой повышена, как в базальном состоянии, так и после стимуляции. Полагают, что в этом случае дефект состоит в неспособности клеток-мишеней отвечать на сигнал внутриклеточного цАМФ. Для больных псевдогипопаратиреозом характерны низкорослость, коренастость, круглолицесть. Отставание в росте может быть очень значительным. Характерна брахидактилия, чаще всего I, IV и V пястных костей, а также I и V плюсневых. В результате указательный палец может быть длиннее среднего.

Возможны и другие аномалии скелета, такие, как короткие, широкие фаланги; искривление; экзостозы и утолщение свода черепа; генерализованная деминерализация костей. У таких больных нередко обнаруживают отложения кальция и метапластическое образование костной ткани под кожей. Часто отмечают также умственную отсталость, кальцификацию базальных ганглиев и катаракты.

У некоторых больных псевдогипопаратиреозом резистентность к ПТГ, по-видимому, ограничена почками, тогда как кости нормально реагируют на повышение уровня гормона в крови. Для таких больных, помимо описанных выше изменений скелета, характерны субпериостальная резорбция, фиброзный остеит, а для больных детей — расширенные, неправильной формы эпифизальные пластинки. Этот вариант заболевания иногда называют псевдогипогипертиреозом, однако термин псевдогипопаратиреоз с фиброзным остеитом представляется не столь парадоксальным.

У некоторых больных с анатомическими стигмами, характерными для псевдогипопаратиреоза, уровни кальция и фосфора в сыворотке крови нормальные. Такую форму патологии назвали псевдогипопаратиреозом. Однако известны случаи перехода нормокальциемической формы в гипокальциемическую, а в некоторых семьях обнаружены больные с той и другой формами болезни. Признак считается доминантным, сцепленным с X-хромосомой, но у лиц женского пола заболевание протекает тяжелее, чем у мужчин; описаны семьи, в которых патология проявлялась как в нормокальциемической, так и в гипокальциемической формах.

Псевдогипопаратиреоз типа Ia может сочетаться с другими эндокринными нарушениями, в том числе с гипотиреозом, а также с резистентностью к метаболическому действию глюкагона и гонадотропинов. Каждое из перечисленных нарушений может быть связано с недостаточностью синтеза цАМФ. Уровни кальция и фосфора могут оставаться в пределах нормы, особенно у детей раннего возраста. При снижении уровня кальция уровень фосфора повышается, сопровождаясь повышением уровня паратгормона. Концентрации $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-D}_3$ у детей первых лет жизни увеличены, у взрослых чаще уменьшаются.

Клинически гипотиреоз проявляется редко, однако базальные уровни ТТГ повышаются и усиливается реакция ТТГ на введение тиролиберина, что характерно для первичного гипотиреоза. У взрослых больных закономерно выявляется дисфункция гонад: нарушенное половое созревание, амено- и олигоменорея и бесплодие.

Подтверждением диагноза псевдогипопаратиреоза служит отсутствие повышения экскреции с мочой фосфатов и цАМФ после внутривенного вливания 2 ед/кг экстракта из бычьих паратитовидных желез. Этот тест можно использовать и для диаг-

ностики латентного псевдогипопаратиреоза у лиц с отягощенной наследственностью, но без каких бы то ни было признаков заболевания. Лечение то же, что и при гипопаратиреозе.

Гиперпаратиреоз

Избыточная продукция паратгормона может быть обусловлена первичной патологией паращитовидных желез, например аденомой или идиопатической гиперплазией (первичный гиперпаратиреоз).

Чаще, однако, повышенная продукция паратгормона бывает компенсаторной, обычно направленной на коррекцию гипокальциемии того или иного генеза (вторичный гиперпаратиреоз). При рахите, связанном с недостаточностью витамина D, а также при синдромах нарушенного кишечного всасывания абсорбция кальция в кишечнике снижена, но гипокальциемии и тетании может не быть благодаря повышенной активности паращитовидных желез. Характерная для хронических почечных заболеваний гиперфосфатемия и связанная с ней гипокальциемия приводят к компенсаторному гиперпаратиреозу и значительному повышению уровня паратгормона в сыворотке крови. В некоторых случаях после достаточно сильной и длительной стимуляции паращитовидных желез последние продолжают секретировать слишком много ПТГ в течение нескольких месяцев или лет после трансплантации почки, что приводит к гиперкальциемии (см. далее). Подобную ситуацию, когда паращитовидные железы функционируют в некоторой мере автономно, назвали третичным гиперпаратиреозом.

Первичный гиперпаратиреоз у детей встречается редко и, как правило, обусловлен единичной аденомой. Первые симптомы обычно появляются в возрасте старше 10 лет.

Описано много родословных с тремя и более больными гиперпаратиреозом. Этим семейным гиперпаратиреозом чаще всего болеют взрослые, но примерно в $1/3$ семей были и больные дети. В описанных семьях у некоторых больных гиперпаратиреоз протекал бессимптомно и был выявлен лишь в результате тщательного обследования. В некоторых родословных, помимо опухолей паращитовидных желез, с большой частотой встречаются пептические язвы желудочно-кишечного тракта в сочетании с опухолью островковых клеток поджелудочной железы (синдром Цоллингера — Эллисона) и секретирующие пролактин аденомы гипофиза; такое сочетание известно под названием множественный эндокринный аденоматоз I типа МЭА-I. В других семьях аденома паращитовидных желез ассоциируется с медуллярным раком щитовидной железы и феохромоцитомой; этот синдром называют множественным эндокринным аденоматозом II типа МЭА-II. При семейном гиперпаратиреозе аденомы, как правило, множественные, а у некоторых больных паращитовидные железы просто гиперплазированы. Тип наследования аутосомно-доминантный.

нантный, пенетрантность высокая. Недавно открыт фактор крови больных МЭА-I, стимулирующий митозы в паразитовидной железе.

Другая форма семейного гиперпаратиреоза представлена гиперплазией светлых клеток паразитовидных желез у детей раннего возраста. Гиперпаратиреоз развивается в первые недели жизни и, если вовремя не поставить диагноз, быстро приводит к летальному исходу. Случаи заболевания sibсов и кровное родство родителей в некоторых семьях указывают на аутосомно-рецессивное наследование заболевания. В одной семье болезнь передавалась по аутосомно-доминантному типу. Из 23 детей с первичным гиперпаратиреозом новорожденных 10 находились в родстве и у них была выявлена гипокальциурическая гиперкальциемия. Можно предположить, что эта форма заболевания обусловлена гомозиготностью по аутосомно-доминантному гену.

Причины гиперкальциемии

Избыток паратгормона

Первичный гиперпаратиреоз

Спорадический — аденома

Семейный

младенческая гиперплазия светлых клеток, спорадическая гиперплазия главных клеток (доминантная) с семейной гипокальциурической гиперкальциемией

аденома — гиперплазия (доминантная)

множественный эндокринный аденоматоз I типа (доминантный)

множественный эндокринный аденоматоз II типа (доминантный)

Вторичный гиперпаратиреоз — после трансплантации почки

Транзиторный гиперпаратиреоз новорожденных — гипопаратиреоз у матерей

Без избытка паратгормона

Младенческая идиопатическая гиперкальциемия (синдром Уильямса)

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

Избыток витамина D

Гипервитаминоз А

Тиреотоксикоз

Гипофосфатазия

Длительная иммобилизация

Некроз подкожной жировой клетчатки

Злокачественные процессы

Лейкоз, лимфома

Рабдомиосаркома, нейробластома, костные опухоли

Гранулематозные заболевания

Саркомоз

Туберкулез

Гиперкальциемию при различных опухолях неэндокринных тканей у взрослых, в том числе опухолях легких, почек, шейки матки, яичника, околоушной железы, а также при ретикулярно-клеточной саркоме пытались объяснить эктопической продукцией ПТГ, однако эктопический гиперпаратиреоз ни в одном случае не был подтвержден. Диагностически важными признаками служат гиперкальциемия и гипофосфатемия. Гипер-

кальциемия без гипофосфатемии часто бывает при других злокачественных процессах, в частности при раке грудных желез.

Причина развития гиперкальциемии у таких больных неизвестна.

Транзиторный гиперпаратиреоз новорожденных описан у нескольких детей, рожденных матерями с гипопаратиреозом (идиопатическим или хирургическим) или псевдогипопаратиреозом. В каждом из этих случаев женщины во время беременности не знали о своем заболевании либо не получали адекватного лечения. Причиной гиперфункции паращитовидных желез у новорожденного служит хроническая внутриутробная гипокальциемия, приводящая к гиперплазии желез. Гиперпаратиреоз проявляется преимущественно поражением костей; излечение наступает через 4—7 мес.

Клинические проявления. Гиперкальциемия в любом возрасте независимо от ее причины проявляется мышечной слабостью, анорексией, тошнотой, рвотой, запорами, полидипсией, полиурией, похуданием и повышением температуры тела. Кальций может откладываться в паренхиме почек (нефрокальциноз), постепенно приводя ко все более выраженному снижению экскреторной функции. Камни в почках (найденные у 12 из 46 детей с аденомой паращитовидной железы) вызывают почечную колику и гематурию. В результате изменений в костях возможны боли в спине и конечностях, нарушение походки, деформации, переломы и опухоли. Из-за компрессии позвонков может уменьшиться длина тела, больные могут быть прикованными к постели.

Иногда отмечают сильные боли в животе, связанные с острым панкреатитом. При паратиреоидном кризе уровень кальция в сыворотке крови превышает 150 мг/л, развиваются олигурия, азотемия, ступор и кома.

В числе частых симптомов у детей раннего возраста называют гипотрофию, трудности вскармливания и мышечную гипотонию; среди последствий — задержку умственного развития, судороги и слепоту.

Лабораторные данные. Уровень кальция в сыворотке крови повышен. Из 45 детей с аденомами паращитовидных желез у 39 концентрация кальция превышала 120 мг/л. Для детей раннего возраста с гиперплазией желез характерны еще более высокие концентрации, достигающие нередко 150—200 мг/л, а в одном случае зарегистрирован уровень 300 мг/л. Уровень ионизованного (ультрафильтруемого) кальция часто повышен даже при пограничной или слегка повышенной концентрации кальция в сыворотке. Содержание фосфора в сыворотке крови уменьшено до 30 мг/л и ниже, снижен и уровень магния. У некоторых больных относительная плотность мочи монотонно низкая, а концентрация мочевой кислоты и остаточный азот повышены. При аденомах с поражением костей активность сывороточной фосфатазы высокая, а у детей с гиперплазией паращитовидных желез уровень щелочной фосфатазы может быть нормальным даже при выраженных костных нарушениях.

Концентрация ПТГ в сыворотке крови, определяемая антисывороткой к карбокситерминальным антигенам, повышена, особенно в сравнении с уровнем кальция. Возможна существенная межлабораторная вариабельность результатов в зависимости от используемых для определения антител. Уровень кальцитонина нормальный. Острая гиперкальциемия стимулирует секрецию кальцитонина, но при длительной гиперкальциемии гиперкальцитонинемии не бывает.

Самая постоянная и характерная рентгенологическая картина — резорбция субпериостальных участков костей, особенно демонстративная вдоль краев фаланг пальцев рук. Из-за фокального разрежения костной ткани череп выглядит трабекулярным или гранулярным, может отсутствовать твердая пластинка. В тяжелых случаях возможны генерализованное разрежение костной ткани, кисты и опухоли в костях, переломы и деформации костей. У 10% больных — рентгенологические признаки рахита. На обзорных рентгенограммах живота можно увидеть камни в почках, нефрокальциноз. У детей раннего возраста с гиперплазией паращитовидных желез бывают вдавления и расщепления на концах длинных трубчатых костей и ребер, напоминающие картину рахита; нередко выраженная деминерализация костной ткани и патологические переломы.

Дифференциальный диагноз. Гиперкальциемия любой этиологии клинически проявляется одинаково, поэтому гиперпаратиреоз необходимо дифференцировать от других заболеваний. Для первичного гиперпаратиреоза характерны сочетание гиперкальциемии с низким уровнем фосфора в сыворотке крови и повышенное содержание ПТГ. Фармакологические дозы кортикостероидов нормализуют уровень кальция в сыворотке при гиперкальциемии другой этиологии, но обычно не влияют на его концентрацию в сыворотке больных гиперпаратиреозом. Поэтому к введению кортикостероидов можно прибегать с целью дифференциальной диагностики.

Инттоксикацию витамином D исключают на основании анамнеза, нормального уровня фосфора в сыворотке крови и рентгенографического подтверждения уплотнения костной ткани. За гиперпаратиреоз легко принять идиопатическую младенческую гиперкальциемию, но при ней концентрация фосфора в сыворотке крови нормальная или несколько повышена. При этом уровни в сыворотке как паратиреоидного гормона, так и $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ либо не изменяются, либо снижены. Недавно сообщалось о незначительном выделении кальцитонина после внутривенного введения кальция или паратиреоидного гормона. Возможно, что именно дефект образования кальцитонина является основным фактором заболевания. Увеличение плотности костной ткани служит признаком, резко контрастирующим с ее разрежением при первичном гиперпаратиреозе. Гиперкальциемия не выявляется у детей в первые недели жизни. Гиперчувствительность к витамину D также пред-

полагается в качестве причины заболевания. У ребенка с младенческой гиперкальциемией могут быть лицо эльфа, надклапанный стеноз аорты или другие пороки сердца, отставание умственного развития, другие нарушения (синдром Уильямса). Гиперкальциемия характерна также для детей раннего возраста с некрозом подкожной жировой ткани, но при этом уровни ПТГ и метаболитов витамина D в крови нормальные. Причина некроза не установлена. Истощение запасов фосфата может возникать при парентеральном питании новорожденного. Его следствием является выраженная гиперкальциемия. Гипофосфатазия, особенно тяжелая, нередко ассоциируется с легкой или умеренной гиперкальциемией. Уровень фосфора в сыворотке крови нормальный, активность щелочной фосфатазы снижена. На рентгенограммах скелета видны исчезновение зоны предварительной кальцификации и отсутствие кальцификации метафизов.

Длительная иммобилизация приводит к гиперкальциемии, а иногда и к нарушению функции почек, артериальной гипертензии, энцефалопатии. Гиперкальциемия у детей встречается также в сочетании с разнообразными опухолевыми болезнями (у 17 из 2400 больных). Особенно часто гиперкальциемия обнаруживается при неходжкинских лимфомах, рабдомиосаркомах и рабдоидных опухолях Вильямса. Медиатор опухолевой гиперкальциемии неизвестен. У некоторых больных повышается и уровень ПТГ в сыворотке крови. Гиперкальциемии регистрируют у 30—50% детей с саркоидозом, при этом концентрация и ПТГ в крови снижена, а содержание 1,25-(ОН)₂-D₃ увеличено. 1,25-(ОН)₂-D₃ продуцируется эктопически. Лечение преднизолоном нормализует уровень 1,25-(ОН)₂-D₃ в сыворотке и корригирует гиперкальциемии. Повышенные уровни кальция в крови отмечали также при гипервитаминозе А, тиреотоксикозе, злокачественных процессах с метастазами в кости. К гиперкальциемии может привести введение тиазидовых диуретиков больным гипопаратиреозом, принимающим витамин D.

Семейная гипокальцийурическая гиперкальциемия — заболевание, наследующееся по аутосомно-доминантному типу; им болеют и взрослые, и дети; иногда бывает бессимптомным. Клинически болезнь протекает легко, не ассоциируется с другими эндокринными нарушениями, характерное для гиперпаратиреоза поражение почек отсутствует. Иногда отмечают гиперплазию паращитовидных желез, но уровень ПТГ обычно не повышен, и субтотальная паратиреоидэктомия не приводит к коррекции гиперкальциемии. Скорость экскреции кальция с мочой в 3 раза ниже, чем при первичном гиперпаратиреозе. Первичный молекулярный дефект неизвестен; резистентность к гиперкальциемии и почек, и паращитовидных желез свидетельствует о генерализованной резистентности к иону кальция. Родственников больного целесообразно обследовать на наличие

субклинического нарушения, так как осведомленность о своем диагнозе поможет им избежать ненужной операции на паращитовидных железах. Лечение, как правило, излишне. Гомозиготность по аутосомно-доминантному гену может, как полагают, обусловить светлоклеточную гиперплазию паращитовидных желез и тяжелое течение гиперпаратиреоза.

Гиперкальциемия у больных с семейной формой феохромоцитомы обычно обусловлена гиперпаратиреозом. Однако описанный случай нормализации уровня кальция в сыворотке крови у мальчика 12 лет после удаления феохромоцитомы свидетельствует о возможности продукции самой опухолью фактора, влияющего на метаболизм кальция.

Лечение. Во всех случаях показано хирургическое лечение. Во время операции обе железы следует тщательно осмотреть; если обнаружена аденома, ее удаляют. В случае генерализованной гиперплазии целесообразно прибегнуть к тотальной паратиреоидэктомии, чтобы избежать рецидива гиперкальциемии. Очаги эктопических паратиреоидных клеток в жировой клетчатке шеи или средостения тоже могут гиперплазироваться и приводить к рецидиву гиперпаратиреоза (паратиреоматоз). В послеоперационном периоде больной нуждается в тщательном наблюдении, так как возможно развитие гипокальциемии и тетании; в течение нескольких дней после операции иногда приходится вводить внутривенно глюконат кальция. Затем уровень кальция в сыворотке крови постепенно нормализуется, и в отсутствие экстраординарных обстоятельств достаточно в течение нескольких послеоперационных месяцев питаться продуктами, богатыми кальцием и фосфором.

У взрослых с целью дооперационной локализации поражения и дифференцировки одиночной аденомы от гиперплазии паращитовидных желез с успехом применяют ангиографию и селективное определение концентрации иммунореактивного ПТГ в венозной крови. Подобное обследование особенно желательно перед повторной операцией в связи с остаточным гиперпаратиреозом или его рецидивом.

Прогноз. В случае своевременного диагноза и соответствующего хирургического лечения прогноз хороший. Выраженное поражение костей чревато стойкими их деформациями; при поражении почек прогноз менее обнадеживающий. Показано активное обследование кровных родственников больного.

Список литературы

- Barakat A. Y., D'Albora J. B., Martin M. M. et al.* Familial nephrosis, nerve deafness and hypoparathyroidism. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 61.
- Berliner B. C., Shenker I. R., Weinstock M. S.* Hypercalcemia associated with hypertension due to prolonged immobilization. (An unusual complication of extensive burns.) — *Pediatrics*, 1972, 49, 92.
- Blizzard R. M., Chee D., Davis W.* The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1966, 1, 119.

- Brandi M. L., Aurbach G. D., Fitzpatrick L. A.** et al. Parathyroid mitogenic activity in plasma from patients with familial multiple endocrine neoplasia Type I. — *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 1287.
- Bronsky D., Kiamko R. T., Moncado R.** et al. Intrauterine hyperparathyroidism secondary to maternal hypoparathyroidism. — *Pediatrics*, 1968, 42, 606.
- Culler F. L., Jones K. L., Deltos L. J.** Impaired calcitonin secretion in patients with Williams syndrome. — *J. Pediatr.*, 1985, 107, 720.
- Daum F., Rosen J. F., Boley S. J.** Parathyroid adenoma, parathyroid crisis and acute pancreatitis in an adolescent. — *J. Pediatr.*, 1973, 83, 275.
- Davis R. F., Eichner J. M., Bleyer W. A.** et al. Hypocalcemia, hyperphosphatemia, and dehydration following a single hypertonic phosphate enema. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 484.
- Deftos L. J., Powell D., Parthemore J. G.** et al. Secretion of calcitonin in hypocalcemic states in man. — *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, 3109.
- DiGeorge A. M.** Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences, concurrence with congenital hypoparathyroidism. — In: *Birth Defects. Original Article Series/Eds. D. Bergsma, R. A. Good.* — No 1, Vol. IV. — New York: The National Foundation, 1968.
- Fanconi S., Fischer J. A., Wieland P.** et al. Kenny syndrome: Evidence for idiopathic hypoparathyroidism in two patients and for abnormal parathyroid in one. — *J. Pediatr.*, 1986, 109, 469.
- Fairney A., Jackson D., Clayton B. E.** Measurement of serum parathyroid hormone with particular reference to some infants with hypocalcemia. — *Arch. Dis. Child.*, 1973, 48, 419.
- Fisher G., Skillern P. G.** Hypercalcemia due to hypervitaminosis A. — *JAMA*, 1974, 227, 1413.
- Fitch N.** Albright's hereditary osteodystrophy: A review. — *Am. J. Med. Genet.*, 1982, 11, 11.
- Glass E. J., Barr D. G. D.** Transient neonatal hyperparathyroidism secondary to maternal pseudohypoparathyroidism. — *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 555.
- Goodyer P. R., Frank A., Kaplan B. S.** Observations on the evolution and treatment of idiopathic infantile hypercalcemia. — *J. Pediatr.*, 1984, 105, 771.
- Green C. G., Doershuk C. F., Stern R. C.** Symptomatic hypomagnesemia in cystic fibrosis. — *J. Pediatr.*, 1985, 107, 425.
- Jacobsen B. B., Terslev E., Lund B., Sorensen O. H.** Neonatal hypocalcemia associated with maternal hyperparathyroidism. — *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 308.
- Kind H. P., Handysides A., Kook S. W.** et al. Vitamin D therapy in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: Weight-related doses for initiation of therapy and maintenance therapy. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 1006.
- Law W. M. Jr., Bollman S., Kumar R.** et al. Vitamin D metabolism in familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia) differs from that in primary hyperparathyroidism. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58, 744.
- Leblanc A., Caillaud J. M., Hartmann O.** et al. Hypercalcemia preferentially occurs in unusual forms of childhood non-Hodgkin's lymphoma, rhabdomyosarcoma, and Wilms' tumor. — *Cancer*, 1984, 54, 2132.
- Lee W. K., Vargas A., Barnes J.** et al. The Kenny-Caffey syndrome: Growth retardation and hypocalcemia in a young boy. — *Am. J. Med. Genet.*, 1983, 14, 773.
- Levine M. A., Downs R. W. Jr., Moses A. M.** et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. — Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. — *Am. J. Med.*, 1983, 74, 545.
- Levitt M., Gessert C., Finberg L.** Inorganic phosphate (laxative) poisoning resulting in tetany in an infant. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 479.
- Lund B., Sorensen O. H., Lund B.** et al. Vitamin D metabolism in hypoparathyroidism. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51, 606.
- Markowitz M. E., Rosen J. E., Smith C.** et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃-treated hypoparathyroidism: 35 patient years in 10 children. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 55, 727.
- Marx S. J., Fraser D., Rapoport A.** Familial hypocalciuric hypercalcemia. Mild

- expression of the gene in heterozygotes and severe expression in homozygotes. — *Am. J. Med.*, 1985, 78, 15.
- Mason R. S., Frankel T., Chan Y. L. et al. Vitamin D conversion by sarcoid lymph node homogenate. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 59.
- Miller R. R., Menke J. A., Mentser M. I. Hypercalcemia associated with phosphate depletion in the neonate. — *J. Pediatr.*, 1984, 105, 814.
- Neufeld M., Blizzard R. M. Polyglandular autoimmune disease. — In: *Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders*/Eds. A. Pinchera, D. Doniach, G. F. Fenzi, L. Baschiori. New York: Academic Press, 1980.
- Nusynowitz M. L., Klein M. H. Pseudoidiopathic hypoparathyroidism. Hypoparathyroidism with ineffective parathyroid hormone. — *Am. J. Med.*, 1973, 55, 677.
- Rapaport D., Rubin Z. M., Huminer D. et al. Primary hyperparathyroidism in children. — *J. Pediatr. Surg.*, 1986, 21, 395.
- Reddick R. L., Costa J. C., Marx S. J. Parathyroid hyperplasia and parathyromatosis. — *Lancet*, 1977, 1, 549.
- Root A., Gruskin A., Reber R. M. Serum concentrations of parathyroid hormone in infants, children and adolescents. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 329.
- Ross A. J. III, Cooper A., Attie M. F. et al. Primary hyperparathyroidism in infancy. — *J. Pediatr. Surg.*, 1986, 21, 493.
- Steinmann B., Gnehm H. E., Rao V. H. et al. Neonatal severe primary hyperparathyroidism and alkaptonuria in a boy to related parents with familial hypocalciuric hypercalcemia. — *Helv. Paediatr. Acta*, 1984, 39, 171.
- Stromme J. H., Steen-Johnson J., Harnaes K. et al. Familial hypomagnesemia—a follow-up examination of three patients after 9 to 12 years of treatment. — *Pediatr. Res.*, 1981, 15, 1134.
- Swinton N. W., Clerkin E. P., Flint L. D. Hypercalcemia and familial pheochromocytoma. Correction after adrenalectomy. — *Ann. Intern. Med.*, 1972, 76, 455.
- Taylor A. B., Stern P. H., Bell N. H. Abnormal regulation of circulating 25-hydroxyvitamin D in the Williams syndrome. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 972.
- Theintz G. E., Sizonenko P. C., Paunier L. Primary hyperparathyroidism and rickets. A case report and review of the literature. — *Helv. Paediatr. Acta*, 1984, 39, 509.
- Tsang R. C., Venkalaramanan P., Ho M. et al. The development of pseudohypoparathyroidism. Involvement of progressively increasing serum parathyroid hormone concentrations, increased 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and "migratory" subcutaneous calcifications. — *Am. J. Dis. Child.*, 1984, 138, 654.
- Van Dop C., Bourne H. R., Neer R. M. Father to son transmission of decreased Ns activity in pseudohypoparathyroidism Type 1a. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 825.
- Veldhuis J. D., Kulin H. E., Demers L. M., Lambert P. W. Infantile hypercalcemia with subcutaneous fat necrosis: Endocrine studies. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 460.
- Whyte M. P., Weldon V. V. Idiopathic hypoparathyroidism presenting with seizures during infancy: X-linked recessive inheritance in a large Missouri kindred. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 608.
- Winter W. E., Silverstein J. H., MacLaren N. K. et al. Autosomal dominant hypoparathyroidism with variable, age-dependent severity. — *J. Pediatr.*, 1983, 103, 387.
- Young T. O., Satzstein E. C., Boman D. A. Parathyroid carcinoma in a child: Unusual presentation with seizures. — *J. Pediatr. Surg.*, 1984, 19, 194.

16.6 ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Мозговое вещество и кора надпочечника представляют собой две, отличные одна от другой, эндокринные системы. Мезодермальные клетки вносят вклад в развитие коры надпочечников,

половых желез и печени; у плода эти три ткани принимают активное участие в метаболизме стероидов. Некоторые ферменты, участвующие в синтезе стероидов, есть и в надпочечниках, и в половых железах, поэтому врожденный дефект может проявиться в обеих тканях.

Примерно к 7-й неделе внутриутробного развития зачаток коры надпочечника прорастает элементами симпатической нервной системы. Спустя еще неделю, эти клетки начинают дифференцироваться в хромоаффинные, способные синтезировать и накапливать катехоламины; метилтрансфераза, превращающая норадrenalин в адреналин, появляется позднее.

У 2-месячного плода надпочечники по размеру больше почек, но после 4-го месяца почки растут быстрее, становясь к концу 6-го месяца в 2 раза больше надпочечников. У доношенного новорожденного надпочечник в 3 раза меньше почки, а масса обоих надпочечников в сумме составляет 7—9 г.

Кора надпочечника плода и новорожденного состоит из двух гистологически различных компонентов — наружного слоя, или истинной коры, и более центральной порции — «фетальной коры». К моменту рождения «фетальная кора» составляет около 80% от общего объема железы. В течение нескольких первых дней она начинает инволюционизировать, к концу 2-й недели жизни уменьшается на 50% и к 6-месячному возрасту полностью исчезает.

Истинная кора состоит из трех зон. В расположенной под капсулой железы клубочковой зоне клетки организованы в альвеолы; клетки самой широкой, пучковой зоны образуют радиально расположенные столбики; переплетение клеток сетчатой зоны служит продолжением мозгового вещества железы.

Фетоплацентарная функциональная система. В надпочечниках плода нет 3 β -оксистероиддегидрогеназы, необходимой для образования прогестерона; для синтеза кортизола, альдостерона и особенно дегидроэпиандростерона сульфата (ДГАС) надпочечники используют плацентарный прегненолон. В свою очередь плацента синтезирует из ДГАС эстрон и эстриол. На долю эстриола приходится большая часть эстрогенов в моче беременной женщины, особенно в поздние сроки беременности. В случае гипоплазии надпочечников у плода концентрация эстриола в моче матери значительно снижена.

Кора надпочечников секретирует различные жизненно важные стероидные соединения. Недавно было получено подтверждение тому, что *zona fasciculata* и *zona glomerulosa* ведут себя как две самостоятельные железы. АКТГ стимулирует продукцию кортизола и андрогенов в *zonae fasciculata*, а *zona glomerulosa* синтезирует альдостерон.

Глюкокортикоиды. Молекулы этих стероидов содержат 21 атом углерода; их также называют 17-оксикортикостероидами, или просто кортикостероидами. Основным представителем — кортизол, еще известный как соединение F, или гидрокортизон.

Кортизон, или соединение Е, — метаболит кортизола. Глюкокортикоиды продуцируются клетками пучковой зоны.

Глюкокортикоиды влияют на метаболизм большинства тканей. Они присоединяются к специфическим внутриклеточным рецепторным белкам, которые затем связываются с ядром клетки, оказывая воздействие на синтез РНК и белка. На многие ткани глюкокортикоиды действуют в направлении интенсификации катаболизма, приводя к ускорению распада белков; к числу таких тканей в первую очередь принадлежат мышцы и кожа, соединительная, жировая и лимфоидная ткани. В то же время глюкокортикоиды играют анаболическую роль в печени, где они стимулируют активность ряда ферментов, увеличивают содержание белка и гликогена, а также повышают ее способность к глюконеогенезу. В организме больных с избытком кортизола (например, с синдромом Кушинга) усилена продукция глюкозы, тогда как при недостатке кортизола (аддисонова болезнь) глюконеогенез снижен, что приводит к гипогликемии. Инсулин и андрогены оказывают действие, противоположное действию глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды потенцируют некоторые влияния катехоламинов и глюкагона.

17-оксикортикостероиды экскретируются с мочой; в мочу экскретируется и сам кортизол в количестве, составляющем менее 1% от его продукции надпочечниками. Уровни кортизола, его предшественников и метаболитов в любых биологических жидкостях и опухолевых тканях могут быть определены с помощью радиоиммунного метода или жидкостной хроматографии. Уровень кортизола в плазме крови подвержен колебаниям в зависимости от времени суток; спустя несколько лет после рождения устанавливается циркадный ритм, соответствующий ритму секреции кортикотропина.

Синтез глюкокортикоидов регулируется при участии АКТГ с обратной постоянной связью от уровня кортизола на синтез АКТГ. В свою очередь важным регулятором продукции АКТГ служит гипоталамический пептид кортиколиберин.

Существует множество синтетических аналогов кортизона и гидрокортизона. Производные с дополнительной двойной связью в кольце А известны под названием преднизон и преднизолон. По противовоспалительному действию и влиянию на метаболизм углеводов они в 3—4 раза мощнее естественных стероидов, но обладают меньшим, чем последние, влиянием на задержку в организме солей и воды. По-иному действуют галогенопроизводные; так, 9 α -фторгидрокортизон примерно в 15 раз активнее гидрокортизона как противовоспалительный препарат и более чем в 20 раз активнее задерживает соли и воду. Бетаметазон и дексаметазон примерно в 25 раз мощнее кортизона и мало влияют на задержку воды и электролитов. Эти аналоги обычно используют в фармакологических дозах с целью подавления воспалительной и иммунной реакций.

Альдостерон — мощный минералокортикоид, представ-

ляет собой 18-альдегид кортикостерона, продуцируется клетками клубочковой зоны. Секреция альдостерона регулируется активацией ренин-ангиотензиновой системы. Протеолитический фермент ренин, образующийся в юкстагломерулярном аппарате почек, действует на рениновый субстрат или α_2 -глобулин, синтезируемый в печени, образуя неактивный декапептид ангиотензин I, который под влиянием специфического фермента быстро превращается в биологически активный октапептид — ангиотензин II. Последний оказывает прессорное действие в 50 раз более мощное, чем норадреналин. Одна из основных функций ангиотензина II состоит в непосредственном воздействии на кору надпочечников и стимуляции секреции ею альдостерона.

У здоровых людей при нормальном питании АКТГ играет незначительную роль в регуляции секреции альдостерона, однако при определенных обстоятельствах, например в отсутствие почки, его влияние может приобретать большее значение. Вместе с тем для регуляции секреции альдостерона ренин-ангиотензиновой системой не менее важен кальций. В результате при исследовании секреции альдостерона необходимо строго учитывать содержание калия и натрия в пище. Активность альдостерона и ренина в плазме крови можно оценить радиоиммунологическими методами.

Мощным стимулом секреции альдостерона служит недостаточность натрия. Колебания потребления натрия приводят к минимальным изменениям объема крови, артериального давления и почечного кровотока. На эти изменения чутко реагируют прилежащие к клубочкам (юкстагломерулярные) клетки приносящих почечных артериол, образующие рецепторный участок, или рецептор объема. Активация юкстагломерулярного аппарата приводит к усиленному выбросу ангиотензина II и как следствие к повышению секреции альдостерона.

Основная роль альдостерона заключается в поддержании электролитного баланса, который в свою очередь вносит существенный вклад в стабилизацию объема крови и артериального давления. Альдостерон контролирует реабсорбцию натрия (а значит и воды) в дистальных канальцах почек.

Андрогены. Дегидроэпиандростерон и андростерон продуцируются клетками пучковой зоны. Дегидроэпиандростерон и андростенедион способны задерживать в организме азот, калий, фосфор и серу. Они способствуют росту и оказывают андрогенное влияние особенно выраженное, когда гиперплазия или опухоли надпочечников индуцируют преждевременный рост и развитие вторичных мужских половых признаков. Согласно имеющимся данным, андрогены надпочечников частично обуславливают рост волос на лобке и в подмышечных ямках у женщин.

Подавляющая часть стероидов плазмы крови с 19 атомами углерода (С 19) приходится на долю дегидроэпиандростерона сульфата (ДГАСС), который является предшественником дегид-

роэпиандростерона. Функция этих гормонов не до конца выяснена. При вступлении в пубертатный период прежде всего повышается уровень в плазме ДГАСС, однако одинаковые уровни последнего у девочек и мальчиков свидетельствуют о том, что ДГАСС не обладает существенным вирилизирующим или феминизирующим действием. При гипопитуитаризме уровень ДГАСС в плазме ниже разрешающей способности методов его определения, при аддисоновой болезни — снижен, а при нелеченной врожденной гиперплазии надпочечников, преждевременном *adrenarche* и у больных недоношенных новорожденных — повышен.

Продукты превращения андрогенов надпочечников экскретируются с мочой в виде 17-кетостероидов. У лиц женского пола их концентрация в моче грубо характеризует продукцию андрогенов надпочечниками. У лиц мужского пола примерно $\frac{1}{3}$ 17-кетостероидов мочи тестикулярного происхождения, а $\frac{2}{3}$ — надпочечникового. В возрасте моложе 8—10 лет экскреция 17-кетостероидов невелика, но в подростковый период неуклонно повышается, пока не достигает уровня экскреции у взрослых. Повышенная продукция андрогенов надпочечниками обычно сопровождается повышенной экскрецией 17-кетостероидов в мочу.

Мозговое вещество надпочечников. Гормоны мозгового вещества надпочечников представлены в основном физиологически активными катехоламинами: дофамином, норадреналином и адреналином. Последовательность их биосинтеза представлена на рис. 16-11. Катехоламины синтезируются также в мозге, окончаниях симпатических нервов, в хромаффинной ткани за пределами надпочечников. Метаболиты катехоламинов экскретируются с мочой, главным образом в виде 3-метокси-4-оксиминдальной кислоты (ванилинминдальная кислота, ВМК), метанефрина и норметанефрина. При подозрении на функционирующую опухоль мозгового вещества надпочечника раньше обычно определяли концентрацию в моче ВМК; в настоящее время разработаны методы непосредственного определения содержания катехоламинов.

Соотношение адреналина и норадреналина в надпочечниках с возрастом изменяется. На ранних стадиях развития плода адреналина практически нет и даже к моменту рождения преобладает норадреналин. У взрослых на долю норадреналина приходится всего 10—30% прессорных аминов мозгового вещества. И адреналин, и норадреналин повышают среднее артериальное давление, при этом норадреналин не влияет на сердечный выброс. Увеличивая общее периферическое сопротивление сосудов, он повышает систолическое и диастолическое давление и лишь слегка урежает пульс. Под влиянием адреналина пульс резко учащается и за счет снижения общего периферического сопротивления уменьшается диастолическое давление. Норадреналин обладает значительно меньшим, чем адреналин, гипергликемизирующим и калоригенным действием.

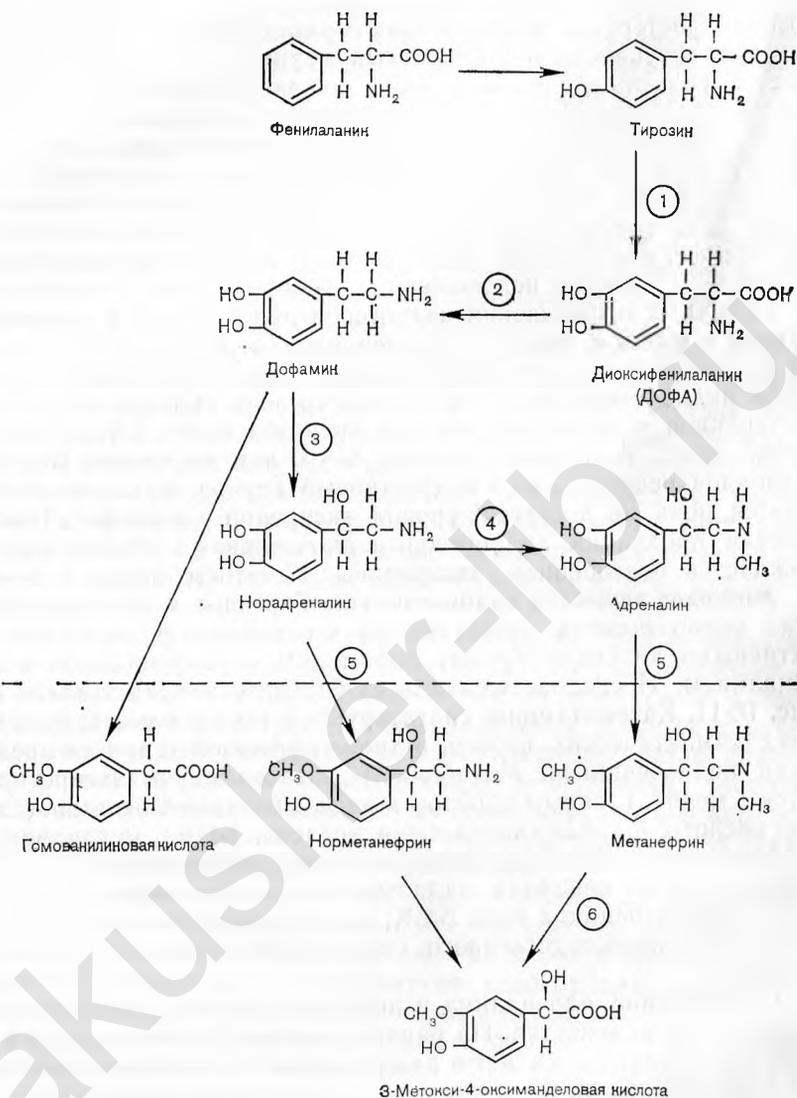


Рис. 16-11. Биосинтез (часть рисунка над пунктирной линией) и метаболизм (ниже нее) норадреналина и адреналина.

1 — тирозингидроксилаза; 2 — ДОФА-декарбоксилаза; 3 — дофамин- β -гидроксилаза; 4 — фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза; 5 — катехол-о-метилтрансфераза; 6 — моноаминоксидаза.

Недостаточность коры надпочечников

Недостаточная продукция кортизола и (или) альдостерона может быть следствием самых разнообразных врожденных и приобретенных форм патологии гипоталамуса, гипофиза или коры

надпочечников. В зависимости от характера патологии симптомы недостаточности могут быть легкими и тяжелыми, появиться внезапно или развиваться постепенно, в раннем возрасте или позднее, быть стойкими или транзиторными.

Этиология. Недостаточность кортикотропина. Врожденная гипоплазия или аплазия гипофиза почти всегда сочетается со вторичной гипоплазией надпочечников, а также с недостаточностью других гормонов. Эти врожденные формы патологии, как правило, ассоциированы с такими врожденными пороками развития черепа и мозга, как анэнцефалия и голопрозэнцефалия. В подобных случаях гипоплазия, по-видимому, вторична по отношению к недостаточности гипоталамического кортиколиберина. Изолированная недостаточность кортикотропина описана у 8 детей, включая 2 семейных случая. Идиопатический гипопитуитаризм, а также деструкция гипофиза, например, при краниофарингиомах являются самой частой причиной недостаточности кортикотропина в детском возрасте. Изредка недостаточность гормона связана с аутоиммунным гипофизитом.

Первичная аплазия или гипоплазия надпочечников. У одного и того же больного или у сибсов могут быть и аплазия и гипоплазия. Это, по-видимому, результат нарушения органогенеза без каких бы то ни было явных нарушений функции гипофиза. Кортикотропин синтезируется нормально, а из-за гипоплазии или аплазии надпочечников в организме мало и кортизола и альдостерона. Среди больных преобладают мальчики и известны 2 случая поражения полубратьев, имевших разных отцов, что подтверждает сцепленное с X-хромосомой наследование патологии. Значительно реже пораженными бывают также сибсы обоего пола, что указывает на возможность и аутосомно-рецессивного наследования. Неизвестно, обусловлены ли генетически спорадические случаи. При гистологическом исследовании гипоплазированной коры надпочечников у большинства больных со сцепленной с X-хромосомой формой болезни обнаруживают дезорганизацию и цитомегалию, чего не бывает в надпочечниках детей с недостаточностью кортикотропина.

Этиологическая классификация гипофункции коры надпочечников

Недостаточность кортиколиберина

Изолированная недостаточность

Множественная недостаточность

Пороки развития гипоталамуса (например, анэнцефалия, голопрозэнцефалия, септооптическая дисплазия)

Деструктивные процессы (например, опухоль, травма)

Идиопатическая (например, идиопатический гипопитуитаризм)

Недостаточность кортикотропина

Изолированная недостаточность

Множественная недостаточность

Гипоплазия или аплазия гипофиза

Деструктивное поражение гипофиза (например, краниофарингиома, травма)

Аутоиммунный гипофизит

- Первичная гипоплазия или аплазия надпочечников
 - Сцепленная с X-хромосомой
 - Изолированная недостаточность глицеринкиназы
 - Аутосомно-рецессивная
 - Спорадическая (?)
- Семейная недостаточность глюкокортикоидов
 - С дисфункцией вегетативной нервной системы
 - Без дисфункции вегетативной нервной системы
- Врожденные дефекты стероидогенеза
 - Врожденная гиперплазия надпочечников
 - Липоидная гиперплазия надпочечников (дефект десмолазы)
 - тяжелая форма
 - легкая форма
 - Недостаточность 3 β -оксистероиддегидрогеназы
 - тяжелая форма
 - легкая форма
 - Недостаточность 21-гидроксилазы
 - Классическая
 - с синдромом потери соли
 - без синдрома потери соли
 - Вариант с поздним началом
 - Изолированные дефекты синтеза альдостерона
 - Недостаточность кортикостеронметилоксидазы I
 - Недостаточность кортикостеронметилоксидазы II
- Резистентность к альдостерону — псевдогипоальдостеронизм
- Адренолейкодистрофия и адреномиелонейропатия
- Недостаточность лизосомальной кислой липазы (синдром Вольманна)
- Деструктивное поражение коры надпочечника
 - Гранулематозный процесс (например, туберкулез)
 - Аутоиммунный адреналит (идиопатическая болезнь Аддисона)
 - изолированный
 - в сочетании с гипопаратиреозом и (или) слизистокожным кандидозом (аутоиммунный полигландулярный синдром I типа)
 - в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и инсулинозависимым сахарным диабетом (аутоиммунный полигландулярный синдром II типа)
- Сцепленная с X-хромосомой аддисонова болезнь
- Кровоизлияние в период новорожденности
- Острая инфекция (синдром Уотерхауса — Фридериксена)
- Ятрогенная
 - Внезапное прекращение экзогенного введения кортикостероидов или кортикотропина
 - Удаление функционирующей опухоли надпочечника
 - Адреналэктомия в связи с болезнью Иценко — Кушинга
 - Медикаментозная
 - аминоглутетимид
 - митотан (o, p'-ДДД)
 - метирапон
 - кетоконазол
- Торможение функции надпочечников плода вследствие гиперкортицизма у матери
 - эндогенного
 - терапевтического

У мальчиков с X-сцепленной гипоплазией надпочечников пубертат спонтанно не наступает из-за недостаточности гонадотропинов. Механизм последней неясен; возможно, она обусловлена отсутствием активации гипоталамогипофизарной секреции гонадотропинов андрогенами надпочечников либо врожденная недостаточность гонадотропинов первична. Иногда у больных

бывает крипторхизм, но яички нормально реагируют на стимулирующую человеческим хорионическим гонадотропином.

У синбсов из трех семей наряду с X-сцепленной гипоплазией надпочечников выявлена недостаточность глицеринкиназы и отставание в психомоторном развитии. Поскольку гены этих заболеваний недавно картированы на участке Хр 21,2, там же, где находится ген мышечной дистрофии Дюшенна, можно предполагать субкариотипическую делецию.

Семейная недостаточность глюкокортикоидов. Эта форма хронической надпочечниковой недостаточности характеризуется изолированным дефицитом глюкокортикоидов, повышенными уровнями кортикотропина в плазме крови и нормальной продукцией альдостерона. Поэтому характерные для большинства других форм недостаточности надпочечников проявления, связанные с выведением из организма соли, в этих случаях отсутствуют. Вместо них первыми симптомами обычно бывают гипогликемия, судороги и гиперпигментация. Болеют лица обоего пола с равной частотой, и патология, по-видимому, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Гистологически кора надпочечников сильно атрофирована при относительной сохранности клубочковой зоны. Высказывалось предположение о том, что резистентность коры надпочечников связана с дефектом прикрепления аденилатциклазы к клеточной оболочке или невозможностью активации фермента кортикотропином, однако, согласно имеющимся данным, дефект коры надпочечников скорее обусловлен дегенеративным процессом. Возможно, синдром гетерогенен. У большинства больных отмечают ахалазию кардиальной части желудка, недостаточность продукции слез и другие нарушения функции вегетативной нервной системы. Природа связи этих нарушений с поражением надпочечников неясна.

Врожденные дефекты стероидогенеза. В раннем возрасте недостаточность коры надпочечников чаще всего связана с сольтеряющими формами их врожденной гиперплазии. Примерно у половины детей с недостаточностью 21-гидроксилазы, у всех больных с липоидной гиперплазией надпочечников и у большинства с недостаточностью 3 β -оксистероиддегидрогеназы в период новорожденности развиваются симптомы избыточного выведения соли из организма. При всех этих нарушениях блокирован синтез кортизола и альдостерона.

Изолированная недостаточность альдостерона. Это редкое заболевание обусловлено недостаточностью одной из двух оксидаз со смешанной функцией — кортикостерон метилоксидазы I (КМО I) или II (КМО II) типов (рис. 16-12). Уровень альдостерона и его метаболитов относительно или абсолютно низкий, а активность ренина в плазме крови значительно повышена; концентрация 17-кетостероидов, кортизола и прегнанетриола нормальная. Диспигментация отсутствует и нарушение проявляется в период новорожденности гипонатриемией, гиперкалиемией и метаболическим ацидозом, на первом году жизни —

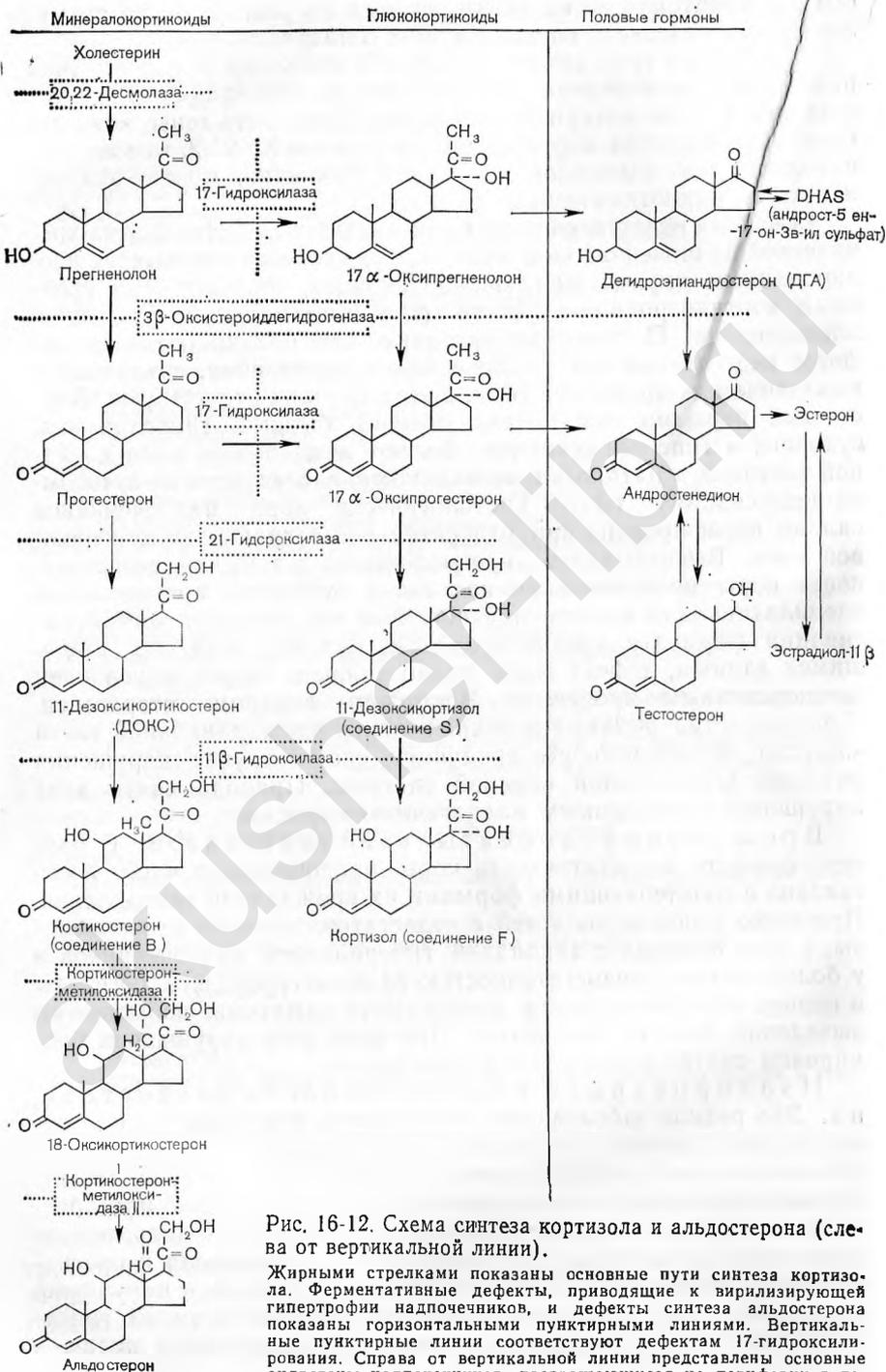


Рис. 16-12. Схема синтеза кортизола и альдостерона (слева от вертикальной линии).

Жирными стрелками показаны основные пути синтеза кортизола. Ферментативные дефекты, приводящие к вирилизирующей гипертрофии надпочечников, и дефекты синтеза альдостерона показаны горизонтальными пунктирными линиями. Вертикальные пунктирные линии соответствуют дефектам 17-гидроксилирования. Справа от вертикальной линии представлены основные андрогены надпочечников, превращающиеся на периферии в тестостерон.

гипотрофией, в более старшем возрасте — медленным ростом. Со временем наступает некоторая адаптация или компенсация, и симптомы обессоливания становятся менее выраженными. Однако нарушение биосинтеза остается и его можно выявить у взрослых. Дефект II типа обнаружен у 21 еврея иранского происхождения в большой североамериканской родословной, а также у сибсов из других районов мира; он наследуется аутосомно-рецессивно. Для подтверждения диагноза достаточно определить соотношение 18-оксикортикостерона и альдостерона в плазме крови и/или в моче. Лечение состоит во введении соли и/или минералокортикоида в количествах, достаточных для нормализации активности ренина в плазме.

Псевдогипоальдостеронизм. Сообщается почти о 70 детях с синдромом потери соли на фоне неизменной функции коры надпочечников и почек. Альдостерон секретируется и экскретируется в мочу с повышенной скоростью даже при адекватном введении соли. Ни ДОКСА, ни альдостерон не корректируют потерю соли с мочой. Повышенная активность ренина в плазме крови свидетельствует о вторичности гиперальдостеронизма по отношению к гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы. Отсутствие реакции на большие дозы 9- α -фторкортизола указывает на дефект рецепторов минералокортикоидов. Помимо дистальных канальцев почек дефект может проявиться в слюнных и потовых железах, а также в клетках слизистой оболочки толстого кишечника. Синдром может быть гетерогенным. Генерализованное вовлечение в процесс разных органов-мишеней наследуется по аутосомно-рецессивному ритму. Изолированная почечная рефрактерность относится к аутосомно-доминантным нарушениям.

Деструктивное поражение коры надпочечников. У детей старшего возраста одной из самых частых причин надпочечниковой недостаточности служит деструктивное поражение одной из желез; недостаточность такого генеза называют аддисоновой болезнью. В прошлом аддисонова болезнь чаще всего бывала связана с туберкулезом, но теперь ситуация изменилась. В числе возможных причин заболевания у взрослых называют гистоплазмоз, кокцидоз, торулез, грибовидный микоз и метастазы злокачественных опухолей; в то же время у детей причина чаще всего остается неустановленной и констатируют «идиопатическую атрофию». Надпочечники иногда настолько малы, что при аутопсии их не находят вовсе и обнаруживают только остатки ткани на гистологических срезах. Чаще, однако, мозговое вещество не разрушено и в нем, а также на месте бывшей коры видны инфильтрирующие лимфоциты. Примерно у половины больных находят антитела к надпочечниковой ткани, что указывает на аутоиммунный адrenaлит как причину надпочечниковой недостаточности.

В случае идиопатической болезни Аддисона больные исключительно склонны к всевозможным другим заболеваниям ауто-

иммунной или предположительно аутоиммунной природы. У отдельных больных, а также в семьях, в которых болезнь Аддисона ассоциируется с гипопаратиреозом и хроническим слизистокожным монилиазом, часто встречаются алопеция, синдромы нарушения кишечного всасывания, пернициозная анемия, недостаточность половых желез, хронический активный гепатит и витилиго. Кандидоз и гипопаратиреоз, как правило, предшествуют аддисоновой болезни. Преобладания какого-либо галлотипа HLA среди таких больных не обнаружено. В другой группе больных, где аддисонова болезнь ассоциируется с аутоиммунным тиреоидитом и инсулинозависимым сахарным диабетом, концентрируется антиген HLA-DP3 или HLA DP4 (аутоиммунный полигландулярный синдром типа II).

Адренолейкодистрофия. Первые признаки болезни обычно появляются в возрасте 3—12 лет. В клинической картине доминируют симптомы поражения ЦНС, включающие нарушения поведения и походки, дизартрию, дисфагию и снижение остроты зрения. По мере прогрессирования болезни присоединяются судороги, спастический тетрапарез и декортикационная поза. Примерно у $1/3$ больных отмечают признаки надпочечниковой недостаточности, обычно в возрасте старше 4 лет. Они развиваются исподволь и либо предшествуют неврологическим симптомам, либо появляются одновременно с ними. Снижение резерва функции коры надпочечников можно продемонстрировать даже в отсутствие явных клинических проявлений. Более легкий вариант болезни **адреномиеелонейропатия** характерна для более старшего возраста. Начинается она обычно в возрасте после 21 года и характеризуется прогрессирующей ригидностью и параличами нижних конечностей, а также и полинейропатией. Оба типа болезни встречаются у мужчин-родственников. Связь с X-хромосомой подтверждена. Ген локализован на ее длинном плече рядом с генами глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, цветовой слепоты и гемофилии.

В организме больных жирные кислоты с очень длинной цепью не окисляются. Насыщенные жирные кислоты с очень длинной цепью, в частности C24:0 и C26:0 (гексикозановая), накапливаются в плазме крови, коре надпочечников, в белом веществе мозга, культивируемых кожных фибробластах, а также в амниотической жидкости. По этому признаку можно идентифицировать гетерозиготных женщин из семей с пораженными детьми, а также диагностировать болезнь пренатально.

Кровоизлияние в надпочечники. В период новорожденности причиной кровоизлияния служат трудные роды или асфиксия. Кровоизлияние может быть настолько обширным, что приводит к смерти в результате кровопотери или гипoadrenalизма. Нередко, однако, кровоизлияние протекает бессимптомно и диагностируется позднее при обнаружении кальцификации железы. В редких случаях постепенное нарушение функции надпочечников, обусловленное прогрессирующим фиброзом

или кистозным перерождением, приводит к гипокортицизму уже в детском возрасте.

Синдром Уотерхауза-Фредериксена. Это характерное для бактериальной инфекции шоковое состояние обычно ассоциируется с кровоизлияниями в надпочечники. Чаще всего синдром развивается при молниеносно текущей менингококцемии, однако он возможен и при септицемии другой этиологии. С генерализованной реакцией Шварцмана связывали самые разнообразные нарушения, в том числе и кровоизлияние в надпочечники. Сосудистый коллапс пытались объяснить нарушением функции коры надпочечников, однако у большинства больных уровни кортикоидов в крови адекватно повышены. В то же время у некоторых детей с кровоизлияниями в надпочечники концентрация кортикоидов в сыворотке ниже предела, поддающегося определению. По-видимому, сосудистый коллапс, как правило, обусловлен тяжелой токсемией, но может agravироваться надпочечниковой недостаточностью.

К надпочечниковой недостаточности может привести внезапное прекращение введения кортикотропина или кортикостероидов.

Появление симптомов недостаточности наиболее вероятно у больных, длительно лечившихся большими дозами этих препаратов и затем оказавшихся в стрессирующей ситуации, в качестве которой могут выступать тяжелая инфекция или хирургическое вмешательство. Кетоконазол (противогрибковое средство) может вызвать недостаточность функции надпочечников, угнетая их ферментные системы. Рифампицин и противосудорожные препараты, например барбитураты, снимают эффективность и биоусвояемость кортикостероидов, индуцируя стероидметаболизирующие ферменты печени.

Клинические проявления. Время появления первых симптомов, как и сами симптомы, зависят от специфики этиологического фактора. В случае гипоплазии надпочечников, при нарушениях стероидогенеза и псевдогипоальдостеронизме признаки заболевания появляются вскоре после рождения и связаны с потерей соли. Наиболее характерны гипотрофия, рвота, летаргия, анорексия и дегидратация; возможен сосудистый коллапс.

У детей старшего возраста с аддисоновой болезнью постепенно развиваются мышечная слабость, утомляемость, анорексия, артериальная гипотензия, ребенок худеет. Боли в животе могут симулировать острый процесс в брюшной полости, возможна повышенная потребность в соли. При несвоевременном диагнозе и отсутствии лечения развивается адреналовый криз. Больной внезапно синееет, кожа холодная; пульс слабый, частый; падает артериальное давление; дыхание частое, затрудненное. Если немедленно не начать интенсивное лечение, быстро наступает смерть. У неадекватно леченных больных с хронической недостаточностью надпочечников кризы провоцируются инфекцией, травмой, переутомлением, а также лекарственными

препаратами, например морфином, барбитуратами, слабительными, тиреоидным гормоном, инсулином.

Гиперпигментация обязательно должна настораживать клинициста в отношении недостаточности коры надпочечников. Этот симптом всегда бывает при недостаточности кортизола и избыточной секреции кортикотропина, что характерно для первичной гипоплазии надпочечников, семейной недостаточности глюкокортикоидов и аддисоновой болезни. Часто пигментацию замечают впервые, когда она появляется на лице и кистях рук, хотя наиболее пигментированы участки кожи вокруг наружных половых органов, пупка, подмышечных ямок, сосков и суставов. В случае наличия рубцов и веснушек именно они особенно пигментированы. Иногда гиперпигментированные области чередуются с депигментированными участками. Больше всего поражаются не прикрываемые одеждой части тела, и иногда первым указанием на заболевание служит не исчезающий загар. Пигментированная слизистая оболочка щек обычно выглядит сине-коричневой.

Болезнь впервые может проявиться симптомами гипогликемии, особенно характерной для новорожденных с врожденной гипоплазией желез. У больных с недостаточностью коры надпочечников мало субстратов для глюконеогенеза; гипогликемия может сопровождаться кетозом, что служит поводом к ошибочной диагностике кетотической гипогликемии.

У маленьких детей с семейной недостаточностью глюкокортикоидов не бывает симптомов, связанных с избыточным выведением соли, а в клинической картине доминируют гиперпигментация и признаки гипогликемии. Первые симптомы иногда появляются вскоре после рождения и почти всегда в возрасте до 5 лет. Многим больным вначале назначают противосудорожное лечение, не распознав гипогликемический генез судорог.

У больных с недостаточностью АКГГ отсутствует гиперпигментация. Гипогликемия закономерна. Избыточное выведение соли бывает редко.

В случае наследственной природы нарушения очень важно оценить функцию коры надпочечников у sibсов больного, используя все возможные методы обследования.

Лабораторные данные. При наличии симптомов избыточного выведения соли уровни натрия и хлоридов в сыворотке крови обычно низкие, а концентрация калия и активность ренина в плазме повышена. В случае дегидратации повышен остаточный азот. Гипогликемия может быть резко выраженной или развивается только после продолжительного голодания. Иногда увеличено число эозинофилов в крови. Если причиной заболевания послужили кровоизлияние в надпочечники, их туберкулез или кистоз, на обзорных снимках живота в области желез можно увидеть кальцификаты. Показаны также ультразвуковая эхография и компьютерная томография. Маленькая, узкая тень сердца на рентгенограмме указывает на гиповолемию. Изменения на ЭКГ отражают уровни калия в сыворотке крови. На ЭЭГ

иногда отмечают резкое уменьшение числа низкоамплитудных, высокочастотных волн или их полное отсутствие.

Самым надежным диагностическим критерием служит содержание кортикостероидов в моче или плазме крови до и после введения АКТГ. Исходные уровни кортикостероидов низкие и не повышаются после стимуляции кортикотропином. Иногда в покое концентрация кортикостероидов нормальная, но не повышается после введения АКТГ, что указывает на отсутствие резервных возможностей коры надпочечников. Исходно низкий уровень кортикостероидов с последующим его резким повышением в ответ на введение АКТГ свидетельствует о вторичности недостаточности надпочечников по отношению к эндогенной недостаточности кортикотропина. Заподозрив недостаточность кортикотропина (в результате поражения гипофиза или гипоталамуса), при желании можно прибегнуть к оценке остаточного резерва гипофизарного гормона с помощью кортиколиберина. В случае недостаточности кортикотропина реакция на кортиколиберин почти отсутствует.

Подозрение на врожденную гиперплазию надпочечников диктует необходимость определения содержания 17-оксипрогестерона в плазме крови ребенка. При сольтеряющей форме врожденной гиперплазии надпочечников, при гипоплазии желез и аддисоновой болезни снижена секреция альдостерона, но в этих случаях к определению его содержания в плазме с диагностическими целями приходится прибегать редко. В то же время определение уровня альдостерона необходимо для подтверждения изолированного нарушения его синтеза (у таких больных уровень альдостерона низкий) и для диагностики псевдогипоальдостеронизма (концентрация гормона в плазме обычно повышена). У больных с семейной формой недостаточности глюкокортикоидов уровень альдостерона нормальный и адекватно повышается в ответ на ограничение поступления в организм соли.

Лечение. В случае острой недостаточности надпочечников или адреналового криза лечение должно быть немедленным и действенным. Если причина надпочечниковой недостаточности не установлена, до начала лечения необходимо взять кровь для определения уровней кортизола, 17-оксипрогестерона и андрогенов надпочечникового происхождения. С целью коррекции гипогликемии и потери соли следует ввести внутривенно физиологический раствор, содержащий глюкозу в концентрации 5% и одновременно водорастворимый препарат гидрокортизона — гемисукцинат. Внутривенное введение позволяет быстро создать его высокую концентрацию в крови и безопасно. В течение первых суток каждые 6 ч грудным детям вводят по 25 мг, старшим — по 75 мг. В последующие сутки дозу можно снизить, если достигнут удовлетворительный эффект. Для поддержания баланса электролитов добавляют задерживающий соль гормон: масляный раствор дезоксикортикостерона ацетата (ДОКСА) по 1—5 мг в сутки внутримышечно. Спустя 48 ч после начала лечения,

если больной способен глотать, инфузионную терапию можно прекратить и перейти на прием кортикостероида внутрь: кортизол по 5—20 мг каждые 8 ч. Далее дозу снижают до поддерживающей больного в клинически стабильном состоянии. На протяжении всего периода лечения продолжают ежедневное введение ДОКСА.

После окончания острого периода большинство больных нуждаются в хронической заместительной терапии альдостероном и кортизолом. Кортизол можно применять внутрь; суточная доза для грудных детей — 5 мг 2 раза в день, для подростков — 15 мг 2 раза в день. В стрессирующих ситуациях, например в период инфекционных заболеваний или оперативных вмешательств, дозу гидрокортизона следует увеличить. Ежедневные инъекции ДОКСА можно заменить приемом внутрь фторгидрокортизона в дозе 0,05—0,1 мг/сут. Показателем адекватности заместительного лечения минералокортикоидом служит нормальная активность ренина в плазме крови.

Передозировка ДОКСА или фторгидрокортизона приводит к артериальной гипертензии, которая чревата увеличением размеров сердца, и к отекам из-за избыточной задержки в организме натрия хлорида и воды; избыточное выведение калия может послужить причиной мышечной слабости и паралича.

Больные с первичной недостаточностью кортикотропина и с семейной формой недостаточности глюкокортикоидов не нуждаются в заместительной терапии гормоном, задерживающим в организме соль, так как у них сохраняется способность секретировать альдостерон. В то же время больные с первичной недостаточностью синтеза альдостерона не нуждаются в кортизоле; задерживающий соль гормон иногда нужен, но в более легких случаях для поддержания гомеостаза достаточно добавления соли к пище. При псевдогипоальдостеронизме введение ДОКСА не устраняет избыточное выведение натрия с мочой; терапия состоит во введении натрия хлорида. Заболевание носит транзиторный характер и спустя 1—2 года лечение можно прекратить. Новорожденным детям с кровоизлиянием в надпочечники показаны витамины К и С, а также переливание цельной крови.

Больные аддисоновой болезнью нуждаются в постоянном наблюдении в связи с возможностью развития у них других эндокринных нарушений. В случае наследственной природы болезни показано соответствующее консультирование.

Гиперфункция коры надпочечников

Гиперкортицизм лежит в основе четырех синдромов: адреногенитального, синдрома Кушинга, гиперальдостеронизма и феминизации.

Адреногенитальный синдром

Врожденная гиперплазия надпочечников

Патогенез. Адреногенитальный синдром, ассоциирующийся с врожденной гиперплазией надпочечников, обусловлен врожденным нарушением биосинтеза гормонов коры. Известны пять ферментативных дефектов (см. рис. 16-12); некоторые из них сопряжены с вирилизацией, другие не сопряжены. Недостаточность кортизола сопровождается повышенной секрецией кортикотропина, которая в свою очередь приводит к гиперплазии коры надпочечников и избыточной продукции промежуточных метаболитов. Каждый дефект наследуется по аутосомно-рецессивному типу и каждый встречается в тяжелой и в легкой формах, предположительно детерминированных аллельными мутантными генами.

Этиологическая классификация гиперфункции коры надпочечников

Избыток андрогенов (адреногенитальный синдром)

Врожденная гиперплазия надпочечников

Дефект 21-гидроксилазы

Дефект 11 β -гидроксилазы

Дефект 3 β -оксистероиддегидрогеназы (женщины)

Опухоль

Карцинома

Аденома — изолированная секреция тестостерона

Избыток кортизола (синдром Кушинга)

Двусторонняя гиперплазия надпочечников

Гиперпродукция АКТГ (болезнь Кушинга)

Эктопическая секреция АКТГ

Экзогенное введение АКТГ

Опухоль

Карцинома

Доброкачественная аденома

Узловатая дисплазия коры надпочечников

Избыток минералокортикоидов (гипертонический гипокалиемический синдром)

Первичный гиперальдостеронизм

Гиперплазия надпочечников

Подавляемая глюкокортикоидами

Не подавляемая глюкокортикоидами

Опухоль

Аденома

Карцинома

Избыток дезоксикортикостерона

Гиперплазия надпочечников

Дефект 11 β -гидроксилазы

Дефект 17-гидроксилазы

Опухоль — карцинома

Неидентифицированный избыток минералокортикоидов

Недостаточность 11 β -оксистероиддегидрогеназы

Избыток эстрогенов (синдром надпочечниковой феминизации) — опухоль

Карцинома

Аденома

Смешанный гиперкортицизм — опухоль

Недостаточность 21-гидроксилазы. У 95% больных врожденная гиперплазия надпочечников обусловлена именно этим дефектом. 21-Гидроксилаза представляет собой цитохром P₄₅₀. Ген 21-гидроксилазы расположен в коротком плече 6-й хромосомы и тесно сцеплен с локусом HLA-B и генами C4A и C4B компонентов комплемента. Известны две классические формы болезни: сольтеряющая и простая вирилизующая.

В тех случаях когда недостаточность фермента абсолютна или резко выражена, вирилизация начинается обычно в раннем возрасте. Обе формы характеризуются различными ассоциациями с HLA-B: HLA-Bw47 для сольтеряющей формы и HLA-B5 для простой вирилизующей. Частота классических форм составляет 1/5000 (1/500 среди эскимосов Юпик). Неклассический вариант (называемый также вариантом с поздним началом или аттенуированный) представляет собой менее тяжелую форму недостаточности 21-гидроксилазы с началом клинических проявлений в период полового созревания или позднее. Он ассоциирован с HLA-B14 и встречается чаще, чем классические формы, особенно среди евреев Ашкенази, жителей Югославии и Италии.

Недостаточность 11 β -гидроксилазы. Составляет около 5—8% от всех случаев врожденной гиперплазии надпочечников. Известно почти о 100 больных. В Израиле среди евреев марокканского или иранского происхождения этот дефект служит самой частой причиной синдрома. Различают его классическую и легкую формы. Гипертензия относится к частым, но не обязательным признакам, а в первые годы жизни, как правило, отсутствует. Легкая форма представлена у женщин с нормальными артериальным давлением и строением половых органов, однако отличающихся гирсутизмом, акне и нерегулярными менструациями.

Во всех случаях плазма крови и моча больных содержали большое количество 11-дезоксикортизола (соединение S), который является непосредственным предшественником кортизола. В избытке продуцируется и секретируется с мочой также дезоксикортикостерон (ДОКС). Повышенный уровень ДОКС предотвращает появление симптомов избыточного выведения из организма соли, несмотря на сниженную секрецию альдостерона, и служит причиной, характерной для этого ферментативного дефекта артериальной гипертензии. Однако у нескольких больных в периоде новорожденности имелись признаки потери соли. Связь дефекта с HLA не установлена.

Недостаточность 3 β -оксистероиддегидрогеназы (3 β -ОСД). Сообщается о нескольких десятках больных с этим дефектом. Обычно у них развивается синдром обессоливания. Девочки при рождении только слегка вирилизированы, а мальчики обычно вирилизированы не полностью и рождаются с гипоспадией. У больных с частичным дефектом фермента на-

ружные половые органы могут быть сформированы правильно и потеря соли может отсутствовать. Вариант с поздним началом (в течение периода полового созревания или позднее) проявляется гирсутизмом и/или первичной аменореей. Основная черта заключается в значительном повышении уровня Δ^5 -стероидов (типа прегненолона), т. е. продуктов, предшествующих блоку (см. рис. 16-12). С другой стороны количество 17-ОГП в плазме может увеличиваться вследствие экстраадrenalовой активности фермента. У больных в этом случае ошибочно диагностируют недостаточность 21-гидроксилазы, если в период новорожденности у них определяют только уровень ОГП. Отношение Δ^5 - к Δ^4 -стероидам в моче больше 1, а Δ^5 -андростендиола к тестостерону в плазме обычно более 4. Неадекватная вирилизация у мужчин обусловлена недостаточностью 3β -гидроксистероиддегидрогеназы яичек.

Липоидная гиперплазия надпочечников описана у 32 больных, 18 из которых были японцами. Холестерин не превращается в прегненолон из-за отсутствия фермента расщепления боковой цепи холестерина — $P_{450}SCC$, ранее обозначавшегося как 20, 22-десмолаза. В коре надпочечников накапливается большое количество липидов и холестерина, и ни один из надпочечниковых стероидов не синтезируется. Аналогичный ферментативный дефект в яичках препятствует синтезу тестикулярных гормонов. В результате больные мальчики имеют женский фенотип, а у девочек наружные половые органы сформированы правильно. Обычно развивался синдром потери соли и большинство больных умерли в раннем возрасте. Из-за отсутствия повышенной экскреции с мочой 17-кетостероидов у такого больного можно ошибочно заподозрить гипоплазию надпочечников.

Недостаточность 17-гидроксилазы. Этот дефект обнаружен у 18 взрослых больных. Он приводит к недостаточности синтеза кортизола и половых стероидов. Вследствие повышенной продукции прогестерона, 11-дезоксикортикостерона, кортикостерона и 18-гидроксикортикостерона развиваются гипокалиемия, артериальная гипертензия и супрессия ренин-альдостероновой системы. Больные женщины часто страдают аменореей, у них не развиваются вторичные половые признаки. Если больной генотипически мужского пола, ферментативный дефект проявляется уже в яичках плода. Больной рождается с гипоспадией, крипторхизмом, с яичками, расположенными в паховом канале. Недостаточность 17-гидроксилазы следует рассматривать в числе дифференциальных диагнозов, когда речь идет о мужском псевдогермафродитизме или о тестикулярной феминизации. У больных женщин этот дефект необходимо дифференцировать от первичного гипогонадизма.

Клинические проявления. У большинства больных в основе врожденной гиперплазии надпочечников лежит нарушение процесса С 21-гидроксилирования и болезнь проявляется в класси-

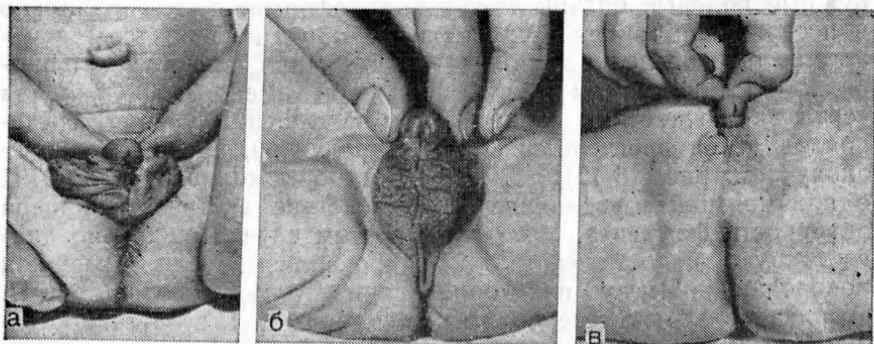


Рис. 16-13. Псевдогермафродитизм вследствие врожденной гиперплазии надпочечников у трех нелеченых девочек.

Всех трех девочек сразу же после рождения ошибочно приняли за мальчиков, однако у них был характерный для женского типа набор хромосом. В двух случаях (а, б) диагноз был поставлен в раннем возрасте благодаря развившемуся синдрому потери соли; один ребенок (в) попал в поле зрения врача в возрасте 1 года в связи с двусторонним крипторхизмом. Обращает на себя внимание полностью развитая пениальная уретра; столь полная маскулинизация у девочек с гиперплазией надпочечников встречается не так уж редко; большинство из них страдают сольтеряющей формой заболевания.

ческой форме. Примерно у 50% больных нарушение компенсированное и не приводит к обессоливанью.

Больные без избыточного выведения соли из организма. У больных мужского пола нарушение проявляется в основном признаками преждевременного изосексуального развития. При рождении ребенок выглядит нормальным, но признаки преждевременного полового и соматического развития могут появиться уже в первом полугодии жизни или развиваются более медленно и становятся очевидными только в возрасте 4—5 лет и позднее. К числу таких признаков принадлежат увеличение полового члена, мошонки, предстательной железы, появление лобковых волос и угрей, мутация голоса. Мышечная система хорошо развита, костный возраст опережает хронологический. Преждевременное закрытие эпифизов приводит к относительно ранней остановке роста, так что в итоге больные низкорослы.

Яички нормального размера, но по сравнению с увеличенным половым членом они кажутся маленькими. Изредка у больных с гиперплазией надпочечников яички содержат эктопические клетки коры надпочечника, которые гиперплазируются наряду с нормально расположенными железами, что приводит к увеличению яичек. Сперматогенез отсутствует. Умственное развитие обычно не страдает, но из-за особенностей физического развития возможны аномалии поведения.

У больных женского пола врожденная гиперплазия надпочечников приводит к женскому псевдогермафродитизму (рис. 16-13). Нарушение стероидогенеза проявляется на ранних стадиях развития плода, поэтому признаки маскулинизации в

той или иной степени обычно выражены уже при рождении. Маскулинизация проявляется в виде увеличенного клитора и более или менее полного слияния половых губ. Благалище и мочеиспускательный канал открываются одним отверстием (урогенитальный синус). Иногда клитор настолько большой, что выглядит, как мужской половой член, а мочеиспускательное отверстие находится ниже этого органа; поэтому нередко в подобных случаях ошибочно диагностируют гипоспадию и крипторхизм. Изредка уrogenитальный синус простирается до верхушки «полового члена» и наружные половые органы выглядят так же, как у мальчика с крипторхизмом. В целом у детей с сольтерющей формой болезни вирилизация выражена в большей степени, чем при варианте без потери соли. Внутренние половые органы не отличаются от таковых у здоровых девочек (рис. 16-14).

После рождения маскулинизация прогрессирует. Преждевременно растут волосы на лобке и в подмышечных ямках, появляются угри, грубеет голос. Больные девочки выше своих сверстниц, костный возраст опережает хронологический, у них хорошо развита мускулатура и вообще мальчужковое телосложение. Внутренние половые органы женские, но если избыточная продукция андрогенов не подавлена соответствующим лечением, грудные железы не развиваются и менструаций нет.

Известны случаи, когда таким вирилизированным девочкам с псевдогермафродитизмом не был своевременно поставлен диагноз и они выросли, воспитанные мальчиками. Такие больные вели себя, как мужчины, во всех отношениях, включая и сексуальные; некоторые даже были удовлетворены в браке.

При дефекте 11-гидроксилазы синдром потери соли не развивается. Как правило, у больных высокое артериальное давление, но иногда давление нормальное или повышается только периодически. В раннем возрасте заболевание диагностируют редко, но у больных детей на первом году жизни артериальной гипертензии не было. У группы детей первым симптомом была гинекомастия. Все больные были вирилизированы в такой же степени, как при дефекте 21-гидроксилазы.

Больные с избыточным выведением соли. Сольтерющая форма заболевания проявляется вскоре после рождения тем, что ребенок не восстанавливает массу тела, с которой он родился, продолжает худеть, дегидратируется. Упорная рвота сопровождается анорексией. Возможны нарушения частоты и ритма сокращения сердца, цианоз и диспноэ. В отсутствие лечения развивается коллапс и ребенок умирает в течение первых недель жизни.

У девочек с описанными симптомами путь к правильному диагнозу указывает вирилизация наружных половых органов. В то же время у мальчиков наружные половые органы выглядят нормально и перечисленные симптомы нередко ошибочно расценивают как признаки пилоростеноза, кишечной непрохо-

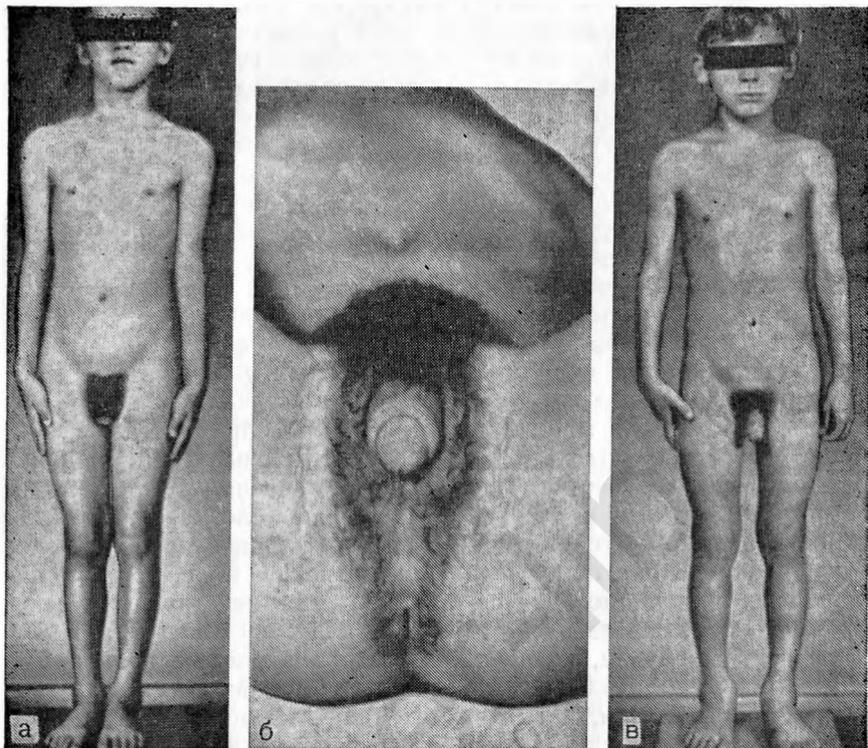


Рис. 16-14. Девочка в возрасте 6 лет с вирилизующей врожденной гиперплазией надпочечников (а); ее рост соответствует возрасту 8½ лет, костный возраст — 13 лет, суточная экскреция с мочой 17-кетостероидов составляет 50 мг; обращают на себя внимание увеличенный клитор и слившиеся половые губы (б). Брата этой девочки (в) родители не считали больным: рост его соответствует возрасту 8, костный возраст — 12½ лет, суточная экскреция 17-кетостероидов составляет 36 мг.

димости, порока сердца, непереносимости коровьего молока или думают о других возможных причинах гипотрофии. Поэтому в итоге заболевание чаще диагностируют у девочек, чем у мальчиков, хотя его частота среди девочек и мальчиков одинаковая.

Больные из одной семьи обычно гомогенны в отношении формы болезни — у всех либо сольтеряющая, либо вирильная форма без потери соли. Однако стресс или недостаточное поступление соли с пищей могут спровоцировать синдром обессоливания и у компенсированных больных.

При дефекте 3β-оксистероиддегидрогеназы обычно развивается синдром потери соли, но больные менее вирилизированы. Клитор может быть увеличен настолько мало, что этого не замечают; слияние половых губ обычно отчетливое.

Однако описана больная с нормально сформированными наружными половыми органами. У мальчиков возможны гипоспадия той или иной степени, расщепление мошонки, крипторхизм.

Вариант позднего начала. При поздно начинающихся вариантах болезни симптомы избыточной секреции андрогенов появляются к концу периода детства или в пубертате, в форме гирсутизма разной степени.

Менструации могут быть в норме, нерегулярными и дисовулярными. Бессимптомные формы выявлены по биохимическому дефекту у сиблингов, идентичных по HLA. У мальчиков клиника всегда отсутствует. Различная чувствительность к андрогенам объясняет разницу клинических проявлений у сестер. Примерно у 75% больных определяются HLA-B14 и примерно 6% лиц европеоидного происхождения, проживающих в Северной Америке, представляют собой носителей гена.

Лабораторные данные. У больных с сольтеряющей формой снижается уровень натрия и хлора при повышении уровней калия и небелкового азота. Концентрация ренина также увеличена. При классической форме недостаточности 21-гидроксилазы уровни в плазме прогестерона и 17-оксипрогестерона (17 ОПГ) повышены.

Уровень 17-оксипрогестерона особенно информативен, но в первые 2—3 дня жизни он повышен и у здоровых детей. Однако в норме он снижается после 3-го дня жизни, а у больных значительно повышается. Кортизол в крови находится на низком уровне при сольтеряющей форме и не изменяется при вирилизующей. Вирилизация в большей степени обусловлена увеличением количества тестостерона. Избыток 17-оксипрогестерона частично переводится в андростендион, который в периферических тканях метаболизируется в тестостерон.

Содержание 17-кетостероидов и прегнанентриола в моче увеличено. Суточный сбор мочи не относится к обязательным методам обследования, так как радиоиммунологические методы позволяют определять в плазме концентрации стероидов при любых формах гиперплазии надпочечников.

При варианте с поздним началом повышение уровня 17-оксипрогестерона в плазме не столь значимо, как при классической форме и иногда вообще отсутствует. Однако его уровень резко повышается через 60 мин после внутривенного введения 0,25 мг АКТГ.

У больных с дефектом 11-гидроксилазы количество 11-деоксикортикостерона и 11-деоксикортизола (соединение S) в плазме увеличено. В моче увеличиваются и их тетрагидропроизводные.

Недостаточность 3 β -оксистероиддегидрогеназы характеризуется значительным повышением уровня Δ^5 -стероидов. Уровень 17-оксипрогестерона также повышается, что может послужить основанием для постановки ошибочного диагноза, а именно дефицита 21-гидроксилазы. Дифференциальная диагностика воз-

можно при определении соотношения Δ^5 - и Δ^4 -стероидов в плазме и моче.

Больные женского пола хроматинположительны, их кариотип XX; у мальчиков тоже нормальный набор хромосом — XY. Если девочкам с псевдогермафродитизмом ввести контрастную среду в урогенитальный синус, отчетливо видны влагиалище и матка. Показаны ультразвуковые исследования.

Диагноз. Врожденная гиперплазия надпочечников у ребенка всегда должна настораживать в отношении возможности аналогичной патологии у последующих sibсов. Отсутствие прибавки массы тела у ребенка, особенно у девочки с неопределенным строением наружных половых органов, должно заставить предположить сольтеряющую форму болезни. Если вирилизация развивается постнатально, независимо от пола ребенка в качестве дифференциального диагноза следует рассмотреть вирилизирующую опухоль коры надпочечника. Опухоль надпочечника иногда пальпируется или проявляется на пиелограмме смещением прилегающей почки. Экскреция 17-кетостероидов с мочой повышена как при врожденной гиперплазии, так и при опухолях коры надпочечников, но очень большая экскреция скорее свидетельствует в пользу опухоли. В то же время высокая концентрация прегнантриола в моче почти определенно указывает на гиперплазию желез. Надежным способом дифференцировать опухоль от гиперплазии служит пробное лечение гидрокортизоном: введение гидрокортизона быстро нормализует экскрецию 17-кетостероидов с мочой при врожденной гиперплазии надпочечников, но не эффективно при вирилизирующей опухоли. Кортикостероиды тормозят секрецию кортикотропина и тем уменьшают стимуляцию надпочечников у больных гиперплазией, тогда как опухоли коры надпочечников не подвержены регуляции гипофизом.

Когда речь идет о мальчике с признаками вирилизации, в числе дифференциальных диагнозов следует рассмотреть также опухоль интерстициальных клеток яичка и истинное преждевременное половое развитие. В последнем случае повышена концентрация гонадотропинов, экскреция 17-кетостероидов с мочой никогда не превышает нормальный для взрослых людей уровень, прегнантриола в моче нет, уровень 17-оксипрогестерона в плазме нормальный, яички обычно хорошо развиты.

Врожденную гиперплазию надпочечников у девочек необходимо дифференцировать от других возможных причин изменений наружных половых органов. Экскреция 17-кетостероидов с мочой и уровень 17-оксипрогестерона в плазме крови повышены только при гиперплазии надпочечников. Мальчика с недостаточностью 3 β -оксистероиддегидрогеназы можно принять за девочку с псевдогермафродитизмом из-за неполной вирилизации его наружных половых органов. Кариотип такого ребенка 46, XY и он не экскретирует повышенное количество прегнантриола; на этом основании таких больных легко дифференциро-

вать от девочек с псевдогермафродитизмом и кариотипом 46, XX.

В некоторых случаях, но не всегда, гетерозиготных носителей мутантного гена можно выявить, измеряя скорость нарастания уровня 12-оксипрогестерона после внутривенного введения АКТГ. Учитывая последние данные о генетическом сцеплении врожденной гиперплазии надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы с антигенами локуса HLA, генотипирование последнего в семьях станет надежной основой медико-генетического консультирования.

Пренатальная диагностика и лечение. Увеличение количества 17-оксипрогестерона и Δ^4 -андростенедиона в амниотической жидкости позволяет поставить диагноз недостаточности 21-гидроксилазы в средние сроки беременности. HLA-типирование плода пораженных сиблингов позволяет подтвердить диагноз и выявить гетерозигот. Есть сообщения о том, что аномалии половых органов у девочек, родившихся от женщин, принимавших дексаметазон при беременности сроком до 9 нед, т. е. до момента возможного распознавания заболевания, могут быть затуманены. Пренатальный диагноз недостаточности 11 β -гидроксилазы удалось поставить на основании повышенной концентрации тетрагидро-11-дезоксикортизола в моче матери во время беременности и в амниотической жидкости.

Лечение. Гидрокортизон тормозит избыточную продукцию андрогенов надпочечниками и останавливает прогрессирующую вирилизацию. Поддерживающую дозу можно принимать внутрь следующим образом: 10—15 мг в сутки детям моложе 5 лет, 15—20 мг — детям 5—12 лет и 20—30 мг после 12 лет; суточную дозу следует разделить на 2 приема. Указанные дозы подавляют избыточную продукцию андрогена, не оказывая нежелательного побочного действия. Показателями адекватности выбранной дозы частично, но не полностью служат нормальные уровни 17-кетостероидов и прегнантриола в моче. Более надежно о степени подавления гиперфункции желез свидетельствует концентрация 17-оксипрогестерона или андростерона в плазме крови, взятой в 9 ч утра, которая иногда указывает на неадекватность лечения раньше, чем показатели экскреции метаболитов с мочой. Задача лечения состоит в поддержании уровня 17-оксипрогестерона в плазме ниже 2000 нг/л. Хорошими показателями адекватности лечения служат также темп роста, динамическая оценка костного возраста и активности плазменного ренина.

Больные с нарушенным балансом электролитов (синдромом потери соли) и повышенной активностью плазменного ренина в дополнение к гидрокортизону должны питаться соленой пищей и получать заместительную терапию минералокортикоидом. Обезвоженным детям в первые сутки иногда приходится вводить до 4—8 мг натрия хлорида, чтобы возместить его потери. Суточная доза ДОКСА — 2—4 мг в/м. При лечении минерало-

кортикоидом необходимо тщательно следить за артериальным давлением, так как передозировка препарата чревата гипертензией. По достижении стабильного состояния переходят на поддерживающую терапию фторгидрокортизоном по 0,05—0,10 мг в день; доза подбирается так, чтобы поддерживать нормальную активность плазменного ренина. На таком лечении больные с синдромом потери соли должны находиться постоянно. У больных без признаков избыточного выведения соли тоже может повыситься активность плазменного ренина, тогда им нужен минералокортикоид. При указанном режиме лечения больные обычно не нуждаются в дополнительном введении соли, но ограничивать их в ней не следует.

Все больные должны получать гидрокортизон постоянно. Его дозу следует увеличивать в периоды стресса (например, во время инфекционного заболевания или оперативного вмешательства) и при уменьшении потребления соли; это относится и к больным, теряющим и не теряющим соль, и к тем, у кого в основе заболевания лежит недостаточность 11-гидроксилазы, так как во всех случаях отсутствует надпочечниковый резерв.

При увеличенном клиторе у девочек показана хирургическая коррекция, оптимальный возраст для операции — 6—12 мес. Погружение клитора предпочтительнее его удаления; клитор отсепааровывают и погружают под лобок, сохраняя все компоненты головки и тела, а также нервы и сосуды. Родителей необходимо уверить в том, что приняты все меры для сохранения возможности полного сексуального удовлетворения, в том числе и оргазма. При правильном лечении у большинства девочек менструации начинаются вовремя. У остальных возможна существенная задержка, так что нередки случаи, когда подростки старше 16 лет еще не менструируют; это, по-видимому, связано с субоптимальностью лечения.

В отсутствие признаков избыточного выведения из организма соли, особенно у мальчиков, заболевание часто диагностируют лишь в 3—7 лет, когда костный возраст уже опережает хронологический на 5 лет и более. С началом лечения у некоторых больных рост и окостенение скелета замедляются, приближаясь к нормальному; в других случаях, особенно когда костный возраст достиг 12 лет и старше, может наступить спонтанный пубертат, поскольку лечение гидрокортизоном, подавив продукцию андрогенов надпочечниками, создает условия для секреции гипофизарных гонадотропинов, если гипоталамус достаточно созрел. Эта форма преждевременного созревания поддается лечению аналогом люлиберина.

У мальчиков, не получающих адекватного заместительного лечения кортикостероидом, могут развиваться опухоли обоих яичек, которые не всегда регрессируют с увеличением дозы гормона. Полагают, что источником опухолевого роста служат плюрипотентные клетки яичек.

Аденоматозные изменения возможны и в надпочечниках.

Вирилизующие опухоли коры надпочечников

Опухоли коры надпочечников могут послужить причиной маскулинизации девочек и псевдопреждевременного полового развития мальчиков. Вирилизацию часто сопровождают артериальная гипертензия и признаки синдрома Кушинга, поскольку такие опухоли нередко секретируют в избытке не только андрогены, но также кортизол и минералокортикоиды.

У мальчиков обычно бывают те же симптомы, что при врожденной гиперплазии надпочечников без избыточного выведения из организма соли. Клинически дифференцировать эти формы патологии практически невозможно. У девочек вирилизующие опухоли надпочечников вызывают маскулинизацию ранее нормального ребенка, тогда как врожденная гиперплазия, как правило, проявляется уже при рождении аномалией наружных половых органов. При поздно выявленном варианте врожденной гиперплазии вирилизация может развиваться спустя годы после рождения, и в то же время известен случай, когда аденома надпочечника вызвала внутриутробное увеличение клитора и слияние половых губ.

Опухоли надпочечника, сопровождающиеся и не сопровождающиеся синдромом Кушинга, относительно часто сочетаются с гемигипертрофией; тогда обычно они развиваются в первые годы жизни. Такие же опухоли бывают при синдроме Беквита и других врожденных пороках развития, в частности, при аномалиях мочеполовой системы и ЦНС, при гамартомах.

Экскреция 17-кетостероидов с мочой увеличена, уровень ДГЭАС и тестостерона в плазме обычно также повышается, часто значительно. У четырех детей с преимущественно тестостеронпродуцирующими опухолями количество 17-кетостероидов в моче не изменялось или приблизилось к норме. Определение уровня тестостерона абсолютно необходимо у больных с признаками вирилизации. Рентгенологически можно обнаружить участки кальцификации в области расположения опухоли или смещения почки. Эхография и компьютерная топография показаны во всех случаях и обладают такой разрешающей способностью, которая достаточна для обнаружения опухолевой массы диаметром всего 1,3 см. Внедрение этих методов позволило отказаться от исследования крови, получаемой из многих вен, с целью уточнения по уровню гормонов оттекающей по ним крови локализацию опухоли.

Лечение хирургическое, предпочтительно трансперитонеальный доступ. Некоторые опухоли очень злокачественны и дают отдаленные метастазы, но после удаления менее злокачественной инкапсулированной опухоли возможно излечение с регрессией маскулинизации.

Опухоль одного надпочечника нередко сопровождается атрофией другого, так как избыточная продукция ею гормонов коры тормозит стимуляцию нормальной железы кортикотропином.

Поэтому за удалением опухоли может последовать надпочечниковая недостаточность. Этого удастся избежать путем ежедневного введения гидрокортизона по 100 мг в течение 3—4 дней, начиная со дня операции. Для реактивации атрофированной железы иногда приходится вводить одновременно и кортизол, и АКТГ. Необходимо обеспечить больного также достаточным количеством жидкости, натрия хлорида и глюкозы. В редких случаях пораженными опухолью оказываются оба надпочечника, а по крайней мере у 5 больных вторая железа изначально отсутствовала. В подобных ситуациях заместительная терапия должна быть пожизненной.

Опухоли, легко резецируемые и с массой до 150 г, отличаются благоприятным прогнозом. При большой массе или неполном удалении опухоли прогноз требует осторожности. Рентгенотерапия эффекта не дает. Чтобы своевременно диагностировать рецидивы, необходимо ежемесячно определять уровни надпочечниковых андрогенов. При неоперабельных опухолях и рецидивах показано интенсивное лечение хлоританом. Это вещество может индуцировать регресс метастазов и подавить избыточную продукцию стероидов опухолью и тем нормализовать их экскрецию, но не приводит к излечению. Описаны по крайней мере 8 больных, у которых развилась вторая первичная опухоль; такие опухоли чаще всего локализируются в ЦНС.

Синдром Кушинга

Синдром Кушинга — это особого типа ожирение, сочетающееся с артериальной гипертензией. Синдром обусловлен постоянно высоким уровнем в крови гидрокортизона в результате гиперфункции коры надпочечников.

Этиология. У детей раннего возраста синдром Кушинга чаще всего связан с функционирующей опухолью коры надпочечника, обычно злокачественной карциномой, однако иногда это может быть доброкачественная аденома. Более половины случаев опухоли коры надпочечника приходится на детей до 3 лет, а 85% — на детей моложе 7 лет. У больных с такими опухолями часто развивается не просто синдром Кушинга, а смешанная форма гиперкортицизма в результате избыточной продукции и других стероидов — андрогенов, эстрогенов и альдостерона.

В качестве причины синдрома Кушинга у детей раннего возраста теперь все чаще называют первичную пигментную узелковую гиперплазию коры надпочечников. К ее характерным признакам относятся пигментированные (черного, коричневого, темно-зеленого, красного цвета) узелки. Некоторые случаи представляются доминантно наследуемыми, в других заболевают дети в одной семье. Иногда заболевание сочетается с миксомами сердца или кожи, опухолями яичек, гипофиза и молочных желез.

В возрасте старше 7 лет первое место по частоте среди причин синдрома Кушинга занимает двусторонняя гиперплазия надпочечников (болезнь Иценко—Кушинга). Когда Кушинг описал это заболевание в 1932 г., он связал его с базофильной аденомой гипофиза, однако на компьютерной томографии у детей такие опухоли подтверждаются только в 20%. В то же время у большинства больных находят скрытые аденомы гипофиза (микроаденомы), резекция которых приводит к реверсии гиперкортицизма. У некоторых детей опухоли гипофиза проявляются после адреналэктомии (синдром Нельсона); такие опухоли состоят главным образом из хромоаффинных клеток и, помимо АКТГ, продуцируют большое количество β -липотропина и β -эндорфина. Имеется только два сообщения об опухолях, секретирующих АКТГ у детей с болезнью Кушинга.

Двусторонняя гиперплазия надпочечников также может приводить к эктопической продукции АКТГ. У взрослых среди причин синдрома Кушинга называют самые различные опухоли, в частности тимому и бронхогенный рак. Синдром Кушинга описан у 2-летнего мальчика с опухолью островковых клеток поджелудочной железы, у нескольких детей с нейробластомами или ганглионейробластомами; у мальчика 7 лет с гемангиоперицитомой, растущей из намета мозжечка, и у 2 детей с опухолями Вильмса.

Длительное экзогенное введение кортикотропина, гидрокортизона или его аналогов приводит к развитию такого же комплекса клинических признаков, какой характеризует спонтанное нарушение, поэтому его часто называют кушингоидным синдромом.

Клинические проявления. Первые симптомы могут появиться уже в период новорожденности, а в возрасте до 1 года описаны по крайней мере 35 больных. Среди больных раннего возраста девочек в 3 раза больше, чем мальчиков, и причиной заболевания обычно являются опухоли коры надпочечников — карцинома, аденома, узелковая гиперплазия. У маленьких детей болезнь проявляется в более тяжелой форме и клинические признаки выражены резче, чем у старших. Лицо крупное, щеки выпирающие и пылающие (луноподобное лицо), подбородок двойной, отложение жира над VII шейным позвонком («буйволиный горб»), нередко общее ожирение. Из-за избыточной продукции опухолью андрогенов часто появляются признаки патологической маскулинизации в виде гипертрихоза на лице и туловище, оволосения лобка, угрей, огрубения голоса и увеличения клитора (у девочек). Рост нарушен, длина тела ниже 3-го процентиля, однако при выраженной вирилизации процесс роста может быть нормальным или даже ускоренным. Характерна артериальная гипертензия и как следствие возможна сердечная недостаточность. Повышенная восприимчивость к инфекциям в ряде случаев приводит к сепсису с летальным исходом.

Дети с синдромом Кушинга, несмотря на здоровый вид, обычно очень слабые. Иногда синдром Кушинга сочетается с гемигипертрофией и другими врожденными пороками развития.

У детей старшего возраста синдром Кушинга чаще всего обусловлен двусторонней гиперплазией надпочечников, а среди больных — мальчиков и девочек поровну. Помимо ожирения, нередко первым проявлением болезни бывает низкорослость. Постепенно развивающееся ожирение и замедление или прекращение роста вначале могут не сопровождаться никакими другими симптомами. В числе других возможных проявлений — красные стрии на бедрах и животе. Вступление в пубертатный период задерживается, у девочек после начала менструации иногда наступает аменорея. Больные обычно жалуются на слабость, головные боли, резко снижается их школьная успеваемость. Постоянным симптомом является артериальная гипертензия. И у маленьких, и у старших детей находили камни в почках.

Лабораторные данные. Часто отмечают полицитемию, лимфопению и эозинопению. Кривая толерантности к глюкозе может быть диабетической, несмотря на повышенный уровень инсулина в крови. Концентрация электролитов в сыворотке крови чаще нормальная, но иногда снижено содержание калия.

Уровни кортизола в крови обычно повышены, но подвержены широким колебаниям ото дня ко дню, так что для подтверждения диагноза иногда приходится повторять обследование. У большинства больных с синдромом Кушинга нарушен нормальный суточный ритм колебания уровня кортизола в плазме крови, но наиболее показательны концентрации в 8 и 20 ч.; исключение составляют дети моложе 3 лет, у которых циркадный ритм еще не установился. Иногда в моче повышено содержание 17-гидроксикортикостероидов (>5 мг/м² в сутки), 17-кетостероиды мочи могут нарастать, особенно при вирилизации; очень высокая концентрация этих метаболитов в моче обычно указывает на карциному надпочечника. Содержание ДЭАС и ДЭА при болезни Кушинга не меняется.

Для постановки нозологического диагноза и дифференциации гиперплазии от опухоли нередко приходится прибегать к специальным методам исследования. Иногда необходимы повторные обследования, особенно ребенка с гиперплазией надпочечников и слабо выраженными клиническими симптомами. Информативна проба с дексаметазоном. Введение дексаметазона по 20 мкг/кг в сутки каждые 6 ч в течение 2 дней подавляет экскрецию кортикостероидов с мочой у здоровых людей до менее 1,5 мг/м² в сутки, но этого не наблюдается у больных с синдромом Кушинга. Ту же пробу, но с большей дозой дексаметазона (80 мкг/кг в сутки) используют для дифференцировки двусторонней гиперплазии надпочечников (подавление экскреции) от опухоли коры (отсутствие подавления). Надежность пробы с дексаметазоном повышается, если определять экскре-

цию свободного кортизола, а не 17-оксикортикостероидов. Кортиколиберин полезен также для дифференциальной диагностики синдрома и болезни Кушинга. Больные с аденомами гипофиза (болезнь Кушинга) реагируют на введение кортиколиберина нормальными или возрастающими концентрациями АКТГ и кортизола. Другие формы синдрома такого ответа не дают. В настоящее время кортиколиберин используется для исследовательских работ и трудно доступен.

Созревание скелета обычно замедлено, но может быть и нормальным; у детей с признаками вирилизации костный возраст как правило опережает хронологический. Нередко отмечают остеопороз, наиболее выраженный на рентгенограммах позвоночника. Возможны патологические переломы. Показана томография турецкого седла, хотя чаще всего оно не изменено. Иногда секреция гормона роста не изменяется в ответ на гипогликемию, но реакция нормализуется при коррекции гиперкортизолемии. На рентгенограммах конечностей в ряде случаев отчетливо видно уменьшение массы мышц и повышенное отложение жировой ткани. Тени вилочковой железы, как правило, нет, поскольку она инволюционирует вследствие избытка кортизола. В ряде случаев опухоли надпочечников содержат кальцификаты и смещают почку на пораженной стороне. Диагностике и локализации опухолей помогает компьютерная томография и ультразвуковое исследование.

Дифференциальный диагноз. Если у ребенка ожирение, особенно со стриями и артериальной гипертензией, часто возникает подозрение на синдром Кушинга. Дифференциальный диагноз осложняется тем, что повышенная концентрация кортикостероидов в моче часто обусловлена ожирением как таковым. Дети с простым ожирением обычно высокие, тогда как больные с синдромом Кушинга низкорослы и медленно растут. При неосложненном ожирении концентрация кортикостероидов в моче снижается после приема маленьких доз дексаметазона.

Лечение. В случае доброкачественной аденомы коры надпочечника показана односторонняя адреналэктомия. Такие аденомы иногда бывают двусторонними, тогда предпочтительнее субтотальная адреналэктомия. В том и другом случае удаление опухоли дает отличные результаты. В то же время карциномы коры надпочечников часто метастазируют, особенно в печень и в легкие, поэтому прогноз может быть неблагоприятным, несмотря на удаление первичной опухоли. Изредка в связи с двусторонними опухолями приходится прибегать к тотальной адреналэктомии. Нередко на основании гистологических данных не удается дифференцировать доброкачественную опухоль от злокачественной.

По поводу лечения двусторонней гиперплазии надпочечников (болезнь Иценко—Кушинга) все еще нет единого мнения. Раньше рекомендовали тотальную адреналэктомию, но в настоящее время все более склоняются к воздействию на гипофиз.

Облучение гипофиза у детей индуцирует ремиссию и ему отводят роль начального лечения. Следствием облучения может стать гипопитуитаризм и изменения поведения. Наиболее перспективной представляется микрохирургическая операция на гипофизе с доступом через основную кость. Произведенная опытным нейрохирургом такая операция (селективная аденомэктомия) обуславливает большую частоту ремиссий, малое число осложнений и может быть выполнена даже у больных, у которых не удалось подтвердить аденому.

Ципрогептадин (центральнодействующий антагонист серотонина) может блокировать высвобождение АКТГ и поэтому использовался для лечения болезни Кушинга у взрослых. Ремиссии обычно сохранялись только во время приема препарата, однако у одного ребенка ремиссия продолжалась в течение 3 лет после окончания приема препарата. Нужны дальнейшие наблюдения.

У отдельных больных после адrenaлэктомии расширяется турецкое седло и появляется хромафобная аденома гипофиза, несмотря на адекватную заместительную терапию кортизолом. После адrenaлэктомии возможна слабая гиперпигментация, которая не имеет клинического значения; в то же время интенсивный меланоз — как правило предвестник опухоли гипофиза (синдром Нельсона). Чтобы предотвратить возможные последствия слишком резкого устранения эндогенного кортизола, рекомендуют до и после операции вводить большие дозы гидрокортизона.

Больные, подвергаемые адrenaлэктомии, нуждаются в адекватной заместительной терапии кортикостероидом до и после операции. Продукция опухолью кортикостероидов обычно приводит к атрофии нормальной адrenaловой ткани, так что чаще всего необходимо заместительное лечение и кортизолом, и кортикотропином. За больными с гиперплазией надпочечников после операции необходимо тщательно наблюдать в связи с возможностью развития у них опухоли гипофиза. Показаны периодическая оценка объема турецкого седла и исследование зрения. К числу возможных послеоперационных осложнений принадлежат сепсис, панкреатит, тромбоз, плохое заживление раны и внезапный коллапс, особенно частый у маленьких детей с синдромом Кушинга. В дальнейшем нередко отмечают компенсирующий ускоренный рост, но в конечном итоге больные обычно низкорослы.

Избыточная секреция минералокортикоидов

Основной минералокортикоид надпочечников — альдостерон. Его повышенная секреция может быть обусловлена первичным поражением надпочечников (первичный гиперальдостеронизм) или факторами, активирующими ренин-ангиотензиновую систему (вторичный гиперальдостеронизм). Для первичного гипер-

альдостеронизма в отличие от вторичного характерны артериальная гипертензия или гипокалиемия.

Предшественник альдостерона — дезоксикортикостерон — тоже задерживает натрий в организме, но примерно в 30 раз менее эффективно, чем альдостерон. Дезоксикортикостерон продуцируется в избытке при двух разных нарушениях стероидогенеза в надпочечниках: один состоит в дефекте 11-гидроксиокисления, который приводит также к избыточному продуцированию андрогенов и клинически проявляется гипертонической формой адрено-генитального синдрома (см. выше); другой — дефект 17-гидроксилирования, приводящий к гипогонадизму (у лиц женского пола) и псевдогермафродитизму у лиц мужского пола, поскольку препятствует синтезу не только надпочечниковых стероидов, но также андрогенов, эстрогенов и кортизола.

Этиология. Первичный гиперальдостеронизм в детском возрасте бывает редко. Возраст 10 описанных детей с аденомами, секретирующими альдостерон, — от 3,5 до 18 лет; 9 описанных больных — девочки, 1 — мальчик. В остальных случаях гиперальдостеронизм у детей связан с двусторонней гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников. Причина заболевания не установлена. Недавно из сыворотки взрослых больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом был выделен в больших количествах альдостеронстимулирующий фактор. Не ясно, какую роль он играет в этиологии болезни. Часть больных с двусторонней гиперплазией хорошо реагирует на лечение глюкокортикоидами (гиперальдостеронизм, подавляемый глюкокортикоидами). Этот вариант особенно характерен для детей. Описаны 5 родословных, в которых подавляемый глюкокортикоидами гиперальдостеронизм наследовался по аутосомно-доминантному типу. Диагноз гиперальдостеронизма у пробанда диктует необходимость обследования его родственников, так как артериальная гипертензия, обусловленная гиперальдостеронизмом, легко поддается лечению.

Клинические проявления. Некоторые дети не предъявляют никаких жалоб, и диагноз гиперальдостеронизма ставят после случайного обнаружения умеренной артериальной гипертензии. У других больных резкое повышение артериального давления (до 240/150 мм рт. ст.) сопровождается головными болями, головокружением и нарушением зрения. Хроническая гипокалиемия может привести к канальцевой нефропатии (нефроз со светлыми клетками), полиурии, никтурии, энурезу и полидипсии. Отмечают также мышечную слабость и дискомфорт, тетанию, периодические параличи, утомляемость и медленный рост.

Лабораторные данные. Гиперальдостеронизм характеризуется артериальной гипертензией, гипокалиемией и снижением активности плазменного ренина. В сыворотке крови повышены концентрация натрия, парциальное давление двуокиси углерода и рН, а уровни хлора и магния снижены. Концентрация кальция нормальная даже у детей с тетанией. Реакция мочи нейтраль-

ная или щелочная. Уровень альдостерона в плазме крови высокий, а ренина — постоянно низкий.

Дифференциальный диагноз. Поставив диагноз первичного гиперальдостеронизма, необходимо установить его этиологию. Прежде чем приступить к инвазивным методам обследования, всем детям следует провести пробное лечение дексаметазоном. У больных с подавляемым глюкокортикоидами гиперальдостеронизмом ежедневное введение препарата в дозе 0,25 мг каждые 6 ч приводит к заметному снижению концентрации альдостерона и нормализации артериального давления. Если больной не реагирует на дексаметазон, показана компьютерная томография, которая иногда дает возможность обнаружить аденому надпочечника, однако опухоли нередко очень маленькие, а опыт их диагностики пока невелик. Поэтому при отсутствии видимых изменений на компьютерной томограмме следует прибегнуть к катетеризации надпочечниковых вен. В случае аденомы концентрация альдостерона повышена только в одной из них, при двусторонней гиперплазии — в обеих. Если катетеризация вен оказалась безуспешной, приходится идти на диагностическую лапаротомию.

При многих заболеваниях гиперальдостеронизм является нормальной гомеостатической реакцией. В случае такого вторичного гиперальдостеронизма повышена или повышается в ответ на бессолевую диету активность сывороточного ренина, тогда как при первичном гиперальдостеронизме ренин-ангиотензиновая система подавлена. Гиперсекреция альдостерона характерна для отечных больных с уменьшенным объемом циркулирующей жидкости, например для больных с нефротическим синдромом, застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени. Секреция альдостерона также повышается, когда из-за нарушения почечного кровотока усиливается секреция ренина, например при стенозе почечной артерии. Иногда ренин секретируют опухоль Вильмса или опухоли из юкстагломерулярных клеток; такие опухоли тоже могут послужить причиной вторичного гиперальдостеронизма.

При псевдогиперальдостеронизме повышение уровня альдостерона связано с дефектом рецепторов минералокортикоидов, который приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы.

Гипокалиемический алкалоз, гипохлоремия и гиперальдостеронизм характерны также для синдрома Бартера. Однако у таких больных артериальное давление нормальное, а секреция ренина повышена. Первой жалобой обычно служит медленный рост. При исследовании почечного биоптата отмечают гиперплазию юкстагломерулярного аппарата. В моче больных обнаружен простагландин $F_{1\alpha}$, действием которого предположительно и опосредована гиперренинемия. Под влиянием препаратов, тормозящих синтез простагландинов, например индометацина, нормализуются уровни альдостерона, ренина и про-

стагландинов, но гипокалиемия полностью не исчезает. Недостаточность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы характеризуется низким уровнем альдостерона и ренина с гипокалиемией и артериальной гипертензией (низкорениновая гипертензия). Начало относится к первым годам жизни и проявляется полиурией, полидипсией, похуданием, выраженной гипертензией и гипокалиемией. Выявлен дефект превращения кортизола в кортизон, приводящий к увеличению соотношения тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона в моче. Не ясно отношение этого дефекта к симптоматике болезни: предполагается участие неидентифицированного минералокортикоида или одного из известных стероидов с минералокортикоидной активностью. Заболевание встречается у детей одной семьи и можно думать о его наследственной основе. Для лечения применяются спиронолактон и триамтерен.

Лечение. Гиперальдостеронизм, подавляемый глюкокортикоидами, лечат ежедневным введением дексаметазона. При двусторонней гиперплазии надпочечников, не реагирующей на такое лечение, показана двусторонняя адреналэктомия, дающая отличные результаты; в дальнейшем, однако, такие больные должны постоянно находиться на заместительной терапии. Удаление секретирующей альдостерон аденомы приводит к полному излечению.

При вторичном гиперальдостеронизме лечение должно быть направлено на основное заболевание.

Феминизирующие опухоли надпочечников

Описаны 9 мальчиков с опухолями коры надпочечников, секретировавшими большое количество эстрогенов, что приводило к гетеросексуальному преждевременному половому развитию. Первым симптомом была гинекомастия, развивающаяся в возрасте от 6 мес до 7 лет. Ребенок мог расти и во всех других отношениях развиваться нормально, но иногда одновременно появлялись признаки вирилизации в виде угрей, мутации голоса, увеличения полового члена и ускоренного окостенения скелета. Яички не увеличивались. При отсутствии лечения у взрослых обычно отмечали артериальную гипертензию, однако у детей ее не было. В плазме крови и моче резко повышено содержание эстрогенов и иногда с мочой экскретируется большое количество 17-кетостероидов. Такие опухоли представляют собой карциному или доброкачественную аденому; рентгенологически в них могут быть видны кальцификаты. После удаления опухоли гинекомастия исчезает и уровни гормонов нормализуются.

Описаны 12 случаев развития секретирующих эстрогены опухолей коры надпочечников у девочек в возрасте от 6 мес до 10 лет. У большинства больных опухоль была аденомой и иногда, помимо эстрогенов, секретировала андрогены (что приво-

дило к вирилизации) и/или минералокортикоиды (что проявлялось артериальной гипертензией). Кроме высокого уровня эстрогенов в плазме крови и в моче, обычно в моче содержалось большое количество 17-кетостероидов, а в плазме — Δ^5 -стероидов надпочечников. Концентрация гонадотропинов в плазме была снижена. Введение гонадолиберина не дает положительной реакции.

Опухоль можно локализовать с помощью внутривенной пиелографии, ультразвуковой эхографии и/или компьютерной томографии, а введение контрастного вещества в нижнюю полую вену позволяет обнаружить сосудистую инвазию и идентифицировать карциному.

Избыточная секреция катехоламинов

Феохромоцитома

Опухоль, секретирующая катехоламины, — феохромоцитома — растет из хромоаффинных клеток. Чаще всего ее источником служит мозговое вещество надпочечника, однако опухоль может развиваться в любом месте вдоль абдоминальной симпатической цепочки; особенно характерная локализация — уровень нижней брыжеечной артерии или ее бифуркации. Известны также случаи локализации хромоцитомы в периадренальной области, в стенке мочевого пузыря или мочеиспускательного канала, в грудной полости и в области шеи. Менее чем в 5% случаев опухоль развивается в детском возрасте. По размеру опухоли варьибельны — от 1 до 10 см в диаметре; они чаще локализуются справа. У 20% больных детей опухоли были двусторонними, у 30% — локализовались и в надпочечнике, и за его пределами или только экстраадrenalно.

Нередко феохромоцитома наследуется как аутосомно-доминантный признак. В семейных случаях возраст постановки диагноза колеблется от первого до пятого десятилетия жизни; более чем у половины больных опухоли множественные.

Феохромоцитома часто ассоциируется с другими синдромами и опухолями. Примерно 5% больных с феохромоцитомой страдают нейрофиброматозом. И спорадический, и семейный варианты феохромоцитомы описаны у больных с болезнью Гиппеля—Линдау. Известны родословные, в которых у некоторых больных помимо феохромоцитомы находили бессимптомную аденому островковых клеток поджелудочной железы, а в ряде случаев сама феохромоцитома не проявлялась клинически, несмотря на повышенную концентрацию катехоламинов в моче.

Феохромоцитома может сочетаться с медуллярным раком щитовидной железы; такое сочетание называют синдромом Сиппла. У некоторых больных с этими опухолями поражены также паращитовидные железы (множественный эндо-

кринный аденоматоз II типа), у других отмечают нейромы на слизистых оболочках (множественный эндокринный аденоматоз IIб, или III, типа). Нейромы появляются в раннем возрасте сначала на языке и губах; поражаются также слизистые оболочки десен, щек и конъюнктив. Одним из основных компонентов этого синдрома часто бывает ганглионейроматоз пищеварительного тракта, приводящий к запорам или диарее, которые предшествуют всем другим проявлениям.

Перечисленные синдромы наследуются по аутосомно-доминантному типу с крайне вариабельной экспрессивностью.

Клинические проявления обусловлены секрецией большого количества адреналина и норадреналина и клиническая картина варьирует в зависимости от вариаций секреции этих веществ. У всех больных рано или поздно развивается артериальная гипертензия, обычно стойкая, но нередко пароксизмальная. Пароксизмы особенно подозрительны в отношении феохромоцитомы. Редкие вначале приступы пароксизмальной гипертензии затем учащаются и в конце концов превращаются в стойкую гипертонию. Между гипертоническими кризами может не быть никаких симптомов. Во время приступа больной жалуется на головную боль и сильное сердцебиение; повышение артериального давления сопровождается побледнением кожи, рвотой и потливостью. Возможны судороги и другие признаки гипертензионной энцефалопатии. В тяжелых случаях появляются прекардиальные боли, иррадирующие в руки, развивается отек легких, расширяются границы сердца и увеличивается печень. Ребенок много и с аппетитом ест, но из-за повышенного метаболизма не поправляется, и даже возможна тяжелая кахексия. Иногда настолько выражены полиурия и полидипсия, что заставляют заподозрить несахарный диабет. Некоторые больные резко отстают в росте от своих сверстников. Систолическое артериальное давление достигает 180—260, а диастолическое 120—210 мм рт. ст., сердце расширено. Офтальмоскопически обнаруживают отек диска зрительного нерва, кровоизлияния, экссудат и сужение артерий.

Лабораторные данные. Моча содержит белок, небольшое количество цилиндров и иногда глюкозу. Макрогематурия указывает на локализацию опухоли в стенке мочевого пузыря. Иногда отмечают полицитемию.

Самый прямой и специфический показатель — повышенный базальный уровень катехоламинов в плазме крови и их избыточная экскреция с мочой. Феохромоцитомы продуцируют и норадреналин, и адреналин, однако источниками норадреналина в плазме служат и надпочечники, и адренергические нервные окончания, тогда как адреналин секретируется главным образом надпочечниками. У детей с феохромоцитомами преобладает норадреналин, а общая суточная экскреция катехоламинов с мочой обычно превышает 300 мкг, причем концентрация кате-

холаминов в моче прямо отражает их концентрацию в опухоли. Кроме того, с мочой экскретируется большое количество ванилинминдальной кислоты (3-метокси-4-оксиминдальная кислота) — основного метаболита адреналина и норадреналина, — а также метакефрипа (см. рис. 16-11). Вместо исследования мочи можно определять (радиоферментным методом) содержание катехоламинов в плазме крови в покое, в положении лежа на спине. Экскреция метаболитов катехоламинов повышена и у больных с нейробластомой, и у детей с феохромоцитомой, но у последних обычно в большей степени. Суточная экскреция перечисленных соединений у детей увеличивается с возрастом: пища, содержащая ванилин, может привести к кратковременному повышению концентрации ванилинминдальной кислоты.

Вследствие уменьшения кровотока в корковом слое почек возможно вторичное увеличение концентрации репина в плазме крови.

Дифференциальный диагноз. В качестве альтернативы рассмотрению подлежат всевозможные другие причины артериальной гипертензии у детей, такие как патология почек и почечных сосудов, коарктация аорты, акродиния, отравление таллием, гипертиреоз, синдром Кушинга, недостаточность 11 β - и 17-гидроксилазы, первичный альдостеронизм, опухоли коры надпочечников и эссенциальная гипертензия. Сдавнение мочеточника или почечной артерии феохромоцитомой может привести к нарушению функции почки. Пароксизмальная гипертензия бывает при семейной дизавтономии, при которой, однако, экскреция с мочой ванилинминдальной кислоты низкая, поскольку нарушен не синтез катехоламинов, а их секреция. Круг возможной дифференциальной диагностики включает также заболевания мозга, несхарный диабет, сахарный диабет, гипертиреоз. Гипертензия у детей с нейрофиброматозом может быть обусловлена как поражением почечных сосудов, так и одновременно появившейся феохромоцитомой.

Катехоламины нередко продуцируются нейробластами, ганглионейробластами и ганглионейромами. Секретирующие нейрогенные опухоли часто вызывают артериальную гипертензию, избыточную потливость, приливы, бледность, сыпь, полиурию и полидипсию. Такие опухоли, особенно ганглионейромы, могут сопровождаться диареей, иногда настолько упорной, что ее распознают как «целиакический синдром».

Ведение больных. С появлением метода компьютерной томографии для локализации опухоли лишь изредка приходится прибегать к катетеризации вен и определению концентрации катехоламинов в крови, взятой на разных уровнях. Обнадеживающие результаты в отношении локализации феохромоцитомы получены с помощью нового радиофармацевтического препарата ¹³¹мета-йодбензилгуанидина. Учитывая тот факт, что феохромоцитомы часто бывают множественными, особенно в детском возрасте, наилучшие шансы на обнаружение всех опухолей дает

тщательное трансбdomнальное обследование излюбленных мест их локализации. Удаление опухоли (или опухолей) приводит к излечению. Гистологически феохромоцитомы выглядят злокачественными, однако лишь в отдельных случаях их злокачественность безусловно доказана метастазированием в лимфатические узлы гормонально активных хромоаффинных клеток. Операция в определенной мере опасна из-за возможности очень резкого повышения артериального давления в связи с массивным выбросом гормона во время хирургических манипуляций. Опасность представляет также шок в результате внезапного резкого падения артериального давления во время или в первые двое суток после операции. Этих осложнений можно избежать, начав вводить перед операцией α - и β -адренергические блокаторы, постоянно контролируя давление во время операции и тщательно наблюдая за больным в послеоперационном периоде. Уровень экскреции катехоламинов с мочой после операции служит показателем радикальности удаления опухоли. После операции больной нуждается в длительном наблюдении в связи с возможностью появления функционирующих опухолей в других местах, спустя многие годы. При обследовании родственников больного иногда обнаруживают других больных с опухолями, о которых они не подозревали. В одной семье пораженными оказались 10 человек, причем артериальное давление и экскреция катехоламинов были самыми высокими у детей, тогда как у пораженных взрослых артериальное давление не повышалось, и только моча содержала умеренно повышенные концентрации катехоламинов и ванилинминдальной кислоты.

Другие невральные опухоли, секретирующие катехоламины

Продукция большого количества катехоламинов свойственна не только феохромоцитомам, но и другим нейрогенным опухолям — нейробластомам, ганглионейробластомам, реже ганглионейромам. Следовательно, многие из системных проявлений, характерных для феохромоцитом, возможны у больных с другими опухолями неврального происхождения. Чаще всего отмечают артериальную гипертензию, потливость, приливы, бледность кожных покровов, сыпь, полиурию и полидипсию. Наряду с перечисленными симптомами или как единственное проявление может быть хроническая диарея. Ею страдают примерно 8% больных с этими опухолями, тогда как при феохромоцитоме диарея бывает редко. Диарея обильная, может приводить к недостаточности электролитов и не поддается обычному лечению, но внезапно прекращается с удалением опухоли. С диареей в большей степени ассоциируются ганглионейромы и ганглионейробластомы, но она может быть и при нейробластоме. В опухоли и/или плазме крови в большом количестве присутствует вазоактивный интерстициальный пептид (ВИП), который является мощным стимулятором секреции.

воды и электролитов, а также стимулирует продукцию аденилатциклазы в слизистой оболочке тонкого кишечника.

У детей с невральными опухолями обнаруживали доброкачественную гиперплазию коры надпочечников, проявляющуюся синдромом Кушинга; возможно, в таких случаях опухоли продуцировали гормон, подобный АКТГ, однако прямых подтверждений тому не получено. Описана девочка, у которой в возрасте 18 мес были обнаружены ганглионейробластома и аденомы коры в обоих надпочечниках.

Многие больные с нейрогенными опухолями экскретируют большое количество дофа, дофамина, норадреналина, норметанефрина, гомованилиновой кислоты и ванилинминдальной кислоты (ВМК). Больные с феохромоцитомами обычно секретируют только адреналин, норадреналин, их метоксиналоги и ВМК. Повышенная экскреция гомованилиновой кислоты, как правило, указывает на злокачественную феохромоцитому или другую злокачественную невральную опухоль, но бывает и при доброкачественной феохромоцитоме. Дифференцировать между собой нейробластому, ганглионейробластому и доброкачественную ганглионейрому по биохимическим показателям невозможно. Если до лечения у ребенка была повышена экскреция ВМК, то многократная оценка ее экскреции после операции, а также экскреции катехоламинов, особенно норадреналина и дофамина, помогает диагностировать рецидивы и служит хорошим контролем за эффективностью лечения. Радикальное удаление опухоли сопровождается нормализацией экскреции этих веществ.

Качественная проба на присутствие в моче ВМК может служить скринирующим тестом при диагностике нейробластом. Массовое скринирующее исследование, проведенное в Японии среди детей 6-месячного возраста, позволило выявить одного ребенка с нейробластомой из 17 621 обследованного.

Кальцификат в надпочечнике

Надпочечники могут подвергнуться кальцификации в силу самых разных причин, иногда серьезных, но не обязательно имеющих клиническое значение. Нередко кальцификаты в надпочечниках у детей находятся случайно при рентгенографии живота. В анамнезе таких детей можно найти указание на аноксию или травму в родах. По-видимому, чаще всего кальцификация надпочечников связана с кровоизлияниями в них во время или вскоре после родов. В подобных случаях желательно оценить функциональный резерв коры надпочечников, но, как правило, функция окажется ненарушенной.

Кальцификаты могут быть обусловлены нейробластомами, ганглионейромами, карциномами коры надпочечников, феохромоцитомами и кистами, особенно если произошло кровоизлияние в опухоль. В подобных случаях кальцификат обычно односторонний.

Из инфекций причиной кальцификации надпочечников чаще всего служит туберкулез; у таких больных поражение желез клинически проявляется аддисоновой болезнью. В отличие от них кальцификаты в надпочечниках детей, переживших синдром Уотерхауза—Фридериксена, обычно бессимптомны.

Обширная двусторонняя кальцификация надпочечников характерна для редко встречающегося нарушения обмена липидов, а именно недостаточности кислой липазы, или синдрома Вольмана. Другие клинические проявления этого синдрома — гепатоспленомегалия, желудочно-кишечные нарушения и гипотрофия; болезнь быстро прогрессирует и обычно приводит к летальному исходу в течение 3—4 мес. В пораженных тканях накапливаются липиды — эфиры холестерина и триглицериды.

Список литературы

Общие вопросы

- Kaplan S. A. Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders, 1982.
Wilson J. D., Foster D. W. (eds.) Williams Textbook of Endocrinology. — 7th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1985.

Дисфункция коры надпочечников

- Armanini D., Kuhnle U., Strasser T. et al. Aldosterone-receptor deficiency in pseudohypoaldosteronism. — N. Engl. J. Med., 1985, 313, 1178.
Arulananthan K., Dwyer J. M., Genel M. Evidence for defective immunoregulation in the syndrome of familial candidiasis endocrinopathy. — N. Engl. J. Med., 1979, 300, 165.
Bartley J. A., Miller D. K., Hayford J. T. et al. Concordance of X-linked glycerol kinase deficiency with X-linked congenital adrenal hypoplasia. — Lancet, 1982, 2, 733.
Blizzard R. M., Kyle M. Studies of the adrenal antigens and antibodies in Addison's disease. — J. Clin. Invest., 1963, 42, 1653.
Carey D. E. Isolated ACTH deficiency in childhood: Lack of response to corticotropin-releasing hormone alone and in combination with arginine vasopressin. — J. Pediatr., 1985, 107, 925.
Carney J. A., Hruska L. S., Beauchamp G. D. et al. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. — Mayo Clinic Proc., 1986, 61, 165.
Chitayat D., Spierer Z., Ayalon D. et al. Pseudohypoaldosteronism in a female infant and his family: Diversity of clinical expression and mode of inheritance. — Acta Paediatr. Scand., 1985, 74, 619.
Hay I. D. Pubertal failure in congenital adrenocortical hypoplasia. — Lancet, 1977, 2, 1035.
Hintz R. L., Menking M., Sotos J. F. Familial holoprosencephaly with endocrine dysgenesis. — J. Pediatr., 1968, 72, 81.
Kaplowitz P. B., Carpenter R., Newsome N. H. et al. Cushing syndrome resulting from primary pigmented nodular adrenocortical hyperplasia. — Am. J. Dis. Child, 1986, 140, 1072.
Kelch R. P., Kaplan S. L., Bigliery E. G. et al. Hereditary adrenocortical unresponsiveness to adrenocorticotrophic hormone. — J. Pediatr., 1972, 81, 726.
Kirkland R. T., Kirkland J. L., Johnson C. M. et al. Congenital lipoid adrenal hyperplasia in an eight-year-old phenotypic female. — J. Clin. Endocrinol. Metab., 1973, 36, 488.

- Kreines K., DeVaux W. D.* Neonatal adrenal insufficiency associated with maternal Cushing syndrome. — *Pediatrics*, 1971, 47, 516.
- Kruse K., Sippell W. G., Schnakenburg K. V.* Hypogonadism in congenital adrenal hypoplasia: Evidence for a hypothalamic origin. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58, 12.
- Migeon C. J., Kenny F. M., Hung W.* et al. Study of adrenal function in children with meningitis. — *Pediatrics*, 1967, 40, 163.
- Mittelstaedt C. A., Volberg F. M., Merten D. F.* et al. Sonographic diagnosis of neonatal adrenal hemorrhage. — *Radiology*, 1979, 131, 453.
- Moser H. W., Moser A. B., Powers J. M.* et al. The prenatal diagnosis of adrenoleukodystrophy. Demonstration of increased hexacosanic acid levels in cultured amniocytes and fetal gland. — *Pediatr. Res.*, 1982, 16, 171.
- Moser H. W., Moser A. E., Singh J.* et al. Adrenoleukodystrophy: Survey of 303 cases: Biochemistry, diagnosis, and therapy. — *Ann. Neurol.*, 1984, 16, 628.
- Moshang T., Rosenfield R. L., Bongiovanni A. M.* et al. Familial glucocorticoid insufficiency. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 821.
- Rosler A.* The natural history of salt-wasting disorders of adrenal and renal origin. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 689.
- Savage M. O., Jefferson I. G., Dillon M. J.* et al. Pseudohypoaldosteronism: Severe salt wasting in infancy caused by generalized mineralocorticoid unresponsiveness. — *J. Pediatr.*, 1982, 101, 239.
- Sperling M. A., Wolfsen A. R., Fisher D. A.* Congenital adrenal hypoplasia: An isolated defect of organogenesis. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 444.
- Ulich S., Eberlein W. R., Bliffeld A. R.* et al. Evidence for an aldosterone biosynthetic defect in congenital adrenal hyperplasia. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51, 1346.
- Veldhuis J. D., Kulin H. E., Santen R. J.* et al. Inborn error in the terminal steps of aldosterone biosynthesis. Corticosterone methyl oxidase Type II deficiency in a North American pedigree. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 117.
- Veldhuis J. D., Kulin H. E., Wilson T. E.* et al. Detection of isolated aldosterone deficiency in the neonate. — *J. Pediatr.*, 1983, 102, 83.

Гиперфункция коры надпочечников

- Aronin N., Krieger D. T.* Sustained remission of Nelson's syndrome after stopping cyproheptadine treatment. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 453.
- Bergstrand C. G., Nilsson K. O.* Treatment of Cushing's disease in children. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1982, 71, 1.
- Bryer-Ash M., Wilson D. M., Tune B. M.* et al. Hypertension caused by an aldosterone-secreting adenoma. Occurrence in a 7-year-old child. — *Am. J. Dis. Child.*, 1984, 138, 673.
- Burr I. M., Sullivan J., Graham T.* et al. A testosterone-secreting tumour of the adrenal producing virilization in a female infant. — *Lancet*, 1973, 2, 643.
- Cara J. F., Moshang T. Jr., Bongiovanni A. M.* et al. Elevated 17-hydroxyprogesterone and testosterone in a newborn with 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 618.
- Carey R. M., Sen S., Dolan L. M.* et al. Idiopathic hyperaldosteronism. A possible role for aldosterone-stimulating factor. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 313, 94.
- Chrousos G. P., Schuermeyer T. H., Doppman J.* et al. Clinical application's of corticotropin-releasing factor. — *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, 344.
- Comite F., Schiebinger R. J., Alertson B. D.* et al. Isosexual precocious pseudopuberty secondary to a feminizing adrenal tumor. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58, 435.
- Couch R. M., Small P. J., Dean H. J.* et al. Prolonged remission of Cushing disease with cyproheptadine. — *J. Pediatr.*, 1984, 104, 906.
- Dahms W. T., Gray G., Vrana M.* et al. Adrenocortical adenoma and ganglioneuroblastoma in a child. — *Am. J. Dis. Child.*, 1973, 125, 608.
- D'Armiento M., Reda G., Kater C.* et al. 17 α -hydroxylase deficiency: Mineralocorticoid hormone profiles in an affected family. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 56, 597.

- David M., Forest M. G. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. — *J. Pediatr.*, 1984, 105, 799.
- Duck S. C. Acceptable linear growth in congenital adrenal hyperplasia. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 93.
- Franco-Saenz R., Antonipillai I., Tan S. Y. et al. Cortisol production by testicular tumors in a patient with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53, 85.
- Fraumeni J. F. Jr., Miller R. W. Adrenocortical neoplasms with hemihypertrophy, brain tumors, and other disorders. — *J. Pediatr.*, 1967, 70, 129.
- Ganguly A., Grim C. E., Bergstein J. et al. Genetic and pathophysiologic studies of a new kindred with glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism manifest in three generations. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53, 1040.
- Grim C. E., McBryde A. C., Glenn J. F. et al. Childhood primary aldosteronism with bilateral adrenocortical hyperplasia. Plasma renin activity as an aid to diagnosis. — *J. Pediatr.*, 1967, 71, 377.
- Gullner H. G., Cerletti C., Bartter F. C. et al. Prostacycline overproduction in Bartter's syndrome. — *Lancet*, 1979, 2, 767.
- Hodgkinson D. J., Telander R. L., Sheps S. G. et al. Extra-adrenal intrathoracic functioning paraganglioma (pheochromocytoma) in childhood. — *Mayo Clin. Proc.*, 1980, 55, 271.
- Holler W., Scholz S., Knorr D. et al. Genetic differences between the salt-wasting simple virilizing and nonclassical types of congenital adrenal hyperplasia. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60, 757.
- Howard C. P., Takahashi H., Hayles A. B. Feminizing adrenal adenoma in a boy. Case report and literature review. — *Mayo Clin. Proc.*, 1977, 52, 354.
- Jennings A. S., Liddle T. W., Orth D. N. Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 957.
- Kershner A. K., Borut D., Kogut M. D. et al. Studies on a phenotypic female with 17- α -hydroxylase deficiency. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 395.
- Kutten F., Couillin P., Girard F. et al. Late onset adrenal hyperplasia in hirsutism. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 224.
- Lee P. D. K., Winter R. J., Green O. C. Virilizing adrenocortical tumors in childhood: Eight cases and a review of the literature. — *Pediatr.*, 1985, 76, 437.
- LeFevre M., Gerard-Marchant R., Gubler J. P. et al. Adrenal cortical carcinoma in children: 42 patients treated from 1958 to 1980 at Villejuif. *Cancer Treat. Res.*, 1983, 17, 265.
- Levy S. R., Val Wynne C. Jr., Lorentz W. B. Jr. Cushing's syndrome in infancy secondary to pituitary adenoma. — *Am. J. Dis. Child.*, 1982, 136, 605.
- McArthur R. G., Bahn R. C., Hayles A. B. Primary adrenocortical nodular dysplasia as a cause of Cushing's syndrome in infants and children. — *Mayo Clin. Proc.*, 1982, 57, 58.
- McArthur R. G., Bloutier M. D., Hayles A. B. et al. Cushing's disease in children. Findings in 13 cases. — *Mayo Clin. Proc.*, 1972, 47, 379.
- McArthur R. G., Hayles A. B., Salassa R. M. Childhood Cushing disease: Results of bilateral adrenalectomy. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 214.
- Modlinger R. S., Nicolis G. L., Krakoff L. R. et al. Some observations on the pathogenesis of Bartter's syndrome. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 1022.
- Mosier H. D. Jr., Smith F. G., Schultz M. A. Failure of catch-up-growth after Cushing's syndrome in childhood. — *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 124, 251.
- New M. I., Lorenzen F., Lerner A. J. et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: Hormonal reference data. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 57, 320.
- Pang S., Levine L. S., Stoner E. et al. Nonsalt-losing congenital adrenal hyperplasia due to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency with normal glomerulosa function. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 56, 808.
- Pang S., Pollack M. S., Loo M. et al. Pitfalls of prenatal diagnosis of 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 61, 89.
- Pescovitz O. H., Comite F., Cassorla F. et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58, 857.

- Pombo M., Alvez F., Varela-Cives R.* et al. Ectopic production of ACTH by Wilms' tumor. — *Hormone Res.*, 1982, 16, 160.
- Raiti S., Grant D. B., Williams D. I.* et al. Cushing's syndrome in childhood: Postoperative management. — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 597.
- Rosler A., Leiberman E., Rosenmann A.* et al. Prenatal diagnosis of 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 49, 546.
- Schackleton C. H. L., Rodriguez J., Arteago E.* et al. Congenital 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency associated with juvenile hypertension: Corticosteroid metabolite profiles of four patients and their families. — *Clin. Endocrinol.*, 1985, 22, 701.
- Solomon J. L., Schoen E. J.* Juvenile Cushing syndrome manifested primarily by growth failure. — *Am. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 200.
- Streetan D. H. P., Faas F. H., Elders M. J.* et al. Hypercortisolism in childhood: Shortcomings of conventional diagnostic criteria. — *Pediatrics*, 1975, 56, 797.
- Sultan C., Descomps B., Garandeau P.* et al. Pubertal gynecomastia due to an estrogen-producing adrenal adenoma. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 744.
- Styne D. M., Grumbach M. M., Kaplan S. L.* et al. Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by transphenoidal microadenomectomy. — *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, 889.
- Styne D. M., Isaac R., Miller W. L.* et al. Endocrine, histological and biochemical studies of adrenocorticotropin-producing islet cell carcinoma of the pancreas in childhood with characterization of proopiomelanocortin. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 57, 723.
- Zachman M., Tassinari D., Prader A.* Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 56, 222.
- Zancan L., Zacchello F., Mantero F.* Indomethacin for Bartte's syndrome. — *Lancet*, 1976, 2, 1334.

Феохромоцитома и другие невральные опухоли

- El Shafie M., Samuel D., Klippel C. H.* et al. Intractable diarrhea in children with VIP-secreting ganglioneuroblastoma. — *J. Pediatr. Surg.*, 1983, 18, 34.
- Gitlow S. E., Bertani L. M., Greenwood S. M.* et al. Benign pheochromocytoma associated with elevated excretion of homovanillic acid. — *J. Pediatr.*, 1972, 81, 1112.
- Kaufman B. H., Telander R. L., VanHeerden J. A.* et al. Pheochromocytoma in the pediatric age group. Current status. — *J. Pediatr. Surg.*, 1983, 18, 879.
- Keiser H. R., Beauen M. A., Doppman J.* et al. Sipple's syndrome: Medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and parathyroid disease. — *Ann. Intern. Med.*, 1973, 78, 561.
- Kogut M. D., Kaplan S. A.* Systemic manifestations of neurogenic tumors. — *J. Pediatr.*, 1962, 60, 697.
- Phillips A. F., McMurty R. J., Taubman J.* Malignant pheochromocytoma in childhood. — *Am. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 1252.
- Sawada T., Hirayama M., Nakata T.* et al. Mass screening for neuroblastoma in infants in Japan. Interim report of a mass screening study group. — *Lancet*, 1984, 2, 271.
- Schimke R. N., Hartman W. H., Prout T. E.* et al. Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. A possible regulatory defect in the differentiation of chromaffin tissue. — *N. Engl. J. Med.*, 1968, 279, 1.
- Sisson J. C., Frager M. S., Valk T. W.* et al. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 12.
- Smith A. A., Dancis J.* Catecholamine release in familial dysautonomia. — *N. Engl. J. Med.*, 1967, 27, 61.
- Stackpole R. H., Melicow M. M., Uson A. C.* Pheochromocytoma in children. Report of 9 cases and review of the first 100 published cases with follow-up studies. — *J. Pediatr.*, 1963, 63, 315.
- Voorhess M. L.* Urinary catecholamine excretion by healthy children. I. Daily ex-

- cretion of dopamine, norepinephrine, epinephrine and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid. — *Pediatrics*, 1967, 39, 252.
- Voorhess M. L. Neuroblastoma-pheochromocytoma: Products and pathogenesis. — *Ann. NY Acad. Sci.*, 1974, 230, 187.
- Wise K. S., Gibson J. A. Von Hippel-Lindau's disease and pheochromocytoma. — *Br. Med.*, 1971, 1, 441.

Кальцификация надпочечников

- Crocker A. C., Vawter G. F., Neuhauser E. B. O. et al. Wolman's disease: Three new patients with recently described lipidosis. — *Pediatrics*, 1965, 35, 627.
- Hill E. E., Williams J. A. Massive adrenal haemorrhage in the newborn. — *Arch. Dis. Child.*, 1959, 34, 178.
- Jarvis J. L., Seaman W. B. Idiopathic adrenal calcification in infants and children. — *Am. J. Roentgenol.*, 1959, 82, 510.
- Stevenson J., MacGregor A. M., Connelly P. Calcification of the adrenal glands in young children. A report of three cases with a review of the literature. — *Arch. Dis. Child.*, 1961, 36, 316.

16.7 ДИСФУНКЦИИ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Половое созревание мальчиков. Основной гормональный продукт яичек — тестостерон. Он синтезируется клетками Лейдига, в которых функционируют много ферментов, общих с ферментами клеток коры надпочечников. В настоящее время описаны случаи нарушения каждого из этапов биосинтеза тестостерона (см. рис. 16-15). Тестостерон играет важную роль в нормальной вирилизации плода с кариотипом XY, поэтому любое нарушение синтеза гормона приводит к мужскому псевдогермафродитизму, выраженному в той или иной степени. Нарушение синтеза тестостерона становится особенно отчетливым в период пубертата, когда не развивается нормальная маскулинизация. Все формы нарушения синтеза генетически детерминированы и почти наверняка наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

В специфических клетках-мишенях тестостерон превращается под действием 5α -редуктазы в дегидротестостерон — еще один мощный андроген (см. рис. 16-15). Эти два андрогена, по-видимому, связываются с разными клетками, различающимися по функциональной активности. В критический для маскулинизации период развития плода мужского пола (8—12-я неделя гестации) каждый из двух андрогенов обладает собственной, отличной от другой функцией. Судя по больным с недостаточностью 5α -редуктазы, тестостерон необходим для дифференцировки вольфова тела, дегидротестостерон — для маскулинизации наружных половых органов. Результаты обследования тех же больных свидетельствуют о том, что дегидротестостероном определяется также оволосение лица и рост предстательной железы.

До вступления в пубертатный период уровень тестостерона в плазме крови мальчиков и девочек одинаков. Однако в период пубертата, особенно на III стадии (обычно в возрасте старше 12 лет) его концентрация у мальчиков резко возрастает.

тает. До повышения уровня тестостерона, в возрасте 6—12 лет яички растут очень медленно, но затем их рост значительно ускоряется. С повышением концентрации тестостерона коррелируют оволосение лобка, появление угрей, мутация голоса и рост волос в подмышечных ямках. Во время пубертата усиливается также секреция эстрадиола и надпочечниковых андрогенов. На ранних стадиях пубертата ночное повышение концентрации тестостерона в плазме крови наблюдается спустя 40—80 мин после засыпания, поскольку ему несколько предшествует резкое нарастание уровня ЛГ.

В допубертатный период способность яичек секретировать тестостерон можно оценить, введя хорионический гонадотропин (ЧХГТ), который стимулирует яички так же, как лютеинизирующий гормон (ЛГ). Введение ЧХГТ в течение 1—3 дней сопровождается повышением уровня тестостерона на всех стадиях пубертата, а при введении ЧХГТ в течение 2—6 нед достигается свойственная взрослым мужчинам концентрация гормона.

Неуклонное созревание яичек происходит под влиянием постепенно нарастающего уровня гонадотропинов. До того низкие концентрации ФСГ и ЛГ в возрасте 6—8 лет начинают медленно повышаться; в это же время несколько увеличиваются яички. Резкий подъем уровней ФСГ и ЛГ ознаменует начало пубертата. Концентрация ФСГ повышается только до середины пубертата, тогда как прирост уровня ЛГ продолжается примерно до 17 лет. Характерные для пубертата соматические изменения и повышение уровня тестостерона в большей мере коррелируют с уровнями ЛГ.

Описанные выше гормональные сдвиги инициируются процессом созревания гипоталамуса. Первым гормональным признаком пубертата служит пульсовая секреция гонадотропинов во время сна, обусловленная аналогичной секрецией люлиберина. Второе физиологическое событие пубертата заключается в снижении чувствительности гипоталамуса к отрицательной обратной регуляции половыми стероидами. Одновременно повышается также чувствительность гипофиза к люлиберину. Введение люлиберина еще не вступившему в пубертат ребенку сопровождается не столь резким выбросом ЛГ, как введение в период пубертата. Таким образом, пубертат и развитие половых желез связаны со ступенчатым созреванием — сначала гипоталамуса, затем гипофиза и, наконец, половых желез.

Клинически пубертатные изменения очень вариабельны. У 95% мальчиков наружные половые органы начинают увеличиваться в возрасте $9\frac{1}{2}$ — $13\frac{1}{2}$ лет, достигая окончательных размеров к 13—17 годам. У небольшого числа здоровых мальчиков пубертат начинается в возрасте старше 15 лет. В 50% случаев волосы на лобке у мальчиков появляются к возрасту 11 лет, а в 13— $17\frac{1}{2}$ лет их уже столько, сколько у здорового взрослого. У некоторых мальчиков пубертат завершается менее чем за 2 года, а у других может тянуться более $4\frac{1}{2}$ лет. По

отношению к степени половой зрелости подростковое ускорение роста у мальчиков наступает позднее, чем у девочек. Так, пик прибавки длины тела у мальчиков бывает не ранее, чем хорошо разовьются наружные половые органы, тогда как у девочек скорость роста обычно максимальная, когда развились соски и ареолы, но до развития самих грудных желез.

Половое созревание девочек. Основными эстрогенами, продуцируемыми яичниками, являются эстрадиол-17 β (E₂) и эстрон (E₁); эстриол — продукт метаболизма двух предыдущих и наряду с ними присутствует в моче зрелых женщин. Эстрогены образуются также из андрогенов, как в надпочечниках, так и в яичках; путь этого превращения представлен на рис. 16-15. Такое превращение объясняет феминизацию в период пубертата, характерную для определенных типов мужского псевдогермафродитизма. Так, при недостаточности 17 β -оксистероиддегидрогеназы ферментативный блок приводит к значительному повышению секреции андростенедиона, который в периферических тканях превращается в эстрадиол и эстрон; эти эстрогены вместе с непосредственно секретлируемыми яичками приводят к развитию нормальных грудных желез у гермафродитов с яичками и с карiotипом XY. Яичники синтезируют и гестагенный стероид прогестерон. Прогестерон синтезируется также в коре надпочечников и яичках как предшественник других гормонов.

По мере полового созревания уровень эстрадиола в плазме крови медленно, но неуклонно повышается и хорошо коррелирует с клиническими оценками степени половой зрелости, с костным возрастом и нарастанием концентрации ФСГ. Уровень ЛГ повышается не ранее, чем полностью разовьются вторичные половые признаки. Подобно андрогенам эстрогены тормозят секрецию ЛГ и ФСГ (отрицательная обратная связь). Согласно современным представлениям, однако, у женщин эстрогены также провоцируют всплеск секреции ЛГ в середине менструального цикла. Средний возраст появления первой менструации у американских девочек — 12 $\frac{1}{2}$ —13 лет, но пределы нормальных вариаций очень широкие, так что 1—2% здоровых девочек к 16 годам еще не менструируют. Обычно менархе хорошо коррелирует с костным возрастом.

Методы диагностики. Быстрый прогресс в понимании гипоталамогипофизарно-гонадных взаимодействий, связанных с пубертатом, и в клинической диагностике причин нарушения пубертатного развития стал возможным благодаря существенному совершенствованию методов анализа ФСГ, ЛГ, тестостерона и эстрадиола. Количество этих гормонов теперь можно определить в небольшой порции крови, в связи с чем уменьшилась необходимость в тягостной процедуре собирания суточной мочи для определения содержания в ней гормонов. С появлением препарата люлибериона появилась возможность дифференцировать первичные гипофизарные и гипоталамические нарушения как причину гипогонадотропизма.

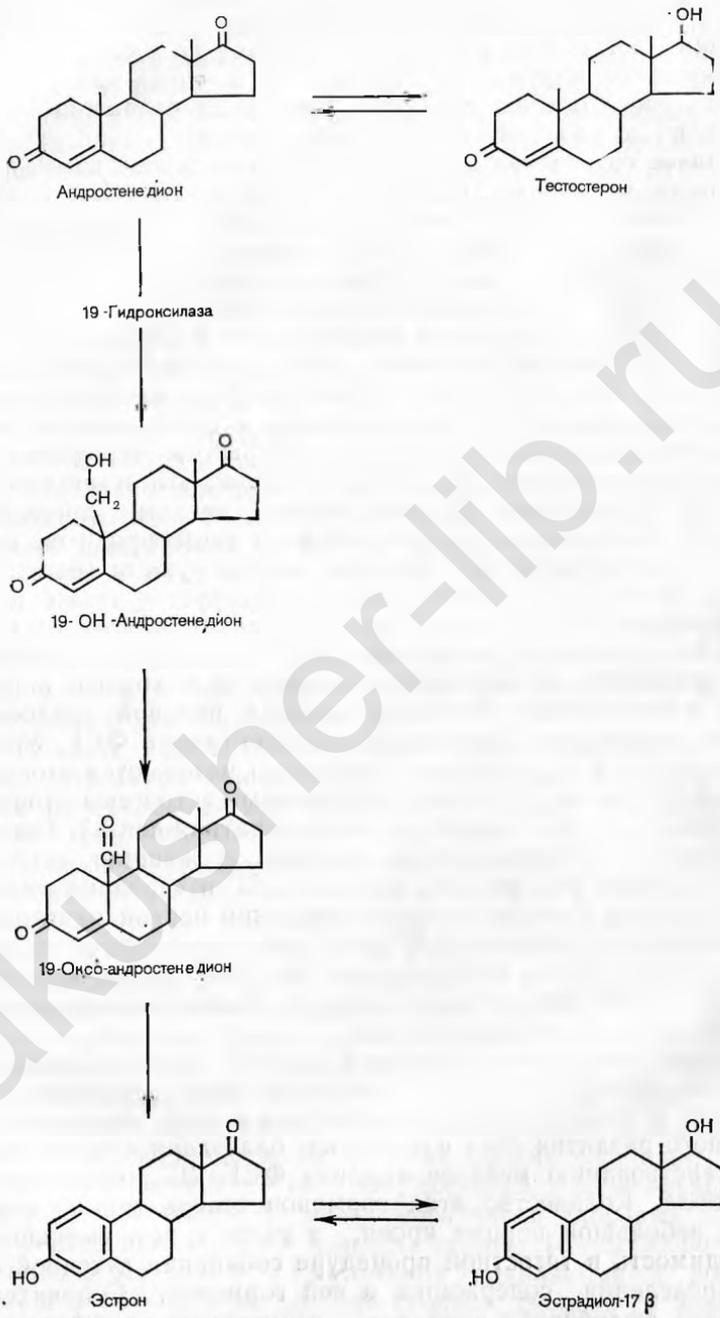


Рис. 16-15. Превращение андрогенов в эстрогены.

Лекарственные средства. Принятые внутрь природные эстрогены быстро разрушаются ферментами желудочно-кишечного тракта и печени, поэтому их обычно вводят в виде конъюгатов или эфиров. В качестве пероральных препаратов шире всего используются конъюгированные эстрогены (например, этинилэстрадиол). Андрогены обычно вводятся в инъекциях в виде длительно действующих эфиров (энантата, циклопентилпропионата или фенилацетата), так как они действуют активно и вызывают стойкую реакцию. Пероральные препараты, такие как метилтестостерон или флуоксиместерон, не оказывают столь мощного андрогенного действия.

Гипофункция яичек

Гипофункция яичек бывает первичной (первичный гипогонадизм) или вторичной по отношению к недостаточности гипофизарных гонадотропных гормонов (вторичный гипогонадизм). У больных первичным гипогонадизмом уровень гонадотропина повышен, при вторичном гипогонадизме — снижен или гонадотропина вовсе нет. Соответственно, гипогонадизм можно классифицировать как гипер- и гипогонадотропный.

Гипергонадотропный мужской гипогонадизм (первичный гипогонадизм)

Здесь речь пойдет только о сниженной продукции андрогенов у мальчиков, нормально вирилизированных в период внутриутробного развития. Нарушения продукции андрогенов в яичках плода, приводящие к мужскому псевдогермафродитизму, обсуждаются в соответствующем разделе.

Этиология. Описаны несколько мальчиков без каких бы то ни было пороков развития, кроме двустороннего крипторхизма, у которых яички вовсе отсутствовали (врожденная анорхия). Предполагается, что в подобных случаях повреждающий фактор воздействовал на яички плода с мужским кариотипом уже после половой дифференцировки. Если яички не начали функционировать до 7-й—14-й недели внутриутробного развития, нормальной мужской соматической дифференцировки не произойдет и результатом будет промежуточный тип строения половых органов.

Описан синдром рудиментарных яичек, при котором яички чрезвычайно маленькие; этот синдром, по-видимому, наследуется как аутосомный или сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак. Этиология неизвестна. Атрофия яичек может быть следствием нарушения их кровоснабжения (в результате неумелого манипулирования яичками в процессе хирургической коррекции крипторхизма или двустороннего перекрута яичек). Острый орхит в пубертатном возрасте или

у взрослого мужчины, вызванный вирусом эпидемического паротита, также может привести к повреждению яичек; в этом случае обычно страдает только репродуктивная функция. Обязательная иммунизация всех мальчиков пубертатного возраста соответствующей вакциной должна предотвратить возможность такого осложнения.

Повреждение яичек часто бывает результатом химио- или лучевой терапии при опухолевых заболеваниях. Частота и степень поражения зависят от конкретного метода или препарата, общей дозы и длительности лечения и времени, прошедшего после его окончания. Важным оказывается и возраст, в котором было проведено лечение: железистые клетки в препубертатном периоде менее чувствительны к повреждению, чем в интра- и постпубертатном периодах мужского созревания. У некоторых больных через 2—4 года функция яичек восстанавливается. В связи с изложенным становится понятной противоречивость многих сообщений о частоте и выраженности поражений функции яичек. Однако их функцию следует тщательно исследовать у всех больных, выживающих в течение длительного времени после сочетанной терапии опухолевых болезней. Может появиться необходимость в заместительной терапии тестостероном или консультировании в связи с возможным бесплодием.

При аплазии половых клеток (синдром Дель Кастильо) половое развитие осуществляется нормально, клетки Лейдига не изменены и секреция тестостерона не нарушена. Однако яички маленького размера, с маленькими семенными канальцами, в которых отсутствуют половые клетки. Больные бесплодны в результате азооспермии, аналогичная патология может быть у братьев, но тип наследования неясен. Уровень ФСГ в плазме крови повышен, концентрация ЛГ — нормальная. Эти данные подтверждают бытующее в настоящее время предположение о том, что половые клетки продуцируют специфический ингибитор ФСГ, названный недавно ингибином.

В прошлом термин гипогонадизм широко использовали при описании детей с разнообразными синдромами множественных пороков развития. Иногда под гипогонадизмом подразумевали просто крипторхизм, маленький половой член или аномалию мошонки. Что касается функции яичек при таких синдромах, то о ней мало что известно; вместе с тем в некоторых случаях подтвержден гипер- или гипогонадотропный гипогонадизм.

Гипогонадизмом, выраженным в той или иной степени, страдают и многие больные с хромосомными абберациями, например с синдромом Клайнфелтера или мальчики с фенотипом XX (см. ниже).

Клинические проявления. Первичный гипогонадизм может быть заподозрен уже в момент рождения в тех случаях, когда яички и половой член у мальчика необычно малого размера. Однако гораздо чаще он проявляется клинически только в период пубертата или даже позднее. Не развиваются вторичные

половые признаки. Волосы на лице, лобке и в подмышечных ямках редкие или вовсе отсутствуют; угрей нет, линия роста на лбу не отступает, голос остается высоким. Половой член и мошонка остаются инфантильными и почти утопают в лобковой подкожно-жировой ткани; яички маленькие или совсем не пальпируются. На бедрах и ягодицах откладывается жир, а иногда также в области грудных желез и на животе. Эпифизы закрываются поздно, поэтому больные длинноруки и длинноноги. Размах рук на несколько сантиметров больше роста, а расстояние от лобкового симфиза до подошвы ног значительно больше, чем до макушки. Такие клинические проявления в целом описывают термином евнухоидизм, а пропорции тела называют евнухоидными. Больные с легкой степенью гипогонадизма могут быть выявлены только с помощью исследования всей надпочечно-гипофизарной системы.

Диагноз. Уровни ФСГ и в меньшей степени ЛГ превышают возрастные нормы, что свидетельствует об активности гипоталамо-гонадной обратной связи даже в допубертатном периоде. После 11 лет концентрации ФСГ и ЛГ еще более повышаются, достигая климактерического уровня. У здорового ребенка до наступления пубертата уровень тестостерона обычно низкий, но за период пубертата повышается до максимума, свойственного взрослым мужчинам. Во время пубертата концентрация тестостерона в плазме коррелирует не столько с возрастом, сколько с размерами яичек и стадией полового созревания. При первичном гипогонадизме, независимо от возраста, уровень тестостерона остается низким и не повышается в ответ на введение хорионического гонадотропина (ЧХГТ), тогда как в норме введение ЧХГТ на любой стадии развития сопровождается резким повышением концентрации тестостерона в плазме крови. В период новорожденности у здоровых детей уровни тестостерона и гонадотропинов в крови высоки. При гипогонадотропном гипогонадизме исходный уровень тестостерона, напротив, низкий, а уровень лютеинизирующего гормона выше возрастной нормы. Стимуляция гонадотропным рилизинг-гормоном сопровождается ответом со стороны уровня ЛГ значительно большим, чем обычно. Для подтверждения недостаточности функции интерстициальных клеток этот тест более надежен, нежели стимуляция хроническим гонадотропином.

Термин «синдром Нунан» используют для описания лиц обоего пола с фенотипическими чертами, характерными для женщин с синдромом Шерешевского—Тернера. У таких мальчиков и девочек кариотип нормальный.

Причина неизвестна. Хромосомы внешне не изменены. Чаще всего болезнь встречается спорадически, но описаны случаи заболевания у однополых и разнополых сибсов, а также конкордантные по тернеровскому фенотипу близнецы, предположительно монозиготные. Среди родственников I степени нередко отмечают частичную экспрессию синдрома. Сообщалось о на-

следовании фенотипа мужчиной от мужчины, что указывает на заинтересованность аутосомного доминантного гена с вариационной экспрессивностью.

Самыми частыми компонентами синдрома являются низкорослость, крыловидные складки на шее, «куриная» или воронкообразная грудная клетка, вальгусное искривление в области локтевых суставов, врожденный порок сердца и характерное лицо. Часто отмечаются также гипертелоризм, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, птоз, микрогнатия и аномалии развития ушных раковин. Реже бывают клинодактилия, грыжи, аномалии позвонков, отставание умственного развития. Порок сердца чаще всего представлен стенозом клапанов легочной артерии или дефектом межпредсердной перегородки. Описана группа больных с фенотипом Нунан в сочетании с нейрофиброматозом. Отмечена вариационность поражения половых желез — от тяжелого гипогонадизма до внешне нормального полового развития. У больных мужского пола часто отмечают крипторхизм и маленькие яички; гипогонадизм может быть, а может и не быть. Иногда пубертат протекает нормально, в других случаях запаздывает или не наступает вовсе.

Синдром Клайнфелтера

Этиология. Примерно 1 из каждых 750 мальчиков рождается с кариотипом 47, ХХУ; таким образом, синдром Клайнфелтера встречается несколько чаще, чем синдром Дауна. Среди умственно отсталых частота синдрома достигает 1%; он концентрируется среди больных с IQ (коэффициентом интеллектуальности) более 50, среди детей психиатрических стационаров и направляемых на консультацию к психиатру. Хромосомная аберрация возникает в результате нерасхождения X-хромосом в гаметогенезе одного из родителей. Дополнительная X-хромосома в 67% случаев имеет материнское и в 33% — отцовское происхождение. С возрастом матери увеличивается вероятность нерасхождения хромосом в мейозе и возникновения синдрома, но матери большинства больных молодые.

Лица с синдромом Клайнфелтера чаще всего имеют кариотип 47, ХХУ; у некоторых — кариотип мозаичный: 46, ХУ/47, ХХУ; 46, ХУ/48, ХХУУ, 45X/46, ХУ/47, ХХУ или 46, ХХ/47, ХХУ. В редких случаях кариотип содержит больше двух X-хромосом: 48, ХХХУ; 49, ХХХУУ; 49, ХХХХУ; 50, ХХХХУУ; 47, ХХУ/48, ХХХУ; 47, ХХУ/49, ХХХХУ или 48, ХХУУ (варианты синдрома Клайнфелтера). Следует отметить, что даже в сочетании с четырьмя X-хромосомами Y-хромосома детерминирует мужской фенотип.

Клинические проявления. Лишь в редких случаях диагноз ставят до пубертата, поскольку в детстве клинических проявлений мало и они выражены нерезко. Однако, учитывая возмож-

ность появления аномалий поведения и психических отклонений задолго до явного нарушения полового развития, синдром Клайнфелтера всегда следует иметь в виду, когда речь идет о мальчике с задержкой психического развития либо с трудностями в области психосоциальных контактов, обучения и школьной успеваемости. Дети с синдромом Клайнфелтера могут быть беспокойными, инфантильными, излишне жизнерадостными или агрессивными, замешанными в антисоциальных действиях. Нередко проблемы впервые возникают после того, как ребенок пошел в школу. Дети с синдромом Клайнфелтера высоковаты для своего возраста, тонкие, худые, с относительно длинными ногами; однако телосложение может быть и нетипичным. Яички маловаты относительно возраста, но этот признак может отчетливо проявиться только после вступления в пубертат, когда они, в отличие от нормы, не начинают расти. Половой член несколько меньше среднего размера, иногда отмечают крипторхизм и/или гипоспадию.

Пубертатный период начинается с опозданием. Как правило, в той или иной степени проявляется недостаточность андрогенов, но некоторые больные почти полностью подвергаются маскулинизации. Примерно у 40% взрослых мужчин с синдромом Клайнфелтера отмечают гинекомастию; волосы на лице у них редкие, так что большинство бреются не каждый день. Постоянные признаки — азооспермия и бесплодие, но известны редкие случаи зачатия от больных. Мужчины с синдромом Клайнфелтера выше среднего роста, склонны к антисоциальному поведению и правонарушениям. Среди них повышена частота заболеваний легких, варикозного расширения вен и рака грудных желез.

При проспективном наблюдении за группой детей с кариотипом 47,XXY, идентифицированных при рождении, в течение первых 5 лет жизни не было выявлено существенных отклонений от нормы. Никто из больных не отличался выраженными физическими, интеллектуальными или эмоциональными нарушениями; в ряде случаев отмечены некоторая пассивность, слабо организованная двигательная функция и легкая задержка речевого развития. Выявятся ли в дальнейшем у этих детей более серьезные нарушения, пока неизвестно.

У взрослых мужчин с мозаицизмом XY/XXY признаки синдрома Клайнфелтера встречаются реже и выражены в меньшей степени. О детях с мозаицизмом мало что известно, но их прогноз в отношении вирилизации, плодовитости и психосоциальной адаптации лучше. Мужчины с кариотипом XXYY фенотипически мало чем отличаются от имеющих кариотип XXY, разве что они выше ростом.

Варианты синдрома Клайнфелтера. Если число X-хромосом в кариотипе больше 2, клинические проявления, включая умственное недоразвитие и нарушение вирилизации, выражены резче. Вариант 49,XXXXY настолько характерен, что

его можно диагностировать в детском возрасте. Больные значительно отстают в развитии, у многих деформированы ушные раковины, короткая шея и типичное лицо с широко расставленными, несколько монголоидными глазами; иногда отмечают также эпикант, косоглазие, широкий, уплощенный, вздернутый нос и большой, открытый рот. Яички маленькие, иногда не опущены, мошонка гипоплазирована и половой член очень маленький. Возможны и нередки симптомы, заставляющие предположить синдром Дауна (например, короткие, искривленные концевые фаланги V пальцев кистей, поперечные складки на ладонях, мышечная гипотония), а также другие аномалии скелета (в том числе аномалии локтевого несущего угла и ограниченные супинации). Из рентгенографически выявляемых изменений чаще всего отмечают радиоульнарный синостоз или вывих в локтевом суставе, удлиненную лучевую кость, псевдоэпифизы, сколиоз или кифосколиоз, увеличенный угол между шейкой и телом бедренной кости (соха valga) и отставание костного возраста от хронологического. Кариотип большинства подобных больных с выраженными нарушениями — 49, XXXXУ, но описаны и случаи мозаицизма: 48, XXУ/49, XXXXУ; 48, XXXУ/49, XXXXУ/50, XXXXXУ и 48, XXXУ/49, XXXXУ/50, XXXXУУ.

Лабораторные данные. При подозрении на синдром Клайнфелтера следует исследовать кариотип ребенка; такое исследование особенно показано пациентам детской консультации, клиник для психических и умственно отсталых больных.

До вступления в пубертатный период (возраст до 10 лет) уровень гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) остается в норме. Реакция на гонадотропинстимулирующий гормон и хронический гонадотропин также изменена. В начальном периоде пубертата яички увеличиваются в размерах, однако их рост вскоре прекращается. Уровень гонадотропинов высокий, а тестостерона снижен. Высокий уровень эстрадиола обуславливает увеличение соотношения эстрадиол/тестостерон, с чем связана пубертатная гинекомастия.

В биоптате яичек до пубертата обнаруживают только отсутствие зародышевых клеток. После вступления в пубертатный период мембраны семенных канальцев подвергаются гиалинизации, а клетки Лейдига — аденоматозной группировке. Характерна азооспермия; сперматогенез, достаточный для оплодотворения, бывает лишь в редких случаях.

Лечение. Заместительную терапию длительно действующим препаратом тестостерона следует начинать в возрасте 11—12 лет. Можно использовать эфир циклопентилпропионата, начав с дозы 50 мг в/м каждые 3 нед. Затем каждые 6—9 мес дозу увеличивают на 50 мг до достижения поддерживающей дозы для взрослых — 250 мг каждые 3 нед. При более поздно начатом лечении, чтобы быстрее достичь вирилизации, начинают с более высокой дозы и наращивают ее в большем темпе.

Мужчины с кариотипом XX

Сообщается примерно о 140 случаях кариотипа 46, XX у лиц мужского пола. Считается, что частота синдрома составляет 1/20 000 мальчиков. При мужском фенотипе у них были маленькие яички и маленький половой член, но отсутствовали какие бы то ни было признаки наличия ткани яичников или парамезонефрального протока, что отличает их от истинных гермафродитов с кариотипом XX (см. ниже). Клинически больные похожи на мужчин с синдромом Клайнфелтера, но последние выше ростом. Гистологически яички тех и других выглядят одинаково. Только 20% описанных больных не достигли пубертата; обычно они попадают в поле зрения врачей в более старшем возрасте в связи с гипогонадизмом и гинекомастией. Примерно в 50% случаев, диагностированных в детстве, обследование предпринято в связи с гипоспазией и (или) тяжами полового члена. Вследствие недостаточности яичек развивается гипергонадотропный гипогонадизм.

В течение 20 лет обсуждалась возможность транслокации генов, ответственных за мужской тип дифференцировки, с Y-хромосомы на X-хромосому в процессе мейоза у отца. Выявление больных с $Xg(a^-)$, у отцов которых определяется $Xg(a^+)$, подтверждает это предположение. Недавно в геноме нескольких больных мужского пола с кариотипом 46, XX была обнаружена Y-специфическая последовательность ДНК. Установлено также, что короткие плечи Y- и X-хромосом в процессе мейоза соединяются. У некоторых XX мужчин X—Y обмен возникает спорадически, большинство больных наследуют одну отцовскую и одну материнскую хромосому. По крайней мере в одной из нескольких семей, в которых есть два лица мужского пола с кариотипом XX, подобный механизм определялся у каждого больного ребенка.

Мужчины с кариотипом XYU

Мужчины с кариотипом XYU не страдают гипогонадизмом; о них здесь пойдет речь для облегчения сравнения синдрома XXU и синдрома XX при мужском фенотипе.

Кариотип XYU встречается среди новорожденных мальчиков с частотой примерно 1:1000. При проспективном наблюдении за небольшим числом мальчиков с кариотипом XYU, выявленных в процессе скрининга новорожденных, до сих пор не обнаружено у них никаких физических или поведенческих особенностей, кроме высокорослости, некоторых моторных и языковых проблем. Когда кариотип XYU был впервые обнаружен у взрослых мужчин, обследованных в психиатрических и криминальных учреждениях, создалось впечатление о том, что таких индивидуумов отличают особенности поведения, определяемые агрессивностью и яростью. Как оказалось, частота мужчин с

кариотипом ХУУ в подобных выборках в 20 раз выше их частоты среди новорожденных мальчиков, однако при исследованиях, не смещенных в направлении особенностей поведения, никаких существенных отклонений в поведении не обнаруживают. Согласно последним данным, взрослые мужчины с кариотипом ХУУ могут быть относительно импульсивны, антисоциальны и склонны к противозаконным действиям, но они не особенно агрессивны.

Фенотипически взрослые мужчины с кариотипом ХУУ ничем не выделяются. Они могут быть выше среднего роста, с многочисленными узелковокистозными угрями. Дерматоглифические особенности отсутствуют. Иногда у них обнаруживают аномалии наружных половых органов, но скорее всего подобные случаи связаны со скрытым мозаицизмом типа Х/ХУУ. Среди индивидуумов с кариотипом ХУУ чаще, чем в общей популяции, встречаются удлиненный интервал Р—R на ЭКГ и радиоульнарный синостоз. Каких-либо отчетливых эндокринных нарушений не обнаружено и не ясно, почему такие индивидуумы концентрируются в учреждениях для умственно отсталых и правонарушителей; возможно, что с генотипом ХУУ связаны какие-то особенности развития нервной системы, предрасполагающие к нарушению поведения. Природу и степень этой ассоциации предстоит выяснить. Если у ребенка обнаруживают набор половых хромосом ХУУ, возникает трудная дилемма в плане консультации родителей, так как, с одной стороны, для него повышена вероятность нарушений поведения, с другой, — такие индивидуумы не так ужасны, как о них думали раньше.

Гипогонадотропный мужской гипогонадизм (первичный гипогонадизм)

Гипогонадотропный гипогонадизм связан с недостаточностью ФСГ и/или ЛГ. Первичное поражение может локализоваться в передней доле гипофиза или в гипоталамусе, приводя к недостаточности гонадолиберина или люлиберина. Яички сформированы правильно, но из-за отсутствия стимуляции гонадотропинами остаются в допубертатном состоянии. Вопросы классификации подобных нарушений в настоящее время пересматриваются.

Этиология. Гипопитуитаризм. Недостаточность гормона роста у больных нередко сочетается с недостаточностью еще одного или нескольких гипофизарных гормонов; чаще всего параллельно страдает гонадотропная функция. При органическом поражении самого гипофиза или окружающих тканей (например, краниофарингиома) недостаточность гонадотропина — гипофизарного происхождения. В то же время при «идиопатическом» или «семейном» гипопитуитаризме во многих случаях дефект связан с гипоталамусом; введение таким больным люлиберина сопровождается реакцией, свидетельствующей о способности гипофиза секретировать гонадотропины. Иногда

введение люлиберина в обычных дозах не приводит к повышению уровня ФСГ и ЛГ, но после более интенсивной стимуляции реакция становится отчетливой. Эти данные указывают на способность гипофизарных клеток, продуцирующих гонадотропины, секретировать гормон в кровоток в ответ на соответствующую стимуляцию.

Изолированная недостаточность гонадотропина. Если недостаточность гонадотропина не сопровождается недостаточностью других гормонов, поражение обычно локализуется в гипоталамусе, а не в гипофизе. У больных с синдромом Кальманна (гипогонадотропный гипогонадизм с anosmией) в период пубертата вторичные половые признаки не развиваются или почти не развиваются. Обоняние отсутствует с детства, но обычно на это не обращают внимание, если не задать прямого вопроса. У взрослых больных уровни ФСГ и ЛГ такие же, как в допубертатном периоде. Аносомия связана с агенезией обонятельного мозга. Гистологически никаких изменений в гипоталамусе не находят, но именно дефект гипоталамуса служит причиной недостаточности гонадотропинов, поскольку введение больным люлиберина сопровождается повышением уровней ФСГ и ЛГ в плазме крови.

У некоторых больных с синдромом Кальманна отмечают и другие соматические нарушения, в том числе крипторхизм, аномалии развития хоан и почек. Семейная ассоциация случаев заболеваний подтверждает связанный с X-хромосомой аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования. Экспрессия переменчива. В одних родословных встречаются больные с изолированной anosmией и больные с anosmией, сочетающейся с гипогонадизмом; в других — только больные с изолированным незаращением губы или неба, или с изолированным гипогонадизмом, или с изолированной anosmией. Частота гипосмии в отягощенных синдромом Кальманна семьях неизвестна; среди описанных больных мужчин больше, чем женщин. Возможна генетическая гетерогенность. С помощью человеческого постменопаузного гонадотропина у больных можно индуцировать сперматогенез.

Изолированная недостаточность ЛГ выявлена у больных с синдромом фертильного евнухоидизма, при котором клетки Лейдига не подвергаются пубертатному созреванию, что сопровождается задержкой вступления в пубертат. В то же время яички могут быть нормального размера и не исключен сперматогенез. Хорошая реакция на введение хорионического гонадотропина свидетельствует о присутствии нормальных предшественников клеток Лейдига. Концентрация ФСГ в сыворотке крови и моче нормальная, тогда как ЛГ не определяется или его уровень снижен. Вслед за введением люлиберина уровень ЛГ повышается, что указывает на локализацию дефекта в гипоталамусе. Иногда больные способны к зачатию, но согласно имеющимся данным, для нормального сперматогенеза необхо-

дим тестикулярный андроген. Описаны братья с этим редким синдромом, а также сочетание его с синдромом Кальманна.

При обследовании одного мужчины с гипогонадизмом, родители которого состояли в кровном родстве, было обнаружено, что синтезируемый его гипофизом иммунологически активный ЛГ нормальной молекулярной массы биологически неактивен. Возможно, в этом случае была изменена первичная структура молекулы ЛГ. У двух молодых мужчин с полигландулярным аутоиммунным синдромом выявлена аутоиммунная недостаточность гонадотропинов.

Другие синдромы. Некоторые синдромы, включающие гипогонадизм с недостаточностью гонадотропинов, еще не изучены современными методами, и локализация дефекта при них не установлена. При рецессивно наследуемом синдроме Лоренса—Муна—Бидля гипогонадизм бывает и при мужском и при женском фенотипе, но неизвестно, с какой частотой. Иногда гипогонадизм первичный, однако обычно имеет место нарушение функции гипоталамогипофизарной системы. Безусловно разными наследственными формами является ряд синдромов атаксии и гипогонадотропного гипогонадизма. В нескольких семьях описано сочетание ихтиоза и мужского гипогонадизма. У 10 лиц мужского пола в четырех поколениях одной родословной гипогонадотропный гипогонадизм и ихтиоз сочетались с аносмией и легкой умственной отсталостью. При синдроме множественных веснушек — редко встречающемся аутосомно-доминантном нарушении — в 25% случаев отмечают задержку вступления в пубертат. Аносмия и низкие уровни ФСГ и ЛГ в крови юноши 18 лет с этим синдромом и поздним пубертатом указывали на поражение гипоталамуса. Синдром Прадера—Вилли может проявиться вариабельно гипогонадотропным гипогонадизмом, а также гипергонадотропным гипогонадизмом. Мы наблюдали гипогонадотропный гипогонадизм при синдромах Карпентера и Лоу.

Диагноз. От гипогонадотропного гипогонадизма очень трудно дифференцировать физиологическую задержку полового развития, поскольку в том и в другом случае уровни гонадотропинов в крови в возрасте, когда должен начаться пубертат, остаются низкими. Однако, если пубертат не наступает в 16—17 лет, всегда следует подумать о патологии. Важными признаками патологической задержки служат недостаточность других гормонов гипофиза, выявленная путем тщательного опроса аносмия, гипогонадизм у родственников. Идентифицировать мальчиков с физиологической задержкой, но находящихся на пороге пубертата, помогает определение уровней ЛГ и тестостерона во время сна, поскольку повышение секреции ЛГ во сне наблюдается уже на ранней стадии полового развития. При изолированной недостаточности гормона роста в период до пубертата может отсутствовать отчетливая реакция на люлиберин, но у большинства таких детей (76—90%) половое разви-

тие протекает нормально. Поэтому реакция на люлиберин не является надежным показателем гонадотропной функции у детей с изолированной недостаточностью гормона роста в допубертатный период. На недостаточность гонадотропинов при гипопитуитаризме обычно указывает отсутствие или позднее по отношению к костному возрасту появление адренархе. Дети с недостаточностью АКТГ, как правило, страдают и недостаточностью гонадотропинов. Пролактинемы все чаще распознаются в качестве причины задержки полового созревания.

Лечение. Введение хорионического гонадотропина, стимулируя клетки Лейдига, инициирует удовлетворительное развитие вторичных половых признаков. Рекомендуемая доза — по 4000—5000 МЕД 3 раза в неделю в течение 6 нед. За этим должен следовать период наблюдения для констатации регрессии полового развития, имеющей диагностическое значение. Появление признаков регрессии с высокой вероятностью указывает на гипогонадотропный гипогонадизм, тогда как при физиологической задержке созревания пубертат продолжается. Иногда для исключения физиологической задержки такие курсы лечения приходится повторять несколько раз. Установив диагноз вторичного гипогонадизма, начинают поддерживающую терапию препаратом андрогена. При необходимости обеспечить способность к деторождению стимулируют сперматогенез. Для этого прерывают лечение андрогенами и применяют человеческий хорионический гонадотропин. Уровень тестостерона нормализуется и, как правило, начинается продукция сперматозоидов. Больных препубертатного возраста с распознанным гипогонадизмом лечат также менопаузальным гонадотропином человека. У группы больных эффективными в отношении индукции сперматогенеза и плодовитости оказались прерывистые курсы люлиберина в течение длительного времени.

Псевдопреждевременное половое развитие, связанное с опухолями яичек

В редких случаях причиной псевдопреждевременного полового развития служат функционирующие опухоли яичек. Такие опухоли растут из клеток Лейдига, которых в период до пубертата в норме мало и которые чаще дают рост опухоли у взрослых. В детском возрасте описано около 50 случаев, включая 2 случая заболевания одного из пары монозиготных близнецов. Опухоли из клеток Лейдига обычно доброкачественные.

Клинически опухоль проявляется появлением вторичных половых признаков, как правило, в возрасте 4—6 лет. У 5 больных была гинекомастия. Обычно опухоль яичка легко пальпируется; размер другого яичка соответствует возрасту больного.

Экскреция 17-кетостероидов с мочой повышена незначительно или умеренно, тогда как концентрации тестостерона резко увеличены. Уровни ЛГ и ФСГ снижены, реакция на люлиберин

отсутствует. Лечение состоит в хирургическом удалении пораженной железы. Процесс вирилизации прекращается и даже возможна частичная реверсия уже появившихся вторичных половых признаков.

Известны и некоторые другие причины увеличения яичек, которые следует иметь в виду при дифференциальной диагностике. Изредка при нелеченой врожденной гиперплазии надпочечников бывает двустороннее увеличение яичек, связанное с локализованными в них эктопическими клетками коры надпочечников; тогда лечение кортикостероидами подавляет секрецию АКТГ и яички уменьшаются. В отдельных случаях у мальчиков с двусторонней гиперплазией надпочечников при неадекватном лечении развиваются двусторонние тестикулярные опухоли, не подавляемые кортикостероидами; полагают, что такие опухоли происходят из хилусных клеток или из покоящейся надпочечниковой ткани. У мальчиков с односторонним крипторхизмом размеры второго яичка примерно на 25% превышают нормальные для данного возраста. Увеличение желез у мальчиков с истинным преждевременным половым развитием двустороннее и симметричное.

Сочетание резкого увеличения яичек (макроорхизм) с умственной отсталостью характерно для синдрома ломкой X-хромосомы, при котором объем яичек к концу пубертата достигает 40—50 мл. У 27% мужчин с объемом яичек 34 см³, содержащихся в учреждениях для умственно отсталых, был выявлен этот синдром. Макроорхизм наблюдали даже у 5-месячного ребенка. Половой член нормального размера, признаки преждевременного полового развития отсутствуют. У многих больных с макроорхизмом X-хромосома содержит ломкий участок на конце длинного плеча (Xq27 frag). Связь между аномалией хромосомы и клиническими проявлениями не выяснена, но ломкость X-хромосомы служит хорошим маркером при семейных исследованиях. Идентификация пораженных мальчиков очень важна для генетического консультирования семей, в которых макроорхизм сочетается с умственной отсталостью, сцепленной с X-хромосомой.

Гинекомастия

Гинекомастия, т. е. наличие ткани молочной железы у лиц мужского пола, встречается довольно часто. Она бывает у большинства новорожденных мальчиков в связи со стимуляцией грудных желез материнскими гормонами, но исчезает в течение нескольких недель.

В период пубертата субареолярная гиперплазия грудных желез наблюдается примерно у 2/3 юношей. При физиологической пубертатной гинекомастии может увеличиваться только одна железа, а нередко увеличиваются обе, но не в равной мере и в разное время. Часто грудные железы на-

бухают, однако это явление временное. Спонтанная регрессия обычно наступает в течение нескольких месяцев и лишь в редких случаях нагрубание сохраняется более 2 лет. Средние концентрации ФСГ, ЛГ, пролактина, тестостерона, эстрогена и эстрадиола такие же, как у мальчиков без гинекомастии. Однако при сопоставлении уровней гормонов со стадией полового созревания у мальчиков с гинекомастией выявляется снижение отношения тестостерон/эстрадиол. Лечение обычно ограничивается уверениями самого ребенка и его семьи в физиологичности и транзиторности феномена. Хирургическое удаление грудных желез показано лишь в редких случаях, когда они увеличены очень резко и стойко и причиняют больному сильное эмоциональное беспокойство. Иногда наблюдается развитие у мальчиков грудных желез до стадии 3—5 по Таппег, спонтанно не инволюционирующих. В некоторых семьях встречаются повторные случаи гинекомастии у мужчин без видимой эндокринопатии. Такая семейная гинекомастия, по-видимому, наследуется, как аутосомно-доминантный признак или признак, связанный с X-хромосомой. Уровни гонадотропинов, тестостерона, пролактина и глобулинов, связывающих стероиды, не изменяются. У нескольких обследованных больных был повышен уровень эстрадиола на фоне ускорения периферической конверсии С 19-стероидов в эстрогены (увеличение ароматизации). Молекулярный генетический дефект не выявлен.

При развитии гинекомастии у маленького мальчика следует подумать об экзогенном источнике эстрогенов. Гинекомастию может вызвать случайное или терапевтическое воздействие малыми количествами эстрогенов путем ингаляции, абсорбции через кожу или приема внутрь. На подобный генез гинекомастии указывает гиперпигментация сосков и ареолы. Гинекомастия может быть также обусловлена экзогенно введенными андрогенами.

Гинекомастия возможна и при ряде других патологических состояний. У двух детей (в возрасте 1 и 6¹/₂ лет) с врожденной вирилизирующей гиперплазией надпочечников вследствие недостаточности 11 β -гидроксилазы гинекомастия, по-видимому, была обусловлена избыточной продукцией надпочечниковых эстрогенов. Гинекомастия может быть при растущих из клеток Лейдига опухолях яичек (лейдигомах), при феминизирующих опухолях надпочечников. У мальчика с синдромом Пейтца—Джигерса и гинекомастией была обнаружена тестикулярная опухоль полового валика. Гинекомастия бывает при синдроме Клайнфелтера и других формах тестикулярной недостаточности (гипергонадотропного гипогонадизма). Ее часто упоминают в связи с определенными типами мужского псевдогермафродитизма, в частности с синдромом Рейфенштейна, с синдромом тестикулярной феминизации, а также с недостаточностью 17 β -оксистероид дегидрогеназы. Если гинекомастия ассоциируется с галактореей, следует подумать о пролактиноме.

У взрослых гинекомастия бывает при циррозе печени, при лечении застойной сердечной недостаточности препаратами наперстянки, при бронхогенном раке, при введении различных нестероидных лекарственных препаратов и у курильщиков марихуаны. Новый противогрибковый препарат кетоконазол вызывает гинекомастию, непосредственно тормозя синтез тестостерона.

Гипофункция яичников

Гипофункция яичников может быть обусловлена врожденным недоразвитием или постнатальной деструкцией (первичный, или гипергонадотропный гипогонадизм) желез, либо отсутствием их стимуляции гормонами гипофиза (вторичный, или гипогонадотропный гипогонадизм). Вторичным гипогонадизмом сопровождаются многие хронические заболевания.

Гипергонадотропный женский гипогонадизм (первичный гипогонадизм)

Диагноз гипергонадотропного гипогонадизма можно поставить еще до пубертатного периода. За исключением синдрома Шерешевского—Тернера клинические проявления в допубертатный период в большинстве случаев отсутствуют.

Синдром Шерешевского — Тернера

В 1938 г. Тернер описал женщин с синдромом, включающим половой инфантилизм, крыловидные складки на шее и вальгусное искривление в области локтевых суставов¹. Установлено, что такие женщины экскретируют с мочой большое количество гонадотропинов и что их яичники представляют собой рудиментарные удлиненные тяжи, не содержащие половых клеток, но содержащие спирали соединительной ткани, напоминающие строю яичников.

Патогенез. В 1959 г. было показано, что женщины с синдромом Шерешевского — Тернера лишены одной X-хромосомы и их кариотип 45,X. Единственная X-хромосома чаще материнского (77%), а не отцовского (23%) происхождения, но в отличие от синдрома Клайнфельтера частота синдрома Шерешевского—Тернера не зависит от возраста матери. В процессе обширного проспективного исследования обнаружены сезонные колебания частоты рождения девочек с кариотипом 45,X: $\frac{2}{3}$ таких детей рождаются в период с мая по октябрь.

Частота синдрома, составляющая примерно 1 : 3000 живорожденных девочек, значительно ниже частоты синдрома Клайнфельтера. По-видимому, около 95% зародышей с кариотипом 45,X

¹ Н. А. Шерешевский описал тот же синдром в 1925 г. *Примеч. перев.*

абортируются; 5—10% абортированных плодов имеют кариотип 45,X. Частота мозаицизма (46,XX/45,X) среди больных с синдромом Шерешевского — Тернера — 25%, т. е. выше, чем при любой другой анеуплоидии, тогда как среди абортусов такой мозаицизм встречается редко. Эти данные свидетельствуют о преимущественной выживаемости мозаичных форм.

Реже обнаруживают другие типы мозаицизма, такие как изо-хромосома из длинного плеча X-хромосомы, делеция короткого плеча и кольцевая X-хромосома.

У плодов с кариотипом 45,X, абортированных до 3 мес гестации, в половых валиках находят примордиальные половые клетки, но позднее они исчезают. У нормального плода примерно на 5-м месяце внутриутробного развития число половых клеток быстро уменьшается и после рождения уменьшается вновь с меньшей скоростью. Возможно, при кариотипе 45,X этот процесс ускорен и резко проявляется. Тяжеобразные яичники содержат только соединительную ткань; изредка обнаруживают отдельные половые клетки, объясняющие частичное половое созревание.

Клинические проявления. В прошлом подозрение на синдром Шерешевского — Тернера обычно впервые возникало в детском возрасте или в период пубертата в связи с отсутствием вторичных половых признаков. В настоящее время ясно, что в большинстве случаев ребенка с кариотипом 45,X можно узнать уже при рождении по характерному отеку на тыльных поверхностях кистей и стоп и рыхлым кожным складкам на затылке. Нередко ребенок рождается с низкой массой и длиной тела. Клинические проявления в детском возрасте включают крыловидные складки на шее, низкую границу роста волос сзади, маленькую нижнюю челюсть, оттопыренные уши, эпикант, высокое готическое небо, широкую грудную клетку, создающую впечатление широко расставленных сосков, вальгусное искривление в области локтевых суставов и выпуклые ногти на пальцах рук. Рост больных почти всегда меньше 3-го перцентиля; средний рост взрослых больных составляет $146,3 \pm 5,5$ см. С возрастом отчетливее проявляются пигментированные пятна на коже. В положенное время вторичные половые признаки не развиваются.

У многих больных проявления минимальны и они обращают внимание врача только низкорослостью.

Во многих случаях находят сопутствующие пороки развития. Среди сердечно-сосудистых нарушений — это чаще всего коарктация аорты (у 15% больных), а на эхокардиограмме — аномалия клапанов аорты у $1/3$ больных, однако возможны также артериальная гипертензия неизвестной этиологии. В качестве редкого осложнения отмечают расслаивающую аневризму аорты. Примерно у половины больных при урографии обнаруживают аномалии развития мочевыводящей системы, чаще всего подковообразную почку и нарушения поворота. Характерны рецидивизирующие средние отиты. Среди больных чаще, чем в популяции, встречаются тугоухость и нарушения восприятия пространства.

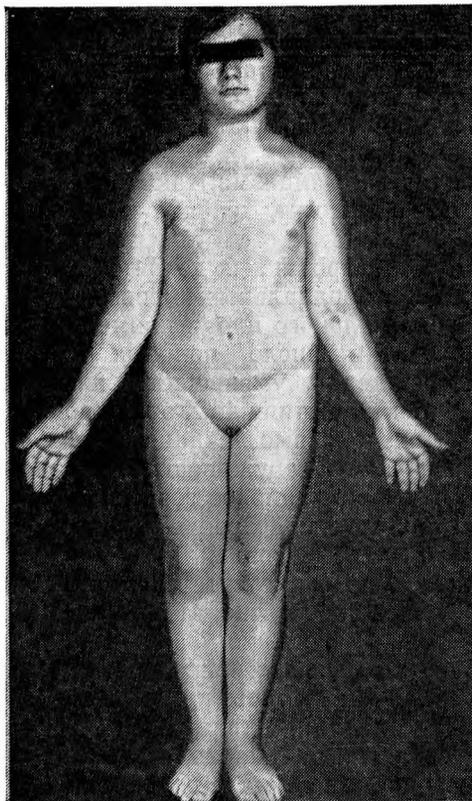


Рис. 16-16. Девочка в возрасте 15 лет с синдромом Шерешевского — Тернера.

Обращают на себя внимание отсутствие вторичных половых признаков, низкорослость, вальгусное искривление костей рук и зоб. Крыловидные складки на шее отсутствуют. При кариотипировании выявлен мозаицизм 45, X/46, XX; суточная экскреция гонадотропинов с мочой превышала 96 м. е., концентрация Т₄ в сыворотке крови составляла 22 мкг/л. Результаты исследования биоптата щитовидной железы подтвердили лимфоцитарный тиреоидит.

Появление зоба указывает на лимфоцитарный тиреоидит; воспалительное поражение кишечника проявляется болями в животе, тенезмами, кровавистой диареей; повторные желудочно-кишечные кровотечения свидетельствуют о желудочно-кишечных телеангиэктазиях. Все эти состояния с повышенной частотой встречаются среди женщин с синдромом Шерешевского — Тернера.

При мозаицизме 45, X/46, XX все перечисленные аномалии встречаются реже и выражены не столь резко. Характерные для периода новорожденности симптомы обычно отсутствуют. Крыловидные складки на шее, коарктация аорты и отек кистей и стоп бывают редко. Больные низкорослы почти так же часто, как при кариотипе 45, X, и низкорослость может быть единственным проявлением (рис. 16-16).

Вторичные половые признаки не развиваются как у больных с кариотипом 45, X, так и при мозаицизме 45, X/46, XX; в редких случаях некоторого роста грудных желез и даже появления менструаций более вероятен мозаицизм 45, X/46, XX.

Лабораторные данные. При подозрении на синдром Шерешевского — Тернера следует прибегнуть к анализу хромосом. У небольшой части девочек с клиническими признаками синдрома Шерешевского — Тернера выявляют Y-хромосому. Их кариотип отличен от остальных — 45X или 45X/46XX (см. ниже, смешанная дисгенезия гонад).

Уровень гонадотропинов в плазме крови, особенно ФСГ, обычно выше, чем у сверстников, даже в раннем возрасте. В период, предшествующий пубертату, различие между больными и здоро-

выми девочками по уровню ФСГ может не быть столь отчетливым, так как показатели в случайно взятых пробах крови больных перекрываются с нормальной вариабельностью концентрации гормона. В возрасте старше 10 лет содержание гормонов в плазме крови значительно выше, приближаясь к климактерическому уровню. Вариабельность концентраций ФСГ и ЛГ день ото дня в период пубертата, вероятно, связана с импульсной секрецией гормонов. В возрасте старше 10—12 лет отчетливо повышена экскреция гонадотропинов с мочой, но в период до пубертата этот показатель менее надежен. Экскреция эстрогенов и уровень эстрадиола в плазме крови очень низкие. Реакция гормона роста на стимуляцию нормальная.

Рентгенологическое обследование помогает выявить пороки развития сердечно-сосудистой системы и почек. Из аномалий развития скелета чаще всего отмечают укорочение четвертых плюсневых и пястных костей, дисгенезию эпифизов в области локтевых и коленных суставов, нарушение минерализации костей, сколиоз и расщепление тел позвонков.

У больных и их родственников в большом проценте случаев повышен титр антител к тиреоидным антигенам. Примерно у $1/3$ больных обнаруживают скрытый сахарный диабет.

Лечение. Заместительная терапия эстрогенами показана, однако мало известно и существуют разные точки зрения об оптимальном возрасте ее начала. Должна быть обеспечена психологическая подготовленность к ней больного. Некоторые эндокринологи рекомендуют предварительно провести лечение анаболическими средствами для ускорения роста и только потом назначают эстрогены. Однако это не приводит к увеличению окончательного роста. Другие считают необходимым откладывать лечение эстрогенами до середины второго десятилетия жизни, чтобы не ускорить остановку роста, однако и это не подтверждается клиническим эффектом. Наконец, третьи советуют начальную терапию проводить самыми малыми дозами эстрогенов (этинилэстрадиол в дозе 100 нг/кг в сутки) начиная с 9—10-летнего возраста. Влияние лечения по этой схеме на окончательный рост еще нужно определить.

В любом случае все больные получают циклическое лечение эстроген-прогестеронами. Лечение при низкорослости сочетанием гормона роста и оксандролонa еще проходит клинические испытания. Кратковременное ускорение роста происходит, однако влияние на окончательный рост не известно. У больных, имеющих длительную адекватную психосоциальную поддержку, прогноз в отношении нормального образа жизни вполне благоприятный.

Дисгенезия гонад при кариотипе XX

У некоторых фенотипически нормальных девочек бывает такая же дисгенезия яичников, как при кариотипе 45,X, но без сопутствующих соматических признаков синдрома Шерешевского-

го — Тернера; в таких случаях говорят о «чистой» дисгенезии гонад. Иногда о больных женщинах с кариотипом 46,XY говорят, что у них синдром Швиера, который обсуждается ниже в связи с мужским псевдогермафродитизмом. Здесь речь пойдет только о дисгенезии гонад при кариотипе 46,XX, нозологически отличной от двух других форм. Дисгенезии при кариотипах XX и XY никогда не встречаются в одной семье.

В детском возрасте патология диагностируется редко, поскольку наружные половые органы больных сформированы правильно, какие-либо видимые аномалии развития отсутствуют и темп роста нормальный. В соответствующем возрасте не развиваются вторичные половые признаки. Уровни гонадотропинов в плазме крови повышены. Задержка слияния эпифизов приводит к формированию евнухоидного телосложения.

Случаи поражения сибсов, кровного родства родителей больного и отсутствие мозаицизма (даже в соединительнотканых тяжах — остатках гонад) — все в комплексе указывает на ауто-сомно-рецессивное наследование патологии. По-видимому, ауто-сомные гены играют существенную роль в нормальной дифференцировке яичников. В 5 семьях дисгенезия гонад при кариотипе XX ассоциировалась с сенсоневральной глухотой; возможно, подобное сочетание представляет собой генетически иную патологию. Опухоли яичников у таких больных не описаны. Лечение состоит в заместительной терапии эстрогенами.

Дисгенезия гонад при кариотипе 45, X/46, XY

Синдром, обозначаемый как смешанная дисгенезия гонад, чрезвычайно вариабелен по своим проявлениям: от крайних форм, сходных с синдромом Шерешевского — Тернера, до мужского фенотипа с уретрой в половом члене. Различают три главных клинических фенотипа. Низкорослость относится к наиболее ярким общим признакам. У некоторых больных отсутствуют черты маскулинизации; они отличаются женским фенотипом и часто соматическими признаками синдрома Шерешевского — Тернера. Заболевание распознается при обследовании в связи с низкорослостью или отставанием развития вторичных половых признаков при проведении хромосомного исследования. Маточные трубы и матка выявляются. Гонады состоят из внутрибрюшных недифференцированных тяжей: при хромосомном анализе их клеток часто выявляют линии с набором XY хромосом. Гонады в этих случаях отличаются от таковых при синдроме Шерешевского — Тернера: наряду с волокнистой соединительной тканью в них выявляются канальцевые и стержнеподобные структуры, скопления гранулезных клеток, а иногда и клетки мезонефрального гилюсного типа.

Иногда Y-хромосома представлена неполностью, а только фрагментом (45X/45,X+fra). Цитогенетические методы не позволяют установить принадлежность фрагмента к Y-хромосоме, од-

нако исследование специфических тестов позволило выявить специфические для Y-хромосомы последовательности ДНК в структуре фрагмента и твердо доказать его происхождение.

У других больных очень умеренная вирилизация чаще проявляется лишь увеличением клитора в препубертатном возрасте. Имеются нормальные мюллеровы структуры. Однако в пубертатном периоде вирилизация становится отчетливой. У больных удается обычно обнаружить одно яичко в брюшной полости, с другой стороны тяж вместо гонады и маточные трубы с двух сторон.

У многих больных отмечается только неопределенность строения гениталий. Это самая частая фенотипическая группа детей первого года жизни. Яичко и семявыносящий проток обнаруживаются с одной стороны в губошоночной складке и один гонадный тяж с другой. Несмотря на наличие яичка, определяются и маточные трубы, чаще симметрично. Инфантильная или рудиментарная матка может быть обнаружена почти всегда. Описаны и другие генотипы и фенотипы, в частности 45X/46XY/47XYYY. Не ясно, почему один и тот же набор хромосом (45X/46XY) может приводить к таким различным фенотипическим проявлениям. Подходящим объяснением служит переменная экспрессия Y-хромосомы. Высокорастворимая цитогенетическая техника дает возможность выявить изменения в самой Y-хромосоме.

Дети с женским фенотипом не представляют трудностей в выборе направления воспитания. Больные с малой тяжестью вирилизации также обычно воспитываются как девочки. Дети с неопределенным типом гениталий часто ошибочно трактуются как больные с мужским псевдогермофродитизмом. В большинстве случаев детей следует воспитывать как девочек. Аргументация следующая: низкий рост, легкость реконструкции половых органов, предрасположенность к злокачественным опухолям половых органов. У отдельных больных, наблюдавшихся до взрослого периода жизни, яичко, казавшееся нормальным в детстве, в дальнейшем утратило функционально активные клетки Лейдига и Сертоли.

Опухоли половых желез, обычно гонадобластомы, развиваются почти у 25% больных, с большой частотой при более выраженном женском фенотипе. Опухоли из половых клеток предшествуют стадиям карциномы *in situ*. Соответственно, обе гонады должны быть удалены у всех детей, воспитываемых как девочки и недифференцированные гонады удаляются у небольшого числа больных, ориентированных на мужской пол.

Женщины с кариотипом XXX. Это самая распространенная аномалия X-хромосом у женщин; ее частота среди живорожденных девочек составляет почти 1 : 1000. В раннем возрасте хромосомную анеуплоидию обычно не диагностируют, хотя у таких девочек часто отмечают малые аномалии развития, в частности клинодактилию, эпикант, гипертелоризм. У большинства из них

сохраняется нормальный интеллект, однако могут быть особенности типа эмоциональной незрелости, речевых затруднений и трудностей обучения. Половое созревание происходит в обычные сроки, способность к деторождению тоже не изменена. Сообщается о большем риске врожденных аномалий у потомства.

Женщины с кариотипами XXXX и XXXXX. Описаны примерно 17 женщин с четырьмя и 6 с пятью X-хромосомами в кариотипе. Все они, кроме одной девочки с кариотипом 48,XXXX, были умственно отсталы. К числу других часто отмечаемых аномалий развития принадлежат эпикант, гипертелоризм, клинодактилия, единственная поперечная складка на ладонях, радиоульнарный синостоз и врожденные пороки сердца. Может быть неполное половое созревание, либо оно не наступает вообще.

Синдром Нунан

Девочки с синдромом Нунан имеют особенности и проявления, близкие к таковым у девочек с синдромом Шерешевского — Тернера 45,X, однако им свойствен нормальный хромосомный набор 46,XX. Многие признаки напоминают синдром Нунан у мальчиков. Фенотип отличается от синдрома Шерешевского — Тернера следующими особенностями: 1) более частой задержкой умственного развития; 2) более частым клапанным стенозом легочной артерии или дефектом межпредсердной перегородки, чем коарктацией аорты; 3) несмотря на дефект гонад, половое созревание обычно происходит.

Другие формы дисгенезии яичников

В настоящее время все чаще встречаются молодые женщины с нормальным кариотипом, у которых обнаруживают тяжёлые яичники, содержащие в лучшем случае единичные половые клетки. Секреция гонадотропинов повышена. Более частой причиной недостаточности яичников становятся действие цитостатических препаратов и облучение желез в связи с лечением злокачественных процессов. Обследование молодых женщин с болезнью Ходжкина показало, что последствия комбинации химиотерапии и облучения таза неблагоприятнее, чем при каждом виде терапии, взятом в отдельности. Сохранение или восстановление функции яичников после облучения или комбинированной химиотерапии у подростков более вероятно, чем у взрослых женщин; известны случаи нормальной беременности после такого лечения. Применение современных терапевтических схем, вероятно, приводит к некоторому поражению яичников у 50% девочек, леченных по поводу раковых заболеваний.

Аутоиммунные процессы в яичниках преимущественно встречаются в сочетании с аутоиммунным полиэндокринным синдромом типа I или как самостоятельное заболевание. У заболевших девочек вторичные половые признаки могут не

развиться, а при заболевании молодых женщин возможна вторичная аменорея. Яичники инфильтрированы лимфоцитами или просто выглядят тяжами. В большинстве случаев в крови находят антитела к стероидным клеткам.

Причиной недостаточности яичников, проявляющейся первичной или вторичной аменореей, может быть галактоземия. Повышенные даже в раннем возрасте уровни в крови ФСГ и ЛГ отражают поражение яичников на ранних стадиях развития. Антител к яичниковым антигенам не находят. Недостаточность яичников развивается еще в период внутриутробного развития, о чем свидетельствует ее наличие даже у девочек, с рождения находившихся на безгалактозной диете. Гетерозиготные по гену галактоземии женщины во время беременности должны строго соблюдать безгалактозную диету.

Гипоплазия яичников и повышенные уровни в крови гонадотропинов бывают при атаксии-телеангиэктазии; причина гипоплазии неизвестна, но последняя, по-видимому, является составным компонентом синдрома.

Гипогонадотропный женский гипогонадизм (вторичный гипогонадизм)

Гипофункция яичников может быть обусловлена недостаточной секрецией гонадотропных гормонов. Нарушение связывают с передней долей гипофиза, однако накапливается все больше данных о том, что, как и у мужчин, у многих женщин с вторичным гипогонадизмом причина кроется в нарушении функции гипоталамуса.

Этиология. Гипопитуитаризм. Деструктивные процессы в самом гипофизе или вблизи от него почти всегда приводят к нарушению секреции гонадотропинов, как и других гормонов гипофиза. Однако при идиопатическом гипопитуитаризме чаще всего нарушена функция гипоталамуса. В таких случаях введение люлиберина сопровождается повышением уровней ФСГ и ЛГ в плазме крови, а введение тиролиберина провоцирует повышение концентрации ТТГ, подтверждая сохранность гипофиза.

Изолированная недостаточность гонадотропинов. Эту гетерогенную группу заболеваний начинают классифицировать лишь теперь с помощью люлиберина. Подтверждена возможность изолированной гипофизарной недостаточности ФСГ, но в большинстве случаев гипофиз функционирует нормально, а дефект локализуется в гипоталамусе.

Описано несколько спорадических случаев аноسمии, сочетающейся с гипогонадотропным гипогонадизмом. Женщины с аносмией и гипогонадизмом встречаются также в родословных, отягощенных синдромом Кальманна, но в таких семьях гипогонадизмом чаще страдают лица мужского пола.

Недостаточность гонадотропного гормона в некоторых случаях предстает и как компонент аутосомно-рецессивно наследуемых

синдромов, таких как синдромы Лоренса — Муна — Бидля, Карпентера, множественных веснушек.

Диагноз. При сочетании с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза поставить диагноз несложно. В то же время изолированный гипоgonадотропный гипоgonадизм трудно дифференцировать от физиологической задержки пубертата. Повторное определение уровней ФСГ и ЛГ, особенно во сне, помогает обнаружить их эпизодическое повышение, озаменующее начало пубертатного периода.

Поликистоз яичников (синдром Штейна — Левенталя)

Синдром характеризуется аменореей, гирсутизмом, ожирением с двусторонним поликистозом яичников. Однако не все эти признаки могут быть представлены одновременно.

Начало беспокойства больных относится к периоду пубертата или несколько позже, когда возникает гирсутизм. Менструации нерегулярны. Позднее выявляется бесплодие, связанное с ановуляторным характером циклов. Увеличение яичников нередко можно обнаружить при пальпаторном обследовании через живот и прямую кишку. Они хорошо выявляются при ультразвуковом исследовании. Патогенез заболевания не выяснен, однако есть подтверждение первичной роли гипоталамического повреждения.

Все чаще описывают сочетание поликистоза яичников с *acanthosis nigricans*, резистентностью к инсулину и ожирением у молодых женщин. У всех женщин с *acanthosis nigricans* необходимо исследовать функцию яичников и определить толерантность к глюкозе.

Поздно проявившаяся врожденная вирилизующая гиперплазия надпочечников может имитировать поликистоз яичников. При гормональном базальном уровне 17-оксипрогестерона истинную природу вирилизации помогает установить проба со стимуляцией кортикотропином.

Двусторонняя клиновидная резекция яичников приводит к установлению нормальных овуляторных менструальных циклов в 70—80% случаев, в некоторой мере устраняет торможение секреции ФСГ и восстанавливает нормальное созревание фолликулов. Эффект такого лечения часто кратковременный, поэтому иногда целесообразно отложить операцию до того момента, когда большая захочет иметь ребенка. Молодых девушек предпочтительнее лечить кломифена цитратом.

Псевдопреждевременное половое развитие при поражении яичников

Функциональная активность яичников в детском возрасте чаще всего связана с опухолями. Большинство опухолей синтезируют эстрогены, но некоторые продуцируют андрогены. Нередки случаи, когда одна и та же опухоль продуцирует и эстрогены, и

андрогены, либо определяет эстрогенные проявления у одной больной и андрогенные — у другой. Примером могут служить редко встречающиеся андробластомы яичников, которые стимулируют изосексуальное преждевременное половое развитие одних девочек и маскулинизацию других (см. также раздел 15.19).

Заболевания яичников с повышенной секрецией эстрогенов. Такие опухоли вызывают изосексуальное преждевременное половое развитие, но на их долю приходится лишь небольшой процент всех случаев раннего полового созревания.

Опухоли из гранулезных клеток и клеток внутренней оболочки фолликула (гранулезотекклеточные)

Если развившаяся в детском возрасте опухоль яичника продуцирует эстрогены, то ее источником чаще всего служат гранулезные клетки и клетки оболочки фолликулов. Соотношение гранулезных и оболочечных клеток в таких опухолях вариабельно; обычно у детей доминируют гранулезные клетки и лишь редкие опухоли состоят почти целиком из клеток внутренней оболочки фолликула (текома). Тельца Калла — Экснера наблюдаются редко. Лютеинизация закономерна.

Клинические проявления. Описан случай обнаружения опухоли у новорожденной девочки, а также 36 случаев с половым созреванием ранее, чем в возрасте 2 лет. 50% случаев возникают у детей до 10 лет. Грудные железы увеличиваются, округляются, набухают, развиваются соски. Наружные половые органы выглядят так же, как у здоровой девочки в период пубертата; матка увеличена. Белое отделяемое из влагалища сменяется нерегулярными или циклическими менструациями. Однако овуляции не происходит и половое развитие носит псевдопреждевременный характер. Волосы на лобке обычно не растут, за исключением случаев сопутствующей легкой вирилизации. Возможны жалобы на боли в животе и увеличение живота.

Ко времени появления отчетливых признаков преждевременного полового развития, как правило, в нижней части живота уже отчетливо пальпируется какая-то масса. Иногда, однако, опухоль настолько мала, что ее не обнаруживают даже при тщательной ректальной и абдоминальной пальпации. Такие опухоли могут быть обнаружены ультразвуковым исследованием.

В плазме крови резко повышен уровень эстрадиола; например, у 9-летней девочки с гранулезноклеточной опухолью концентрация эстрадиола достигала 4130 мкг/л, тогда как у зрелых женщин и детей с идиопатическим ранним половым развитием она не превышает 1000 мкг/л. Уровень гонадотропинов в плазме крови снижен. Реакция на люлиберин отсутствует. Процесс созревания скелета умеренно ускорен.

Опухоль следует удалить, как только поставлен диагноз. Прогноз вполне благоприятный, так как только 5% этих опухо-

лей у детей можно считать злокачественными. Тотчас после удаления опухоли часто бывает кровотечение из влагалища. Признаки полового развития становятся менее отчетливыми и в течение нескольких месяцев могут полностью исчезнуть. Нормализуется секреция эстрогенов.

Опухоль полового тяжа с аннулярными тубулами представляет собой самостоятельное заболевание, хотя и происходит из гранулезных клеток, однако только у больных с синдромом Пейтца—Джигерса. У трех девочек с этим синдромом, две из которых приходились друг другу сестрами, преждевременное созревание было обусловлено этой опухолью.

Фолликулярная киста

Кисты яичников в детском возрасте встречаются часто, но в большинстве случаев они не функционирующие и, следовательно, не вызывают феминизацию. Нередко кисту яичника обнаруживают у детей с конституционально ранним половым развитием, однако в таких случаях она вторична, а не является причиной преждевременного развития, и ее удаление не влияет на процесс полового созревания. В то же время изредка удаление фолликулярной кисты приводит к регрессии клинических признаков полового развития. Благодаря появлению чувствительных методов определения содержания гормонов такие функциональные кисты обнаруживают все чаще и чаще, в частности у детей с синдромом Мак-Кюна—Олбрайта и в других случаях преждевременного полового развития. Клинически киста проявляется так же, как истинное раннее половое созревание. Кисты функционируют автономно, поэтому уровни гонадотропинов в крови снижены, а эстрадиол — резко повышены, но те и другие могут спонтанно нормализоваться. Стимуляция таких детей люлиберинотом вызывает реакцию предпубертатного типа, а не пубертатного, как при истинном раннем половом развитии. Кисту обнаруживают с помощью ультразвуковой эхографии. Кисты очень малых размеров могут быть причиной некоторых случаев возникновения преждевременных menarche или thelarche.

Опухоли, продуцирующие андрогены

Вирилизующие опухоли яичников вообще встречаются редко, а среди девочек допубертатного периода — особенно. Описан случай обнаружения андробластомы (арренобластомы) в возрасте 4 лет, но известных случаев заболевания в возрасте до 16 лет не наберется и двух десятков. К числу других андрогенсинтезирующих опухолей принадлежат липидоклеточные опухоли и такое доброкачественное разрастание тканей яичника, как гипертекоз. Клинические проявления такие же, как при вирилизующих опухолях надпочечников, т. е. угри, гирсутизм,

увеличение клитора. О возможности подобных опухолей следует помнить, когда речь идет о девушках с гирсутизмом и вторичной аменореей. Экскреция с мочой 17-кетостероидов может быть нормальной или повышена незначительно, но концентрация тестостерона в плазме крови обычно увеличена, а уровень ЛГ снижен. Чтобы дифференцировать опухоль яичника от опухоли надпочечника, прибегают к пробам с дексаметазоном (тормозящая) и хорионическим гонадотропином (стимулирующая). Однако даже эти пробы не всегда информативны и приходится прибегать к селективной венографии, селективному взятию проб венозной крови для определения уровней гормонов, а иногда и к диагностической лапаротомии.

У больных с поликистозом яичников обычно повышены уровни в плазме крови ЛГ и тестостерона, а также реакция на люлиберин. В таких случаях показана клиновидная резекция яичников.

Гермафродитизм (интерсексуальность)

Под гермафродитизмом у мужчины подразумевают несоответствие между морфологией гонад и наружных половых органов. Выше обсуждались многие аномалии хромосом, приводящие к промежуточному типу строения наружных половых органов. Здесь речь пойдет о нарушениях половой дифференцировки при генотипе XX или XY (женский и мужской псевдогермафродитизм, соответственно). С углублением знаний о нормальной половой дифференцировке увеличивается число известных вариантов отклонений. Однако категория нарушений, называемых истинным гермафродитизмом, за редкими исключениями, все еще представляет собой мало понятную, гетерогенную группу.

Эмбриональная половая дифференцировка. При нормальной дифференцировке окончательное формирование всех половых структур в конце концов соответствует нормальному набору половых хромосом — XX или XY. Кариотип 46,XX — обязательное условие развития нормальных яичников. Необходимы для этого процесса гены расположены и в длинных, и в коротких плечах X-хромосом. В органогенезе яичников определенную роль играют, по-видимому, и аутосомные гены (см. раздел Дисгенезия гонад при кариотипе XX). Делеция короткого плеча X-хромосомы приводит к появлению соматических аномалий, характерных для синдрома Шерешевского — Тернера. Процесс развития мужского фенотипа значительно сложнее. Дифференцировка семенников контролируется генами короткого плеча Y-хромосомы. За редкими исключениями обнаружение яичек свидетельствует о наличии Y-хромосомы; исключения (мужчины с кариотипом XX и истинный гермафродитизм при кариотипе XX) обычно связаны с транслокацией детерминирующих мужской пол генов на отцовские X-хромосомы.

Этиологическая классификация гермафродитизма

Женский псевдогермафродитизм

Воздействие андрогенов

Источник — плод

Врожденная гиперплазия надпочечников

недостаточность 21-гидроксилазы

недостаточность 11 β -гидроксилазы

недостаточность 3 β -оксистероид дегидрогеназы

Опухоль надпочечника

Источник — мать

Вирилизующая опухоль

Яичника

Надпочечника

Андрогенные препараты

Препараты, содержащие прогестерон

Неизвестного происхождения

Обычно в сочетании с другими пороками развития (скелета, мочевыводящей системы, желудочно-кишечного тракта)

Мужской псевдогермафродитизм

Нарушение дифференцировки яичек

Делеция короткого плеча Y-хромосомы

«Чистая» дисгенезия гонад при кариотипе XY (синдром Швнера)

Синдром агенезии гонад при кариотипе XY

Антигенная недостаточность с камптомелической дисплазией при кариотипе XY

Нарушение синтеза тестикулярных гормонов

Аплазия интерстициальных клеток — патология рецептора ЧХГ — ЛГ?

Врожденные дефекты синтеза тестостерона

Недостаточность холестерин-20,22-десмолазы

Недостаточность 3 β -оксистероид дегидрогеназы

Недостаточность 17 α -гидроксилазы

Недостаточность 17,20-десмолазы

Недостаточность 17 β -оксистероид дегидрогеназы

Неэффективность действия антимюллеровского гормона (синдром грыжи матки)

Нарушение синтеза

Резистентность

Нарушение действия андрогенов

Нарушение превращения тестостерона в дегидротестостерон — недостаточность 5 α -редуктазы

Синдром тестикулярной феминизации

Дефект цитозольного рецептора

Пострецепторный дефект

Неполная тестикулярная феминизация

Синдром Рейфенштейна (синдромы Любса, Джилберта — Дрифуса, Роузуотера)

Уменьшение числа цитоплазматических рецепторов при нормальном цитоплазматическом рецепторе

Неясного генеза

С аниридией

С опухолью Вильмса

С нефрозом или нефритом

Истинный гермафродитизм

При кариотипе XX

При кариотипе XY

Химеризм XX/XY

Семейный

Антиген гистосовместимости Y, (H—Y) антиген, — поверхностный клеточный компонент, обнаруженный на клетках мужских

особей всех видов млекопитающих. Он детерминирует мужской пол, направляя исходно недифференцированные гонады по пути дифференцировки в семенники, что имеет место примерно на 5-й—6-й неделе внутриутробного развития. Согласно современным представлениям, структурный ген антигена H—Y расположен в Y-хромосоме, но его функция контролируется геном, локализованным в дистальном конце короткого плеча X-хромосомы. Предположительно, H—Y гены находятся также на аутосомах нормальных индивидуумов. Ген антигена H—Y, по-видимому, является основным, детерминирующим мужской фенотип. Если он есть, то мужской фенотип развивается даже в присутствии нескольких X-хромосом. Серологический тест на антиген H—Y слишком сложный метод с большими погрешностями. Новые методы с использованием моноклональных антител и метод ELISA, применяемые достаточно широко, позволяют диагностировать гермафродитизм. С их помощью выявляют эффект присутствия генов Y-хромосомы даже тогда, когда сама хромосома в кариотипе не может быть выявлена. У плода с кариотипом XX женский фенотип развивается просто потому, что отсутствует детерминирующий мужской пол ген или антиген H—Y. У непродуцирующего H—Y плода исходно бипотентная гонада дифференцируется в яичник, но не ранее 12 нед гестационного возраста.

Что касается плода генетически мужского пола, то как только неопределенная гонада дифференцируется в семенник, последний начинает продуцировать гормоны, которые приводят к маскулинизации, начинающейся примерно на 8-й неделе внутриутробного развития. В период маскулинизации (8—12 недели гестации) яички плода продуцируют 2 гормона. Один из них — тестостерон. О его секреции косвенно свидетельствует цитодифференцировка клеток Лейдига и прямо — результаты определения содержания тестостерона в яичках и плазме плода. Секреция тестостерона в этот критический для дифференцировки период, по-видимому, стимулируется плацентарным хорионическим гонадотропином (ЧХГ). Вероятно, тестостерон инициирует превращение вольфова протока в придаток яичка, семявыносящий проток и семенной пузырек. Кроме того, тестостерон превращается с помощью 5 α -редуктазы в активный метаболит — дегидротестостерон, который вызывает вирилизацию урогенитального синуса и наружных половых органов. Для того чтобы тестостерон привел к маскулинизации плода с кариотипом XY, необходим функциональный рецептор андрогена, синтез которого контролируется геном, сцепленным с X-хромосомой. В случае нарушения синтеза тестостерона нормальная маскулинизация невозможна, несмотря на присутствие антигена H—Y в яичках и нормальных рецепторов андрогена. Путь биосинтеза андрогенов представлен на рис. 16-17, на котором показаны также возможные его нарушения.

Другой гормон, продуцируемый яичками плода, — фактор торможения парамезонефрального протока (ФТПП). Этот глико-

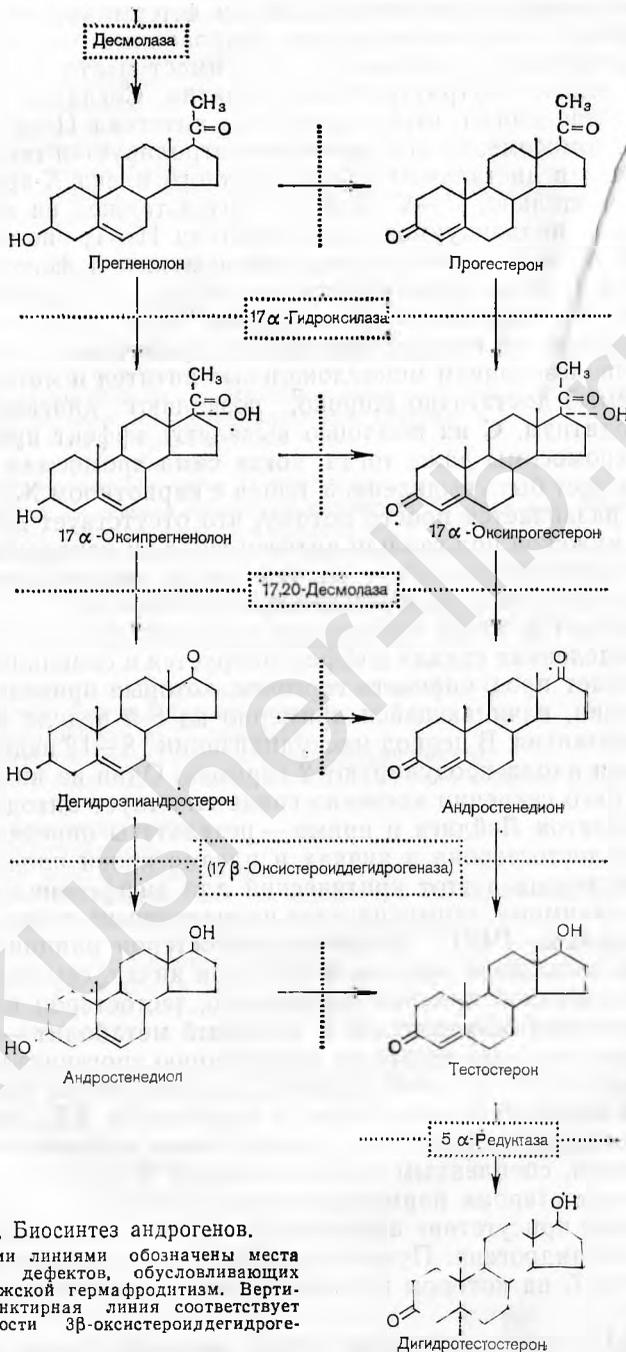


Рис. 16-17. Биосинтез андрогенов.

Пунктирными линиями обозначены места ферментных дефектов, обуславливающих ложный мужской гермафродитизм. Вертикальная пунктирная линия соответствует недостаточности 3β -оксистероиддегидрогеназы.

протеин большой молекулярной массы синтезируется сертолиевыми клетками (суспендоцитами). Он действует лишь в течение короткого критического периода, но продуцируется, начиная чуть ли не с момента дифференцировки семенников до перинатального периода. Под влиянием ФТПП парамезонефральный проток подвергается обратному развитию; в отсутствие ФТПП последний сохраняется. Таким образом, женский фенотип развивается независимо от гонад. Для нормальной женской дифференцировки достаточно отсутствия антигена H—Y, тестостерона и фактора торможения парамезонефрального протока; мужская дифференцировка фенотипа фактически навязывается исходно женскому потенциалу гормонами, продуцируемыми яичками плода. В настоящее время подтверждена возможность нарушения на каждом из этих этапов.

Женский псевдогермафродитизм

При женском псевдогермафродитизме кариотип 46,XX, гонады — яичники, но наружные половые органы вирилизированы. Из-за отсутствия фактора торможения парамезонефрального протока развиваются матка, маточные трубы и яичники. Механизмы нормальной дифференцировки женского пола значительно проще механизмов дифференцировки мужского пола, поэтому вариантов и причин женского псевдогермафродитизма относительно немного. В большинстве случаев он связан с избыточным андрогенным воздействием на плод генотипически женского пола в период внутриутробного развития, а последствия такого воздействия заключаются главным образом в вирилизации наружных половых органов (гипертрофия клитора и слияние половых губ в «мошонку»).

Врожденная гиперплазия надпочечников. Это самая частая причина женского ложного гермафродитизма. Степень вирилизации максимальная при недостаточности 27-гидроксилазы и 11-гидроксилазы, но некоторая вирилизация наблюдается также при недостаточности 3 β -оксистероиддегидрогеназы. При прочих равных условиях при сольтергяющей форме гиперплазии вирилизация более выражена, чем в отсутствие избыточного выведения соли. Иногда маскулинизация настолько сильная, что приводит к образованию полностью пенильного мочеиспускательного канала и создает впечатление мужских половых органов с крипторхизмом.

Маскулинизирующие опухоли у матери. Описаны 18 случаев, когда плод женского пола подвергся внутриутробной вирилизации в результате наличия у матери опухоли, продуцирующей андрогены. В 4 случаях опухоль представляла собой доброкачественную аденому надпочечника, остальные — злокачественные опухоли яичников, в частности андробластомы, лютеомы и опухоли Крукенберга. Вирилизация матери проявляется увеличением клитора, появлением угрей, снижением тембра голоса, сниже-

нием лактации, гирсутизмом и повышением концентрации андрогенов в крови и моче. У детей в той или иной мере увеличен клитор, нередко в сочетании со слиянием половых губ. При женском ложном гермафродитизме неясного генеза у ребенка следует определить уровень тестостерона в плазме крови матери.

Введение беременным женщинам андрогенных препаратов. Описано несколько случаев индукции женского псевдогермафродитизма тестостероном и 17-метилтестостероном. Однако чаще всего причиной вирилизации служили определенные прогестагенные препараты, принимаемые с целью лечения угрожающего выкидыша. В последнее время эти прогестины заменены другими, не оказывающими вирилизующего действия.

Описаны девочки с ложным гермафродитизмом неясной этиологии. В таких случаях аномалии наружных половых органов обычно сочетаются с другими врожденными пороками развития, в частности мочевыводящей системы и желудочно-кишечного тракта. Этиология таких синдромов не установлена.

Мужской псевдогермафродитизм

При мужском ложном гермафродитизме кариотип 46,XY, но наружные половые органы вирилизированы неполностью, промежуточного типа строения или полностью женские. Если удается найти гонады, это всегда семенники, но развитые в разной степени — от нормальных до рудиментарных. Учитывая сложность процесса вирилизации, не приходится удивляться многообразию вариантов мужского псевдогермафродитизма.

Нарушение дифференцировки семенников. Первый этап дифференцировки мужского пола заключается в превращении недифференцированной гонады в семенник. Если при кариотипе XY имеется делеция короткого плеча Y-хромосомы и/или отсутствуют определяющие мужской пол гены, превращение не происходит. Развивается женский фенотип, хорошо развиты парамезонефральные протоки, но гонады представлены недифференцированными тяжами. В противоположность столь глубоким последствиям делеции короткого плеча Y-хромосомы делецию даже всего длинного плеча (Yq⁻) обнаруживали у нормально развитых мужчин. У большинства из них отмечаются азооспермия и низкорослость, что подтверждает тот факт, что в норме в Y-хромосоме (длинное плечо) есть гены, препятствующие выявлению этих признаков. При других синдромах, включающих отсутствие дифференцировки семенников, Y-хромосома морфологически не изменена.

Камптомелическая дисплазия, форма дисплазии, характеризующаяся короткими конечностями, по-видимому, наследуется, как аутосомный признак. У многих больных с женским фенотипом кариотип 46,XY и у них происходит метаморфоза пола. Внутренние половые органы представлены маткой и маточными трубами. Гонады внешне выглядят яичниками; гистологически

они иногда похожи на неправильно сформированную ткань семенника, в других случаях — более похожи на яичники новорожденных девочек. У 3 обследованных больных антиген Н—У отсутствовал. Предполагается, что мутация, лежащая в основе камптомелической дисплазии, одновременно препятствует продукции антигена Н—У или его встраиванию в клеточную мембрану; в результате исключается возможность нормальной дифференцировки семенника.

«Чистая» дисгенезия гонад при кариотипе ХУ (синдром Швиера). Определение «чистая» отличает эту форму от дисгенезии гонад хромосомной этиологии и от форм, сочетающихся с соматическими аномалиями. При рождении половые органы женские, включая влагалище, матку и маточные трубы. Однако в период пубертата грудные железы не развиваются, менструации не появляются. Гонады состоят из почти не дифференцированных тяжей, несмотря на присутствие в кариотипе цитологически нормальной Y-хромосомы. У большинства обследованных больных обнаруживают антиген Н—У, но, как полагают, эмбриональная гонада по неизвестной причине на него не реагирует. В других случаях, когда антиген Н—У не определяется, предполагают мутацию гена, расположенного в коротком плече X-хромосомы и регулирующего продукцию антигена Н—У. В тех и других случаях примитивная гонада не дифференцируется и не выполняет никаких функций, присущих семенникам, в том числе не тормозит развитие парамезонефральных протоков. Гонады иногда содержат хилусные клетки, способные продуцировать некоторое количество андрогенов, тогда в период пубертата возможна некоторая вирилизация, например, увеличение клитора. Больные растут нормально, другие пороки развития отсутствуют. Тяжеобразные гонады могут переродиться в опухоли, такие как гонадобластомы и дисгерминомы, и даже в более раннем возрасте, чем при синдроме тестикулярной феминизации. Поэтому их следует удалить тотчас после постановки диагноза, независимо от возраста больного.

«Чистая» дисгенезия гонад бывает и при кариотипе 46,XX.

Синдром агенезии гонад при кариотипе ХУ (синдром эмбриональной регрессии семенников). При этом редко встречающемся синдроме наружные половые органы выглядят несколько сходными с женскими: гипоплазия половых губ, более или менее выраженное их слияние, маленький, клитороподобный половой член, перинеальное отверстие мочеиспускательного канала. Матку, ткань гонад и влагалище обычно не находят. В возрасте, соответствующем пубертату, вторичные половые признаки не развиваются и в крови повышена концентрация гонадотропинов. В большинстве случаев больных воспитывают как девочек.

У некоторых больных с агенезией гонад при кариотипе ХУ во время обследования гонады обнаружены не были, но в ответ на стимуляцию человеческим хорионическим гонадотропином у них резко повышался уровень тестостерона в крови, что свиде-

тельствовало о присутствии где-то интерстициальных клеток. Сообщается о сибсах с идентичной патологией. Полагают, что при этой патологии ткань семенников плода функционирует, причем достаточно длительно, но функция интерстициальных клеток минимальна и не может обеспечить развитие структур протока первичной почки. Обследован 21 больной с этим синдромом, H—Y-антиген исследован у двух из них и был положителен у обоих. Дегенеративные изменения появляются в срок между 8-й и 12-й неделей. Если регрессия начинается до 8-й недели, формируется синдром Швиера, между 14-й и 20-й неделей — синдром рудиментарных яичек, а после 20-й недели — анорхия.

При двусторонней анорхии семенники отсутствуют, однако фенотип полностью мужской. В подобных случаях предполагают, что ткань, обладающая функцией фетальных семенников и бывшая активной в критический период дифференцировки, позднее на каком-то этапе была повреждена. Случаи двусторонней анорхии у монозиготных близнецов, а также односторонней анорхии у монозиготных близнецов и у сибсов свидетельствуют о наследственной предрасположенности к поражению яичек плода. Сочетание в одной родословной случая анорхии и синдрома агенезии гонад указывает на регрессию у больных эмбриональных семенников и на связь между этими двумя формами патологии.

Нарушение синтеза тестикулярных гормонов. Охарактеризованы пять наследственно обусловленных форм ферментативной недостаточности на пути биосинтеза тестостерона семенниками плода и описано нарушение дифференцировки клеток Лейдига. Все эти нарушения приводят к мужскому ложному гермафродитизму из-за недостаточной маскулинизации плода, имеющего кариотип 46,XY. В период до пубертата уровни тестостерона в крови низкие, поэтому для оценки способности семенников ребенка синтезировать тестостерон прибегают к пробе со стимуляцией хроническим гонадотропином.

Аплазия интерстициальных клеток. Двое взрослых больных с этой патологией имели женские наружные половые органы с коротким, слепо оканчивающимся влагалищем и яички в обоих паховых каналах; матка отсутствовала. У одного ребенка допубертатного периода наружные половые органы имели сомнительное строение. В отличие от больных с синдромом тестикулярной феминизации у них не развивались грудные железы. Оволосение лобка скудное или нормальное, уровни тестостерона в крови низкие и не повышаются в ответ на введение хорионического гонадотропина. Низкие концентрации предшественников тестостерона на пути его биосинтеза исключали нарушение синтеза тестостерона. Уровень в плазме крови Лг был повышен, но концентрация ФСГ — нормальная. В семенниках отсутствовали интерстициальные клетки. Все эти изменения объясняют их избирательной агенезией. Возможно, они не дифферен-

цируются вследствие недостаточности рецепторов, через которые ЛГ связывается с ними. Стимуляция хорионическим гонадотропином необходима для дифференциальной диагностики с тестикулярной феминизацией. Родители одного из больных были кузнецами, что указывает на возможность аутосомно-рецессивного наследования.

Недостаточность 20,22-десмолазы. Этот фермент, обозначаемый в настоящее время как P₄₅₀ SCC, необходим на раннем этапе для метаболизации холестерина. С его помощью отщепляется боковая цепь. При его отсутствии не происходит синтез глюко- и минералокортикоидов и половых стероидов. В надпочечниках накапливаются липиды (липоидная гиперплазия надпочечников). Больные мальчики отличаются женским фенотипом при мужском типе формирования половых протоков. Чаще всего заболевание проявляется адреналовыми кризами и симптомами потери соли. То и другое свойственно для генетических мальчиков и девочек. Сообщается и о неполной недостаточности фермента с умеренной вирилизацией у мальчиков и сравнительно поздним выявлением потери соли.

Недостаточность 3β-оксистероид дегидрогеназы. У мальчиков с этой формой врожденной гиперплазии надпочечников (см. раздел 16.23) в той или иной степени выражена гипоспадия, которая может сочетаться с раздвоением мошонки и крипторхизмом. Обычно у больного вскоре после рождения появляются признаки избыточного выведения соли. Описаны случаи неполной недостаточности фермента. У некоторых мальчиков половое созревание происходит без особенностей.

Недостаточность 17-гидроксилазы. Дефицит этого фермента приводит к снижению секреции гонадных стероидов и кортизола в надпочечниках с вторичным увеличением в них продукции задерживающих соль стероидов. Мужчины с этим синдромом имеют женский фенотип. У четырех больных отмечалась разная степень вирилизации: от спаек половых губ до перинеальной гипостадии и крипторхизма. Парамезонефральные протоки отсутствуют, что указывает на активность соответствующего ингибирующего гормона у плода. Уровни кортизола и тестостерона низкие. Выявляется зависимость от АКТГ гиперсекреция кортикостерона и дезоксикортикостерона. Ось ренин — альдостерон соответственно угнетена. Артериальное давление в раннем детстве остается в пределах нормы, но со второго десятилетия жизни гипертензия и гипокалиемия становятся постоянными. При уменьшении продукции андрогенов половое созревание не наступает. Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У гипотетических девочек с этим синдромом формируются нормальные половые структуры и признаки во внутриутробном развитии, однако созревание в пубертате у них не наступает. Наступают гипокалиемия и гипертензия.

Недостаточность стероид-17,20-десмолазы. Этот фермент отщепляет боковую цепь 17-оксипрегненолона и 17-оксипрогесте-

рона с образованием при этом дегидроэпиандрогестерона и андростенедиона (см. рис. 16-8). Продукция стероидов при дефиците фермента уменьшается до полного ее прекращения. От степени недостаточности фермента зависит строение половых органов. Оно может варьировать от женского фенотипа до мужского типа с микропенисом, раздвоенной мошонкой и перинеальной гипоспадией. Заболевание отмечено у 10 больных с хромосомным набором XY, среди которых были родные и двоюродные братья и сестры. Предполагается аутосомно-рецессивное наследие.

Диагностика основывается на исследовании уровня C_{21} и C_{19} стероидов в крови и прегнанетриола в моче до стимуляции надпочечников и половых желез и после нее.

Недостаточность 17β -оксистероид дегидрогеназы. Этот фермент, называемый также 17-кетостероидредуктазой, — последний в цепи биосинтеза тестостерона. Больные с XY кариотипом отличаются женским фенотипом или промежуточным строением половых органов. У одного из них был близкий к норме мужской фенотип. Больные женским фенотипом или промежуточным были полностью феминизированы и воспитывались, как девочки, вплоть до периода пубертата, когда у них появлялись признаки вирилизации, иногда гинекомастия, в связи с которыми, а также по поводу первичной аменореи они подвергались обследованию. Короткое влагалище оканчивается слепо, шейка матки и матка отсутствуют. В препубертатный период могут возникать трудности с отграничением от синдрома тестикулярной феминизации, однако проба с человеческим хорионическим гонадотропином позволяет обнаружить дефект конверсии Δ^4 -андростенедиона в тестостерон (см. рис. 16-18). Уровень тестостерона в плазме снижен, в то время как Δ^4 -андростенедиона повышен. Отношение второго к первому после введения ЧХГ резко увеличивается.

Родственные связи между родителями больных в нескольких семьях и заболевание сиблингов подтверждают аутосомно-рецессивное исследование. У больных, воспитанных девочками, яички удаляют и проводят заместительное лечение эстрогенами. Возможно и воспитание по мужской направленности.

Синдром грыжи матки. При этом синдроме яички плода нормально продуцируют тестостерон и больные мальчики полностью вирилизированы. Однако ввиду недостаточности тестикулярного фактора, тормозящего развитие парамезонефральных протоков (ФТПП), последние сохраняются. Это обычно обнаруживается, когда при операции по поводу паховой грыжи у здорового во всех других отношениях мужчины обнаруживают матку и маточные трубы. Степень развития парамезонефральных протоков переменна и не всегда симметрична. Функция семенников, включая сперматогенез, нормальная. Патология может быть обусловлена нарушением синтеза ФТПП или резистентностью к нему органа-мишени. Описаны минимум 7 родословных с несколькими лицами мужского пола — носителями этого признака,

что указывает на рецессивный тип наследования (аутосомный или сцепленный с X-хромосомой). Лечение заключается в удалении структур — производных парамезонефрального протока, достаточно полного, но не затрагивающего яички, их придатки и семявыносящие протоки. Примерно у 10% больных после завершения пубертата развились опухоли яичек.

Нарушение функции андрогенов. В настоящее время охарактеризована группа заболеваний, при которых синтез тестостерона в организме плода не нарушен, но из-за наследственного нарушения действия гормона невозможна нормальная вирилизация.

Недостаточность 5 α -редуктазы. При этом нарушении в период внутриутробного развития снижена продукция дигидротестостерона, в результате чего плод мужского пола рождается с наружными половыми органами женского или промежуточного строения. Синтез тестостерона и чувствительность к нему периферических тканей нормальные.

Для больных мальчиков характерны маленький половой член, раздвоенная мошонка, уrogenитальный синус с перинеальной формой гипоспадии и слепо оканчивающееся влагалище. Яички расположены в паховых каналах или губно-мошоночных складках и гистологически не изменены. Производные парамезонефрального протока отсутствуют, тогда как семявыносящие протоки, придатки яичек и семенные пузырьки нормального строения. В период пубертата развиваются мужские вторичные половые признаки, половой член увеличивается, яички спускаются и нормально растут, сперматогенез не нарушен. Гинекомастии не бывает, оволосение лица скудное, угри не появляются, предстательная железа маленькая. Увеличение соотношения тестостерон/дигидротестостерон отмечается уже в раннем возрасте, а в препубертатном периоде может быть спровоцировано стимуляцией ЧХГ.

Эта клиническая картина вполне согласуется с полученными в экспериментах на животных данными о том, что вирилизация протока первичной почки определяется действием тестостерона как такового, тогда как маскулинизация уrogenитального синуса и наружных половых органов зависит от действия дигидротестостерона в критический для плода период маскулинизации. Рост волос на лице и предстательной железы, по-видимому, также зависит от дигидротестостерона. Недостаточность 5 α -редуктазы — фермента, превращающего тестостерон в дегидротестостерон, — наследуется по аутосомно-рецессивному типу, но экспрессия мутантного гена ограничена мужским полом; нормальная плодовитость гомозиготных женщин свидетельствует о том, что дегидротестостерон не играет существенной роли ни в половой дифференцировке плода женского пола, ни в последующей функции яичников. Многие из 38 больных из 23 родственных семей (Доминиканская республика) вначале воспитывались, как девочки, но по мере маскулинизации в период пубертата большинство

приобрели свойственные мужскому полу черты и поведение. Вероятно, действие тестостерона внутриутробно, в период новорожденности и вторичного полового развития вносит существенный вклад в личность мужчины.

Синдром тестикулярной феминизации. Это один из самых частых и самых ярких примеров недостаточной вирилизации. При кариотипе 46,XY больные рождаются с женским фенотипом и соответственно воспитываются. Наружные половые органы женские, влагалище оканчивается слепо, матка отсутствует. Гонады представлены семенниками, состоящими в основном из семенных канальцев. Обычно они расположены в полости живота, но могут опуститься в паховые каналы. В период пубертата нормально развиваются молочные железы, телосложение женское, но менструации не приходят и часто отсутствуют волосы на лобке и в подмышечных ямках. Психосоциальная ориентация таких больных абсолютно женская.

Яички взрослых больных продуцируют нормальное для мужчин количество тестостерона, который беспрепятственно превращается в 5 α -дегидротестостерон. Отсутствие андрогенного действия обусловлено абсолютной резистентностью периферических клеток к эндогенному и экзогенному тестостерону. Согласно имеющимся данным, клинически идентичные варианты синдрома генетически могут быть разными: в одних случаях отсутствует или молекулярно изменен (термолабильный) цитозольный рецептор дигидротестостерона, в других — рецептор нормальный, но предполагается нарушение пострецепторов. Отсутствие мужской дифференцировки плода отражает нарушение реакции тканей на тестикулярные андрогены в период внутриутробного развития.

Обычно первой жалобой бывает аменорея. В период до пубертата диагноз обычно ставят случайно, когда в паховых каналах пальпируются образования, при исследовании оказывающиеся семенниками, или обнаруживают семенники при ушивании грыжи у девочки. Всем девочкам с паховыми грыжами показано исследование соскоба со слизистой оболочки щек; 1—2% из них окажутся больными с синдромом тестикулярной феминизации.

Синдром наследуется как рецессивный сцепленный с X-хромосомой признак; мутантный ген передается гетерозиготными женщинами. Среди детей таких женщин примерно половина тех, кто имеет кариотип XY, страдает синдромом тестикулярной феминизации, а половина дочерей — носительницы мутантного гена. В период до пубертата синдром тестикулярной феминизации следует дифференцировать от других форм мужского псевдогермафродитизма (при кариотипе XY), для которых характерна полная феминизация, т. е. от «чистой» дисгенезии гонад при кариотипе 46,XY (синдром Швиера), истинного агонадизма, аплазии клеток Лейдига и недостаточности тестикулярной 17-кетостероидредуктазы.

Больных всегда следует воспитывать девочками. Яички подлежат удалению, поскольку к 15 годам в 26% случаев в них развиваются опухоли, а к 50 годам — в 33%. Некоторые исследователи не рекомендуют удалять яички до завершения вторичного полового развития. С целью уменьшить опасения родителей и избежать неблагоприятного влияния на психосексуальную ориентацию ребенка мы рекомендуем удалять яички как только они обнаружены. Затем в период пубертата показана заместительная терапия эстрогенами.

Неполная тестикулярная феминизация. В этом случае у больного в той или иной мере развиты мужские половые признаки, при рождении могут быть увеличенный половой член и сращение половых губ. Влагалище оканчивается слепо, матка отсутствует. Семенники расположены в паховых каналах или губно-мошоночных складках. В период пубертата развиваются грудные железы, а также оволосение подмышечных ямок и лобка. У таких больных резистентность к андрогену выражена в меньшей степени, чем при полном синдроме; по-видимому, рецептор андрогена не столь реактивен, как нормальный, или изменена его структура. В семье, обследованной автором настоящей главы, патология наследовалась по сцепленному с X-хромосомой типу; случаи «полного» и «неполного» синдрома в одной и той же семье не описаны.

Синдром Рейфенштейна. Этот тип нарушенной маскулинизации обусловлен сниженной реактивностью органов-мишеней, а не недостаточной продукцией андрогенов. Его точнее всего характеризует термин *частичная резистентность к андрогену*. В детстве патология проявляется выраженной, перинеального типа гипоспадией и маленькими по размеру яичками, которые могут пальпироваться в мошонке или быть неопущенными. Половой член обычно нормального размера, и родившиеся детей считают мальчиками. Пубертатный период не завершается полноценной маскулинизацией: волосы на лице не растут, голос не меняется, оволосение лобка по женскому типу; обычно больные страдают азооспермией и бесплодны. Степень проявления синдрома у больных из одной семьи переменна — от легкого дефекта (маленький половой член и раздвоенная мошонка) до тяжелого порока развития, описанного выше. Возможно, с тем же нарушением, которое лежит в основе синдрома Рейфенштейна, но проявляющимся в разной степени, связаны 2 других синдрома недостаточной вирилизации, описанные Lubs и Gilbert-Dreyfus.

Уровни тестостерона и дегидротестостерона в плазме крови взрослых больных нормальные или повышены; повышена также концентрация ЛГ и часто ФСГ. Исследование свойств рецептора андрогена, выполненное на фибробластах кожи, показало, что их способность связываться с гормоном снижена или нормальная. Таким образом, как и в случае тестикулярной феминизации, синдром Рейфенштейна существует, по-видимому, в двух ва-

риантах. Причина резистентности к андрогену тканей, нормально связывающих дегидротестостерон, неизвестна. Полагают, что синдром наследуется по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу.

Мужской псевдогермафродитизм неясного генеза

Существует группа больных с кариотипом XY и мужским ложным гермафродитизмом, у которых строение наружных половых органов очень вариабельно и в разной степени развиты половой член и производные парамезонефральных протоков. Семенники могут быть гистологически нормальными и рудиментарными, иногда яичко только одно. Возможно, некоторые из таких больных в действительности принадлежат к одной из обсуждавшихся выше категорий, но не были обследованы современными методами. Неопределенность строения наружных половых органов наблюдается при самых разнообразных хромосомных синдромах, которые всегда следует включать в круг возможных дифференциальных диагнозов, и в первую очередь синдром мозаицизма 45,X/46,XY (см. раздел 18.37). Для подтверждения мозаицизма иногда необходимо исследовать несколько тканей. Известны и другие комплексные наследственные синдромы, нередко обусловленные мутацией одного гена, включающие выраженное в той или иной степени нарушение половой дифференцировки, особенно у больных мужского пола. Такие синдромы идентифицируют по сочетанию экстрагенитальных пороков развития.

Псевдогермафродитизм и опухоль Вильмса

Мужской псевдогермафродитизм в сочетании с гломерулопатиями наблюдали у 22 больных, у 12 из которых впоследствии развилась опухоль Вильмса. Такая триада известна под названием синдрома Дрэша. У детей в этом случае хроническая гломерулопатия или нефротический синдром в первые годы жизни быстро прогрессируют до терминальной стадии. Во всех случаях заболевания носили спорадический характер, в качестве этиологического фактора рассматривают дефект развития урогенитального гребня.

Мальчики со спорадической аниридией также часто страдают крипторхизмом и/или гипоспадией и умственной отсталостью. По крайней мере у пяти больных в предположительно неправильно дифференцированных яичках развивалась гонадобластома. У большинства больных с этим синдромом обнаруживали делецию короткого плеча 11-й хромосомы (11p⁻), обычно включающую сегмент 11p 12—13. Примерно у половины детей с такой хромосомной аномалией развивается опухоль Вильмса.

Истинный гермафродитизм

При истинном гермафродитизме ткани семенников и яичников сочетаются в одном организме, локализуясь в одних и тех же или противоположных гонадах. Клиническая картина может включать любой из признаков, встречающихся при других типах гермафродитизма. Фенотип может быть женским или мужским, строение наружных половых органов обычно промежуточное.

При цитогенетическом обследовании больных с истинным гермафродитизмом в 80% случаев установлен кариотип XX, в 10% — XY, а в 10% — мозаицизм. Самыми частыми типами мозаицизма были 45,X/46,XX; 46XX/47,XXY и 46,XX/46,XY.

Среди больных с истинным гермафродитизмом наиболее интересны и понятны имеющие мозаицизм XX/XY. Из 12 описанных случаев в 9 подтверждено развитие организма из двух зигот, т. е. речь шла о химеризме (chl 46,XX/46,XY). Обычно химеризм устанавливали по результатам исследования групп крови. Абсолютным доказательством служит присутствие в эритроцитах большого обоих отцовских аллелей для одних групп крови и обоих материнских — для других. Предполагаются различные механизмы возникновения химеризма. В одном случае путем исследования гетероморфизма хромосом установлено, что 2 сперматозоида оплодотворили яйцеклетку и ее полярное тело, образовавшееся при втором мейотическом делении, а в дальнейшем произошло слияние двух зигот. У некоторых больных с кариотипом XX и истинным гермафродитизмом не было обнаружено никаких признаков Y-хромосомы, несмотря на очень настойчивый поиск. Не исключено, что в таких случаях часть Y-хромосомы, содержащая «гены мужского пола», транслоцирована на X-хромосому или аутосому. В отдельных случаях получено цитологическое подтверждение такой транслокации, а у ряда больных с истинным гермафродитизмом и кариотипом XX, несмотря на отсутствие цитологических признаков транслокации, обнаружен антиген H—Y, свидетельствующий об активности гена Y-хромосомы, транслоцированного на X-хромосому или аутосому. Подобная ситуация сравнима с той, которая бывает у мужчин с кариотипом XX (см. выше).

Наиболее частой формой половой железы при истинном гермафродитизме является овотестис. При этом нередко овариальная и тестикулярная части соединены по типу конец в конец и легко могут быть разделены. Ткань семенника не способна синтезировать андрогены.

Большую часть истинных гермафродитов следует воспитывать как девочек с последующим удалением ткани яичек.

Среди истинных гермафродитов, воспитанных как девочки, 14 забеременели, из них 12 родили живых детей.

Диагноз и лечение. Основой для диагноза гермафродитизма служит тщательный анализ возможных механизмов патологии.

За скринирующими тестами (исследование полового хроматина или флуоресценции Y-хромосомы) обязательно должен последовать полный хромосомный анализ. При подозрении на мозаицизм важно подвергнуть кариотипированию клетки не только крови, но и других тканей, например кожи или любой другой, полученной путем биопсии или зондирования.

При кариотипе XX следует предпринять поиск источника вирилизации. Для исключения обычных вариантов аденогениального синдрома показано определение уровней гормонов надпочечников, 17-кетостероидов, прегнанентриола и 17-дигидроксипрогестерона.

Чтобы при осмотре наружных половых органов выяснить наличие влагалища и(или) шейки матки, прибегают к уретровагинографии или эндоскопическому обследованию.

При кариотипе XY необходимо оценить продукцию тестикулярных андрогенов. В период до пубертата для этого прибегают к стимуляции яичек человеческим хорионическим гонадотропином. Следует удостовериться в возможности превращения тестостерона в дегидротестостерон и в способности фибробластов связывать андроген. Точный диагноз имеет важное значение для консультации, поскольку гермафродитизм может быть связан с X-хромосомными и аутосомными генами. Для многих больных с кариотипом XY гермафродитизм сопряжен с высоким риском опухолевого перерождения гонад; важно выявить таких больных и тотчас удалить гонады.

Для многих форм мужского гермафродитизма, например для мальчиков с гипопитуитаризмом, характерен маленький половой член. Курс из 3-х месячных внутримышечных инъекций тестостерона (по 25—50 мг тестостерона энантата) помогает дифференциальной диагностике и оказывает терапевтическое воздействие. В случае нарушения синтеза тестостерона или гипопитуитаризма половой член увеличится, тогда как при полной резистентности к андрогену реакции не будет. Такое лечение должно предшествовать планированию какой бы то ни было хирургической пластики с целью превращения индивидуума с кариотипом XY в женщину.

Определиться в вопросе о том, как следует воспитывать ребенка — мальчиком или девочкой — следует как можно раньше. Принимая решение, необходимо опираться не столько на хромосомный набор, сколько на возможности коррекции половых органов. Больных с мужским гермафродитизмом, если они значительно или полностью феминизированы, надо воспитывать девочками. Хирургическая реконструкция наружных половых органов женщины, особенно если уже есть влагалище, легче осуществима, чем создание функционального полового члена. Очень важно справиться с тем психологическим переворотом, который возможен при столкновении с подобными проблемами как у больного, так и у членов его семьи. Это требует от врача большого такта и опыта. Как только установлено, кем надо воспитывать

больного, у родителей не должно остаться ни тени сомнения в том, какого пола их ребенок.

У некоторых млекопитающих самки, подвергнутые действию андрогенов внутриутробно или вскоре после рождения, достигнув зрелости, проявляют необычное половое поведение. У девочек, маскулинизированных внутриутробно в результате врожденной гиперплазии надпочечников или лечения матери прогестинами, подобных проблем с самоопределением пола не возникает, хотя в детском возрасте такие девочки иногда предпочитают мальчишеские игры и занятия игре в куклы в роли матери.

Анжело М. Ди Георге (Angelo M. DiGeorge)

Список литературы

Общие вопросы

Kaplan S. A. Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders, 1982.

Wilson J. D., Foster D. W. (ed.) Williams Textbook of Endocrinology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985.

Гипофункция яичек

Barkam A. L., Kelch R. P., Marshall J. C. Isolated gonadotrope failure in the polyglandular autoimmune failure. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 1535.

Bender B., Fry E., Pennington B. et al. Speech and language development in 41 children with sex chromosome anomalies. — *Pediatrics*, 1983, 71, 262.

Bender B. G., Puck M. H., Salbenblatt J. A. et al. The development of four unselected 47, XXY boys. — *Clin. Genet.*, 1984, 25, 435.

Borgaonkar D. S., Mules E., Char F. Do the 48 XYY males have a characteristic phenotype? — *Clin. Genet.*, 1970, 1, 272.

Caldwell P. D., Smith D. W. The XXY (Klinefelter's) syndrome in childhood Detection and treatment. — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 250.

Chaussain J. L., Lemerle J., Roger M. et al. Klinefelter syndrome, tumor and sexual precocity. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 607.

Dekaban A. S., Parks J. S., Ross G. T. Laurence-Moon syndrome: Evaluation of endocrinological function and phenotypic concordance and report of cases. — *Med. Ann. District Columbia*, 1972, 41, 687.

DeLaChapelle A., Schroder J., Murros J. et al. Two XX males in one family and additional observations bearing on the etiology of XX males. — *Clin. Genet.*, 1977, 11, 915.

Dunkel L., Perheentupa J., Tapanainen J. et al. Hypergonadotropic hypogonadism in newborn males with primary testicular failure. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1984, 73, 740.

Dunkel L., Perheentupa J., Virtanen M. et al. Gonadotropin-releasing hormone test and human chorionic gonadotropin test in the diagnosis of gonadotropin deficiency in prepubertal boys. — *J. Pediatr.*, 1985, 107, 388.

Evain-Brion D., Gendred D., Bozzola M. et al. Diagnosis of Kallmann's syndrome in early infancy. — *Acta Paediatr.*, 1982, 71, 937.

Ewer R. W. Familial monotropic pituitary gonadotropin insufficiency. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1968, 28, 783.

Finkel D. M., Phillips J. L., Snyder P. J. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 651.

Haseltine F. P., Genel M., Crawford J. D., Breg W. R. H-Y antigen negative patients with testicular tissue and 46, XY karyotype. — *Hum. Genet.*, 1981, 57, 265.

- Hook E. B.* Behavioral implications of the human XYY genotype. — *Science*, 1973, 79, 139.
- Karpouzias J., Papaioannov A. C.* Noonan syndrome in twins. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 84.
- Leonard M. F., Land G., Ruddle F. H.* et al. Early development of children with abnormalities of the sex chromosomes: A prospective study. — *Pediatrics*, 1974, 54, 208.
- Levy E. P., Pashasyan H., Fraser F. C.* et al. XX and XY Turner phenotypes in a family. — *Am. J. Dis. Child.*, 1970, 120, 36.
- Lieblich J. M., Rogol A. D., White B. J.* et al. Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann syndrome). Clinical and laboratory studies in 23 cases. — *Am. J. Med.*, 1982, 73, 506.
- Matus-Ridley M., Nicosia S. V., Meadows A. T.* Gonadal effects of cancer therapy in boys. — *Cancer*, 1985, 55, 2353.
- Meisner L. F., Inhorn S. L.* Normal male development with Y chromosome long arm deletion (Yq—). — *Med. Genet.*, 1972, 9, 373.
- Melman A., Leiter E., Perez J. M.* et al. The influence of neonatal orchiopexy upon the testis in persistent müllerian duct syndrome. — *J. Urol.*, 1981, 125, 856.
- Money J., Franzke A., Borgaonkar D. S.* XYY syndrome, stigmatization, social class, and aggression. — *South Med. J.*, 1975, 68, 1536.
- Najjar S. S., Takla R. J., Nassar V. H.* The syndrome of rudimentary testes: Occurrence in five siblings. — *J. Pediatr.*, 1974, 84, 119.
- Neuhauser G., Opitz J. M.* Autosomal recessive syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism. — *Clin. Genet.*, 1975, 7, 426.
- Nora J. J., Torres F. G., Sinha A. K.* et al. Characteristic cardiovascular anomalies of XO Turner syndrome, XX and XY phenotype and XO/XX Turner mosaic. — *Am. J. Cardiol.*, 1970, 25, 639.
- Partsch C. J., Hermaussen M., Sippell W. G.* Differentiation of male hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty by pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60, 1196.
- Philip J., Lundsteen C., Owen D.* et al. The frequency of chromosome aberrations in tall men with special reference to 47, XYY and 47, XXY. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1976, 28, 404.
- Reinfrank R. F., Nichold F. L.* Hypogonadotropic hypogonadism in the Laurence-Moon syndrome. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1964, 24, 48.
- Roth J. C., Kelch R. P., Kaplan S. E.* et al. FSH and LH response to luteinizing hormone-releasing factor in prepubertal and pubertal children, adult males and patients with hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 35, 926.
- Salbenblatt J. A., Bender B. G., Puck M. H.* et al. Development of eight pubertal males with 47, XXY karyotype. — *Clin. Genet.*, 1981, 20, 141.
- Salbenblatt J. A., Bender B. G., Puck M. H.* et al. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. — *Pediatr. Res.*, 1985, 19, 82.
- Santen R. J., Paulsen C. A.* Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 36, 47.
- Saunders S. E., Corley K. P., Hopwood N. J., Kelch R. P.* Subnormal gonadotropin responses for gonadotropin-releasing hormone persist into puberty in children with isolated growth hormone deficiency. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53, 1186.
- Seyler L. E., Arulananthan K., O'Connor C. F.* Hypergonadotropic-hypogonadism in the Prader-Labhart-Willi syndrome. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 435.
- Shalet S. M., Hann I. M., Lendon M.* et al. Testicular function after combination chemotherapy in childhood for acute lymphoblastic leukaemia. — *Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 275.
- Sherins R. J., Olweny C. L. M., Ziegler J. L.* Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 12.
- Swanson S. L., Santen R. J., Smith D. W.* Multiple lentigenes syndrome: New

- findings of hypogonadotrophism, hyposmia, and unilateral renal agenesis. — *J. Pediatr.*, 1971, 78, 1037.
- Valentine G. H., McClelland M. A., Sergovich F. R.* The growth and development of four XYY infants. — *Pediatrics*, 1971, 48, 853.
- Volpe R., Metzler W. S., Johnston M. W.* Familial hypogonadotropic eunuchoidism with cerebellar ataxia. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1963, 23, 107.
- White B. J., Rogol A. D., Brown K. S.* et al. The syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism: A genetic study of 18 new families and a review. — *Am. J. Med. Genet.*, 1983, 15, 417.
- Wieland R. C., Folk R. I., Taylor J. N.* et al. Studies of male hypogonadism. I. Androgen metabolism in a male with gynecomastia and galactorrhea. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1967, 27, 763.
- Williams C., Wieland A. G., Zorn E. M.* et al. Effect of synthetic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in a patient with the "fertile eunuch" syndrome. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, 41, 176.
- Winter J. S. D., Faiman C.* Serum gonadotropin concentrations in agonadal children and adults. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 35, 561.
- Witkin H. A., Mednick S. A., Schulsinger F.* et al. Criminality in XYY and XXY men. — *Science*, 1976, 193, 547.

Опухоли яичек

- Canty J. M., Seaglia H. E., Medina M.* et al. Inherited congenital normofunctional testicular hyperplasia and mental deficiency. — *Hum. Genet.*, 1975, 33, 23.
- Carmi R., Meryash D. L., Wood J.* et al. Fragile-X syndrome ascertained by the presence of macro-orchidism in a 5 month-old infant. — *Pediatrics*, 1984, 74, 883.
- Martin M. M., Canary J. J., Balsamo P. A.* Virilizing tumor of the testis in one twin. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1962, 22, 345.
- Nisula B. C., Loriaux D. L., Sherins R. J.* et al. Benign bilateral testicular enlargement. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 38, 440.
- Rosenberg T., Gilboay, Golik A.* et al. Pseudoprecocious puberty in a young boy due to interstitial cell adenomas of the testis. — *Helv. Paediatr. Acta*, 1984, 39, 79.
- Turner G., Daniel A., Frost M.* X-linked mental retardation, macro-orchidism, and the Xq 27 fragile site. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 837.
- Turner W. R., Derrick F. C., Wohltmann W.* Leydig cell tumor in identical twin. — *Urology*, 1976, 7, 194.

Гинекомастия

- August G. P., Chandra R., Hung W.* Prepubertal male gynecomastia. — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 259.
- Berkovitz G. D., Guerami A., Brown T. R.* et al. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon₁₉-steroids. — *J. Clin. Invest.*, 1985, 75, 1763.
- Goldfine I., Rosenfeld R. L., Landau K. L.* Hyperleydigism: A cause of severe pubertal gynecomastia. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, 32, 751.
- Laron Z.* Breast development induced by methandrostenolone (Dianabol). — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1962, 22, 450.
- Lee P. A.* The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 212.
- Maclaren N. K., Migeon C. J., Raiti S.* Gynecomastia with congenital virilizing adrenal hyperplasia (11 β -hydroxylase deficiency). — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 579.
- Nydic M., Bustos J., Dale J. H., Jr.* et al. Gynecomastia in adolescent boys. — *JAMA*, 1961, 178, 449.
- Van Meter Q. L., Gareis F. J., Hayes J. W.* et al. Galactorrhea in a 12-year-old boy with a chromophobe adenoma. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 756.

- Allanson J. E., Hall J. G., VanAllen M. I. Noonan-phenotype associated with neurofibromatosis. — *Am. J. Med. Genet.*, 1985, 21, 457.
- Arulanantham K., Kramer M. S., Gryboski J. The association of inflammatory bowel disease and X chromosomal abnormality. — *Pediatrics*, 1980, 66, 63.
- Bender B., Puck M., Salbenblatt J. et al. Cognitive development of unselected girls with complete and partial X monosomy. — *Pediatrics*, 1984, 73, 175.
- Chang R. J., Davidson B. J., Carlson H. E. et al. Hypogonadotropic hypogonadism associated with retinitis pigmentosa in a female sibship: Evidence for gonadotropin deficiency. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53, 1179.
- Fryns J. P., Kleczkowska A., Petit P. et al. X-chromosome polysomy in the female: Personal experience and review of the literature. — *Clin. Genet.*, 1983, 23, 341.
- Horning S. J., Hoppe R. T., Kaplan H. S. et al. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 1377.
- Kaufman F. R., Kogut M. D., Donnell G. H. et al. Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 994.
- Krasna I. H., Lee M., Sciorre L. et al. The importance of surgical evaluation of patients with "Turner-like" sex chromosomal abnormalities. — *J. Pediatr. Surg.*, 1985, 20, 61.
- Magenis R. E., Tochen M. L., Holalan K. P. et al. Turner syndrome resulting from partial deletion of Y chromosome short arm: Localization of male determinants. — *J. Pediatr.*, 1984, 105, 916.
- McDonough P. G., Thi Tho P. The spectrum of 45,X/46,XY gonadal dysgenesis and its implications (a study of 19 patients). — *Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 1973, 1, 1.
- Miller M. J., Geffner M. E., Lippe B. M. et al. Echocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome. — *J. Pediatr.*, 1983, 102, 47.
- Moll G. W. Jr., Rosenfield R. L. Plasma free testosterone in the diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome. — *J. Pediatr.*, 1983, 102, 461.
- Muller J., Shakkeback N. E., Ritzen M. et al. Carcinoma in situ of the testis in children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. — *J. Pediatr.*, 1985, 106, 431.
- Nicosia S. V., Matus-Ridley M., Meadows A. T. Gonadal effects of cancer therapy in girls. — *Cancer*, 1985, 55, 2364.
- Polychronakos C., Letarte K., Collu R. et al. Carbohydrate intolerance in children and adolescents with Turner syndrome. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 1009.
- Raiti S., Moore W. V., Van Vliet G. et al. Growth-stimulating effects of human growth therapy in patients with Turner syndrome. — *J. Pediatr.*, 1986, 109, 944.
- Rosenfeld R. G., Hintz R. L., Johanson A. J. et al. Methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome: Preliminary results of a prospective randomized trial. — *J. Pediatr.*, 1986, 109, 936.
- Ross J. L., Long L. M., Skeida M. et al. Effect of low doses of estradiol on 6 month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. — *J. Pediatr.*, 1986, 109, 950.
- Spitz I. M., Diamant Y., Rosen E. et al. Isolated gonadotropin deficiency: A heterogeneous syndrome. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 10.
- Sybert V. P. Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy. — *J. Pediatr.*, 1984, 104, 365.
- Tagatz G., Fialkow P. J., Smith D. et al. Hypogonadotropic hypogonadism associated with anosmia in the female. — *N. Engl. J. Med.*, 1970, 282, 1326.
- Tulandi T., Kinch R. A. H. Premature ovarian failure. — *Obstet. Gynecol. Survey*, 1981, 36, 521.
- Zumoff B., Freeman R., Coupey S. et al. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic-ovary syndrome. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 301, 1206.

- Ammann A. J., Kaufman S., Gilbert A.* Virilizing ovarian tumor in a 2 $\frac{1}{2}$ -year-old girl. — *J. Pediatr.*, 1967, 70, 782.
- Lack E. E., Perez-Atayde A. R., Murthy A. S.* et al. Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: A clinical and pathologic study of ten cases. — *Cancer*, 1981, 48, 1846.
- Solh H. M., Azoury R. S., Najjar S. S.* Peutz-Jeghers syndrome associated with precocious puberty. — *J. Pediatr.*, 1983, 103, 593.
- Tucci J. R., Záh W., Kaleron A. E.* Endocrine studies in arrhenoblastoma responsive to dexamethasone, ACTH and human chorionic gonadotropin. — *Am. J. Med.*, 1973, 55, 681.
- Young R. H., Dickersin G. R., Scully R. E.* Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathologic analysis of 125 cases. — *Am. J. Surg. Pathol.*, 1984, 8, 575.
- Zaloudek C., Norris H. J.* Granulosa cell tumors of the ovary in children: a clinical and pathological study of 32 cases. — *Am. J. Surg. Pathol.*, 1982, 6, 513.

Гермафродитизм

- Amrhein J. A., Jones Klingensmith G., Walsh P. C.* et al. Partial androgen insensitivity. The Reinfenstein syndrome revisited. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 350.
- Armendares S., Buentello L., Frenk S.* Two male with uterus and fallopian tubes. A rare, probably inherited disorder. — *Clin. Genet.*, 1973, 4, 291.
- Benirschke K., Naftolin G., Gittes R.* et al. True hermaphroditism and chimerism. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 113, 449.
- Berkovitz G. D., Lee P. A., Brown T. R.* et al. Etiologic evaluation of male pseudohermaphroditism in infancy and childhood. — *Am. J. Dis. Child.*, 1984, 138, 755.
- Bernstein R., Koo G. C., Wachtel S. S.* Abnormality of the X chromosome in human 46,XY female siblings with dysgenetic ovaries. — *Science*, 1980, 207, 768.
- Berthezene F., Forest M. G., Grimaud J. A.* et al. Leydig-cell agenesis. A cause of male pseudohermaphroditism. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 696.
- Book J. A., Eilon B., Halbrecht I.* et al. Isochromosome Y (46, X, 1 (Yq)) and female phenotype. — *Clin. Genet.*, 1973, 4, 410.
- Bricarelle F. D., Fraccaro M., Lindstein J.* et al. Sex-reversed XY females with camptomelic dysplasia are H-Y negative. — *Hum. Genet.*, 1981, 47, 12.
- Brook C. G. B., Wagner H.* et al. Familial occurrence of persistent müllerian structures in otherwise normal males. — *Br. Med. J.*, 1973, 1, 771.
- Burstein S., Grumbach M. M., Kaplan S. L.* Early determination of androgen-responsiveness is important in the management of microphallus. — *Lancet*, 1979, 2, 983.
- Chasalow F. I., Blethen S. L., Marr H. B. K.* et al. An improved method for evaluating testosterone biosynthetic defects. — *Pediatr. Res.*, 1984, 18, 759.
- David R., Yoon D. J., Landin L.* et al. A syndrome of gonadotropin resistance possibly due to luteinizing hormone receptor defect. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 156.
- Dean H. J., Shackleton C. H. L., Winter J. S. D.* Diagnosis and natural history of 17-hydroxylase deficiency in a newborn male. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 513.
- Dewald G., Haymond M. W., Spurbeck J. L.* et al. Origin of chi 46,XX/46,XY chimerism in a true hermaphrodite. — *Science*, 1980, 207, 321.
- Eddy A. A., Mavor S. M.* Pseudohermaphroditism, glomerulopathy, and Wilms tumor (Drash syndrome): Frequency in end-stage renal failure. — *J. Pediatr.*, 1985, 106, 584.
- Eil C., Austin R. M., Sesterhenn I.* et al. Leydig cell hypoplasia causing male pseudohermaphroditism: Diagnosis 13 years after prepubertal castration. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58, 441.
- Fitch N., Richer C. L., Pinsky L.* et al. Deletion of the long arm of the Y chromo-

- some and review of Y chromosome abnormalities. — *Am. J. Med. Genet.*, 1985, 20, 31.
- Fitzgerald P. H., Donald R. A., Kirk R. L.* A true hermaphrodite dispermic chimera with 46,XX and 46,XY karyotypes. — *Clin. Genet.*, 1979, 15, 89.
- Greene C., Pitts W., Rosenfeld R.* et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome in two 46,XY infants with female external genitalia. — *Clin. Genet.*, 1984, 25, 366.
- Griffin J. E., Wilson J. D.* The syndromes of androgen resistance. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 198.
- Imperato-McGinley J., Peterson R. E., Gautier T.* et al. Androgens and the evolution of male gender identity among male pseudohermaphrodites with 5 α -reductase deficiency. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 1233.
- Imperato-McGinley J., Gautier T., Pichardo M.* et al. The diagnosis of 5 α -reductase deficiency in infancy. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, 63, 1313.
- Josso N., Briard M. L.* Embryonic testicular regression syndrome: Variable phenotypic expression in siblings. — *J. Pediatr.*, 1980, 97, 200.
- Kaufman F. R., Costin G., Goebelsmann U.* et al. Male pseudohermaphroditism due to 17,20-desmolase deficiency. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 57, 32.
- Kinoshita K., Shina Y., Bando M.* et al. Agonadism with positive H-Y antigen. — *Clin. Genet.*, 1984, 26, 61.
- Kirkland R. T., Kirkland J. L., Johnson C. M.* et al. Congenital lipoid adrenal hyperplasia in an eight-year-old phenotypic female. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 36, 488.
- Kohn G., Lasch E. E., Shawwa R.* et al. Male pseudohermaphroditism due to 17- β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency (17 β HSD) in a large Arab kinship. Studies on the natural history of the defect. — *J. Pediatr. Endocrinol.*, 1985, 1, 29.
- Manuel M., Katayama K. P., Jones H. W. Jr.* Age of occurrence of gonadal tumors in intersex with a Y chromosome. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 124, 293.
- Medina M., Chavez B., Perez-Palacios G.* Defective androgen action at the cellular level in the androgen resistance syndromes. I. Differences between the complete and incomplete testicular feminization syndromes. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53, 1243.
- Migeon C. J., Brown T. R., Lanes R.* et al. A clinical syndrome of mild androgen insensitivity. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 672.
- Morerira-Filho C. A., Wachtel S. S.* Study of H-Y antigen in abnormal sex determination with monoclonal antibody and an ELISA. — *Am. J. Med. Genet.*, 1985, 20, 525.
- Nagel R. A., Lippe B. M., Griffin J. E.* Androgen resistance in the neonate: Use of hormones of hypothalamic-pituitary-gonadal axis for diagnosis. — *J. Pediatr.*, 1986, 109, 486.
- Nihoul-Fekété C., Lorat-Jacob S., Cachin O.* et al. Preservation of gonadal function in true hermaphroditism. — *J. Pediatr. Surg.*, 1984, 19, 50.
- O'Leary T. J., Ooi T. C., Miller J. D.* Virilization of two siblings by maternal androgen-secreting adrenal adenoma. — *J. Pediatr.*, 1986, 109, 840.
- Page D. C., de la Chapelle A., Weissenbach J.* Chromosome Y-specific DNA in related human XX males. — *Nature*, 1985, 315, 224.
- Pergament E., Heimler A., Shah P.* Testicular feminization and inguinal hernia. — *Lancet*, 1973, 2, 740.
- Peterson R. E., Imperato-McGinley K., Gautier T.* et al. Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 α -reductase deficiency. — *Am. J. Med.*, 1977, 62, 170.
- Reyes F. I., Winter J. J. D., Faiman C.* Studies on human sexual development. I. Fetal gonadal and adrenal sex steroids. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 37, 74.
- Roberts C. M., Adams P. W., Lilford R. J.* Complete steroid 17 alpha hydroxylase deficiency in an XY patient presenting as primary amenorrhea and low body weight. — *Pediatr. Adol. Gynecol.*, 1985, 3, 183.
- Rockhill T. A., Schmidt C. L.* Male pseudohermaphroditism secondary to early fetal testicular regression. — *Pediatr. Adol. Gynecol.*, 1985, 3, 15.
- Rosenberg H. S., Clayton G. W., Hsu T. C.* Familial true hermaphroditism. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1963, 23, 203.

- Saenger P.* Abnormal sexual differentiation. — *J. Pediatr.*, 1984, 104, 1.
- Shanfield I., Young R. B., Hume D. M.* True hermaphroditism with XX/XY mosaicism: Report of a case. — *J. Pediatr.*, 1973, 83, 471.
- Siitleri P. K., Wilson J. D.* Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 38, 113.
- Turleau C., de Grouchy J., Dufier J. L. et al.* Aniridia, male pseudohermaphroditism, gonadoblastoma, mental retardation, and del 11 p13. — *Hum. Genet.*, 1981, 57, 300.
- Ulloa-Aquirre A., Bassal S., Poo J. et al.* Endocrine and biochemical studies in a 46,XY phenotypically male infant with 17-ketoreductase deficiency. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60, 639.
- Wachtel S. S., Chervenak F. A., Brunner M. et al.* Notes on the biology of H-Y antigen. — *J. Pediatr. Endocrinol.*, 1985, 1, 1.
- Wenstrup R. J., Pagon R. A.* Female pseudohermaphroditism with anorectal, Müllerian duct and urinary tract malformations: Report of four cases. — *J. Pediatr.*, 1985, 107, 751.
- Wilson J. D., Carlson B. R., Weaver D. D. et al.* Endocrine and genetic characterization of cousins with male pseudohermaphroditism: Evidence that the Lubs phenotype can result from a mutation that alters the structure of the androgen receptor. — *Clin. Genet.*, 1984, 26, 363.
- Wu R. H., Boyer R. M., Knight R. et al.* Endocrine studies in a phenotypic girl with XY gonadal agenesis. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 43, 506.

Педиатрическая гинекология — область изучения ряда специфических проблем, касающихся девочек и девушек-подростков. Некоторые из этих проблем сравнительно узкие и относятся к сфере деятельности специалистов, другие же исключительно широки и отражают усиливающуюся тревогу общества в отношении ранней половой активности, болезней, передаваемых половым путем, полового воспитания и др. Обсуждение некоторых из этих вопросов применительно к подросткам будет представлено в другом разделе руководства.

Осмотр половых органов. Осмотр половых органов должен быть частью полного гинекологического исследования ребенка, которое включает сбор анамнеза и физикальный осмотр, оценку роста и развития, определение половой зрелости и осмотр тазовой области. Понимание того, на какой стадии психологического и познавательного развития находится ребенок, а также его эмоционального состояния является крайне необходимым для чуткого и соответствующего отношения к нему во время и после осмотра. Дети ползункового возраста, подвергаемые осмотру после травматических повреждений половых органов, могут бояться боли, когда их помещают в неудобное положение, но не обращают внимания на какие-либо сексуальные ассоциации обследования. При оценке состояния девочки-подростка требуется принимать во внимание ее понимание вопросов, касающихся половой жизни и желание соблюдать конфиденциальность.

Положение при осмотре. Осмотр тазовой области у маленького ребенка лучше всего проводить в том положении, которое является наиболее удобным как для врача, так и для ребенка. Классическое положение для литотомии, применяемое для обычного гинекологического исследования подростков и взрослых, непривычно для маленьких детей, часто вызывает у них страх и требует, чтобы родители или ассистент удерживали ребенка. Лучше удастся использовать модифицированную «позицию лягушки», при которой бедра в согнутом положении и стопы находятся на столе, однако некоторые специалисты являются сторонниками положения Симса или коленно-локтевого положения. В последнем случае живот ребенка повернут к столу, и масса тела поддерживается на согнутых коленях, разведенных удобно в стороны на 15—20 см, при этом голова расположена на руках ребенка и повернута в одну сторону. Это позволяет девочке хо-

рошо видеть врача, родителей или ассистента и помогает преодолеть беспокойство и страх. Это положение также позволяет врачу хорошо рассмотреть половые губы, девственную плеву, влагалище, а иногда и шейку матки без применения инструментов.

Когда используют положение, применяемое для литотомии или «позицию лягушки», то ослабленное положение, удобство и уменьшение беспокойства являются решающими факторами для проведения успешного осмотра. Для подростков необходимо использовать положение для литотомии, особенно если предстоит применить инструментальное вмешательство. Обязательным является соответствующая подготовка и разъяснение процедуры. Многие специалисты рекомендуют проводить осмотр подростков в отсутствие матери. Несмотря на то, что соблюдение тайны является существенным моментом для подростков, особенно если решается вопрос о их половой жизни, присутствие матери или подруги может быть очень благоприятным фактором для этих девочек. Следует учесть те вопросы, которые они хотят обсудить, а также методы и объем исследования, которые они предпочитают. Если обследующий врач — мужчина, то необходимо присутствие ассистента-женщины с целью психологической поддержки девочки-подростка. Некоторые дети вне зависимости от возраста лучше поддаются осмотру без сопровождения матери; по этому вопросу решение может принять врач, хорошо осведомленный об отношениях между девочкой и матерью.

Материал для исследования. Образцы для микроскопического исследования, приготовления влажных препаратов и мазков для определения эффекта эстрогена и культивирования можно получить с помощью простых инструментов. Секрет влагалища можно взять путем легкого отсасывания маленькой пластмассовой глазной пипеткой. Игла «бабочка», после отсоединения иглы от трубки, становится эффективным приспособлением для аспирации путем введения очень маленького мягкого пластмассового зонда через любое отверстие в девственной плеве. Забору секрета может способствовать введение 1—2 мл стерильного физиологического раствора. Для этой процедуры не следует использовать сухой ватный тампон, поскольку вращательные движения, необходимые для проталкивания такого тампона в препубертатное со скудным секретом влагалища, выстланное тонким неороговевающим эпителием, могут быть очень болезненными. С целью получения материала для клеточной культуры можно использовать тампон, смоченный физиологическим раствором.

Инструментарий. Имеется целый ряд хороших инструментов для обследования девочек в препубертатном периоде и девочек-подростков с недефлорированной девственной плевой. Для большинства целей адекватное освещение наружных половых органов и влагалища можно получить с помощью обычной насадки отоскопа без зеркала, хотя этого будет недостаточно для более детального, в том числе визуального обследования шейки матки. Несмотря на то, что фиброоптические вагиноскопы Камерона —

Миллера или Хаффмана — Хьюбера достаточно дорогие, их легко применять для обследования маленьких детей. Они используются с цилиндрически подобранными зеркалами различной длины, которые легко вводятся и обеспечивают хорошую видимость. Простой и менее дорогой разновидностью этих инструментов являются зеркала ветеринарных отоскопов, которые достигают в длину до 7 см, имеют диаметр до 7 мм и подходят к отоскопам Уэлша — Аллина.

Для осмотра более старших девочек с недефлорированной девственной плевой используется двустворчатое зеркало Хаффмана — Грейвса для девственной плевы, поскольку оно предназначено специально для влагалища девочек подросткового возраста, почти достигшего по длине взрослых размеров, но очень узкого. Металлические зеркала должны быть достаточно нагреты и смочены водой, а затем введены под углом в 45° с помощью осторожных вращательных движений.

Мини-обследование маленьких детей. Осмотр является одним из более приемлемых компонентов исследования гениталий у маленьких детей. Важное значение имеет хорошее освещение, удобное положение ребенка и правильный подход врача.

Поверхностная пальпация половых губ и влагалища лучше всего выполняется надавливанием промежности с каждой стороны от половых губ большими пальцами обеих рук или осторожным оттягиванием половых губ в стороны. При коленно-локтевом положении может потребоваться незначительное вмешательство; хорошую видимость может обеспечить простое поддержание ягодиц разведенными путем давления на них в стороны и немного вверх.

Бимануальное исследование обычно невыполнимо и зачастую, когда его можно провести, не показано. Другое упрощенное исследование, при котором помещают мизинец или указательный палец в прямую кишку с одновременным прощупыванием живота другой рукой, может дать достаточную информацию о состоянии матки, наличии опухоли или твердого инородного тела во влагалище. Придатки трудно прощупываются у маленьких девочек и девочек раннего подросткового возраста.

17.1 АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ

Необходимо внимательно осматривать новорожденного ребенка, чтобы определить морфологию наружных половых органов. Вирилизация плода женского пола в период внутриутробного развития может привести к формированию половых органов с мужскими и женскими признаками с различной степенью маскулинизации. Наиболее часто этиологическим фактором при этом является врожденная гиперплазия надпочечников с неодинаковой степенью вирилизации: от увеличенных размеров клитора до наличия отчетливого мужского полового чле-

на. Хромосомная дисгенезия и некоторые гормональные пороки развития могут приводить к различной степени несоответствия между наружными и внутренними половыми органами. Раннее распознавание наличия половых органов с мужскими и женскими признаками и установление этиологических причин этого имеет важное значение для лечения и для определения половой идентичности ребенка, что поможет определить позицию родителей при его воспитании.

Зарощенная девственная плева обычно не распознается до наступления менархе, когда у пациентки может отмечаться аменорея, боль в животе и припухлость в нижней части живота, иногда с выбуханием входа во влагалище. В некоторых случаях это можно установить уже в периоде новорожденности по выбуханию входа во влагалище вследствие накопления выделений из влагалища новорожденных под влиянием эстрогенов; объем выделений обычно невелик и может содержать примесь крови в результате отторжения слизистой оболочки матки в связи с прекращением действия материнских эстрогенов. Одним из видов лечения является рассечение мембраны; влагалищные и биологические пороки редко сочетаются.

Врожденное отсутствие влагалища при наличии нормально развитых половых губ обычно не выявляется в периоде новорожденности. В первые несколько месяцев жизни у многих девочек развивается сращение половых губ вследствие повторяющегося или постоянного раздражения и воспалительного процесса (слипание половых губ). Хотя это иногда ассоциируется с отсутствием влагалища, отличить эту патологию можно благодаря явно просвечивающемуся срединному шву на месте сращения. Местное применение мази с добавлением эстрогенов и последующий хороший гигиенический уход, наряду с устранением раздражающего фактора, приводят к обратному развитию сращения. Это может перейти в рецидивирующий процесс, который разрешается самостоятельно с наступлением половой зрелости вследствие начала стимуляции эндогенных эстрогенов. В редких случаях происходит скопление мочи и присоединение инфекции, что требует немедленного рассечения сращения. В случае абсолютной необходимости это можно выполнить, используя хорошо смазанный зонд или ватный тампон с последующим применением мази, содержащей эстрогены, для предупреждения слипания половых губ.

17.2 ИНФЕКЦИИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Вульвовагинит является наиболее широко распространенным гинекологическим заболеванием у детей и подростков. Этиология этого заболевания может носить инфекционный и неинфекционный характер. Наблюдается большое разнообразие инфекционных возбудителей у девочек как до, так и после наступления менархе. Физиологическое состояние влагалища является наибо-

лее важным фактором, определяющим патогенную и непатогенную влагалищную флору.

Физиология влагалища. При рождении влагалище, получавшее стимуляцию материнскими эстрогенами во внутриутробном периоде развития, гипертрофировано за счет слоев содержащего гликоген многослойного плоского эпителия. При этом pH равняется 5,5—7,0. Это нормальное физиологическое состояние приводит к образованию густого молочно-белого отделяемого в течение первых трех недель жизни, количество которого быстро уменьшается по мере снижения стимулирующего влияния эстрогенов. Приблизительно с трехнедельного возраста вплоть до наступления менархе слизистая оболочка влагалища атрофичная, не содержит гликогена и имеет нейтральную или щелочную pH (6,5—7,4); все это создает благоприятные условия для развития микроорганизмов.

Анатомия препубертатного влагалища, расположенного в непосредственной близости от заднепроходного отверстия, при отсутствии лобковых волос и утолщенных жировых прокладок в области половых губ, имеющих у девочек более старшего возраста, наряду с недостаточной гигиеной, способствует повторным вспышкам вульвовагинита.

Анамнез и врачебный осмотр. Жалобы бывают различными в зависимости от возраста ребенка. Маленькие дети могут растирать и расчесывать гениталии и плакать при мочеиспускании и дефекации; более старшие дети могут описывать чувство зуда и боль. Выделения из влагалища носят неодинаковый характер и часто не являются первым признаком вагинита. Следует особое внимание обратить на инородные тела как возможную причину заболевания, что обычно упускают из виду при выявлении этиологического фактора. Даже у более старших девочек может остаться неудаленный тампон или бумажные подкладки, используемые вместо гигиенических салфеток. Контактные раздражители включают мыло, духи, женские гигиенические дезодоранты и одежду. Эту проблему усугубляет широкое применение синтетических тканей и узкой одежды (особенно облегающих изделий). Антибиотики, применяемые в течение нескольких недель до появления симптомов воспаления влагалища, могут изменить влагалищную флору, приводя к заселению влагалища такими организмами, как кандиды, которые наиболее часто встречаются у женщин после наступления менархе. Важное значение может иметь семейный анамнез в отношении сахарного диабета, инвазий, вызванных острицами и другими паразитами, а также кожных заболеваний, таких, как экзема, атопический дерматит, псориаз или себорея. Эта группа кожных болезней может сопровождать, усиливать или провоцировать развитие вульвовагинита.

Клинические проявления. Поражения в первую очередь могут затрагивать кожу и наружные половые органы или быть результатом истинного вульвовагинита, при этом отмечается значительное сходство этиологических факторов в пределах этих двух

категорий. В табл. 17-1 представлены наиболее распространенные кожные болезни, поражающие наружные половые органы; эти проявления часто являются только одним из компонентов генерализованного кожного заболевания. Вторичная инфекция в области промежности у маленьких детей может быть результатом загрязнения промежности мочой или каловыми массами, что затрудняет постановку диагноза и лечение. В табл. 17-2 представлены наиболее распространенные вирусные и паразитарные инвазии, локализующиеся в области промежности; они поражают в первую очередь кожу наружных половых органов. Простой герпес может протекать с серьезными системными проявлениями и представляет большой риск для детей, рожденных от инфицированных женщин. Эта инфекция стала одной из наиболее распространенных венерических болезней среди подростков и взрослых. В табл. 17-3 представлены наиболее распространенные причины вульвовагинита.

Венерические болезни, преимущественно гонококковая инфекция, наблюдаются с возрастающей частотой в группе подросткового возраста как результат возросшей сексуальной активности. У девочек гонококковая инфекция обычно сопровождается интенсивным покраснением и отеком вульвы, болезненностью шейки матки и густыми гнойными выделениями. В мазке обычно обнаруживаются грамотрицательные внутриклеточные диплококки. Инфекция верхних половых путей (воспалительное заболевание малого таза) встречается редко у девочек в препубертатном периоде, но наблюдается в подростковом возрасте, и это следует учитывать при дифференциальном диагнозе болей в животе у девочек-подростков. Другие организмы, преимущественно хламидии, реже возбудители туберкулеза, актиномикоза и амёбы, также вызывают воспалительные заболевания в малом тазу. Следует принимать во внимание гонорейную инфекцию при дифференциальном диагнозе выделений из влагалища у девочек в препубертатном периоде. Это может быть результатом половой активности, половых злоупотреблений или иногда тесного физического контакта с взрослыми лицами, больными гонореей.

Сифилис встречается редко, но обследование на сифилис необходимо проводить у подростков, имеющих беспорядочные половые связи, подвергшиеся изнасилованию или соращению.

17.3 НОВООБРАЗОВАНИЯ

В научной статистике нет точных данных о гинекологических новообразованиях у детей раннего и более старшего возраста. Все виды патологии встречаются редко, и были сообщения только об отдельных случаях или небольших сериях наблюдений. Не было введено никаких обобщенных отчетов, за исключением регистрации женщин, получающих диэтилстильбэстрол. Поэтому нет медицинских показаний для проведения рутинных гинеколо-

Таблица 17-1. Наиболее распространенные поражения кожи в области половых органов

Нозологическая форма	Возраст	Симптомы, область поражения	Проявление	Лечение
Себорея	Чаще более 3 мес; может встречаться в любом возрасте	В складках ромбовидной области между малыми и большими половыми губами; зуд, часто вторичная инфекция и себорея на других участках тела	Выступающие участки поражения красного цвета с желтоватыми жирными чешуйками	1% гидрокортизоновая мазь; лечение, направленное на вторичную инфекцию
Псориаз	В любом возрасте	Обычно сочетается с поражениями на других участках тела; зуд	Резко отграниченные эритематозные бляшки разной величины с серебристыми чешуйками на плоской поверхности	1% гидрокортизоновая мазь; при остром процессе с экссудацией — жидкость Бурова
Атопический дерматит	То же	Обычно на поверхности кожи, бывшей в контакте с раздражителем; резкий зуд, вторичная инфекция	Эритема; пузырьки могут быть сорваны; может быть экссудация	Устранение раздражителя (одежда, пеленки, духи); 1% гидрокортизоновая мазь; жидкость Бурова при экссудации; лечение, направленное на вторичную инфекцию
Склерозирующий лишай	В любом возрасте; улучшение состояния наблюдается в пубертатном периоде	Вульва и половые губы; хронический сильный зуд	Белый пергаментный вид покровов вульвы с трещинами; повышенная ранимость	1% гидрокортизоновая мазь; в тяжелых случаях 2% тестостероном на вазелине

Таблица 17-2. Широко распространенные инфекционные или паразитарные поражения вульвы

Возбудитель	Менархе до/после	Источник заражения	Симптомы	Диагностика	Лечение
Герпес — вирус простого герпеса, преимущественно тип II	± ++	От матери; венерический	Зуд; небольшие эритематозные папулы; изъязвления; может давать системные симптомы: повышенную температуру тела, лимфаденопатию; дизурия	Осмотр; соскоб — многоядерные гигантские клетки, видимые при окраске по методу Райта	Удовлетворительного метода лечения нет; сидячие ванны; местные анестетики; светолечение
Лобковый педикулез, Phthirus pubis «площадка»	— ++	Венерический; тесный контакт	Зуд	Осмотр; вши, яйца (гниды) у волосяных фолликулов	1% гаммабензенгексахлорид
Контагиозный моллюск — ДНК-содержащий вирус группы вирусов оспы	± +	То же	Зуд — аутоинокуляция из другого очага; может вторично инфицироваться	Папулы телесного цвета размером 2—4 мм с пупкообразным вдавлением в центре, содержащим творожистую пробку	Самопроизвольное исчезновение; удаление юркеткой, коагуляция
Чесоточный клещ Sarcoptes scabiei	+ +	Тесный физический контакт	Зуд, отмечаемый у других членов семьи или полового партнера; небольшие эритематозные папулы с волокнистыми ходами	Соскоб или биопсия кожи для выявления клеща	Стирка белья и постельных принадлежностей; 1% гаммабензенгексахлорид; кротамитон (эуракс)
Остроконечные кондиломы — паповавирус папиллом	± +	Тесный физический контакт; венерический	Сухие бородавчатые поражения на коже половых губ, промежности или преддверия влагалища, связанные с раздражающим выделением из него	Осмотр	Подofilлин (20%) в настоек бензоина с 2—4-недельным интервалом (не назначать беременным и маленьким детям); криотерапия, коагуляция

Таблица 17-3. Этиология вульвовагинитов

Возбудитель	Менархе до/после	Источник	Симптомы	Диагностика	Лечение
Неспецифический <i>Neisseria meningitidis</i> (<i>Streptococcus</i> <i>tertius</i> (<i>vaginae</i>))	± +	Нормальная флора, потенциально патогенная; венерический источник	Незначительные: густые серо-белые выделения; рыбный запах	Влажные препараты для выявления «клеточных клеток», эпителиальных клеток с присоединением к поверхности возбудителями; культура на «шоколадном» агаре, для выявления грамотрицательных микробов	Сульфаниламиды для вагинального применения 2 раза в день; метронидазол 250 мг 3 раза в день X 1 нед, перорально; лечение мужчин с бессимптомным заболеванием
Трихомонас — жгутиковый паразит	± +	Заражение половым путем от матери; венерический, бессимптомное течение у мужчин	От отсутствия симптомов до резко выраженных симптомов; профузные водянистые пенистые желто-зеленые выделения	Влажные препараты для выявления жгутиковых паразитов	Метронидазол 250 мг 3 раза в день X 1 нед перорально или 2 г в разовой дозе (прогнотропан при беременности); местно — клотримазол 100 мг, влажные свечи 4 раза в день в течение 7 дней; лечение бессимптомного заболевания у мужчины (супруга)
Кандида — <i>Candida albicans</i>	± ++	Вторичный диабет, антибиотик, кожные болезни, неровальные контрацептивы, ожирение, не венерический	Вызывающие зуд густые «творожистые» выделения; красная экземазная вульва	Препараты для выявления спор и грибов; культура на агаре Никерсона	Сидимин; микостатин — детям, мазь на кожу вульвы; подорожник — свечи 1—2 раза в день X 14 дней; гидрокортизон — мазь при резко выраженных симптомах и эритеме; микостатин перорально при рецидивах; генцианаммет, 1% водный раствор 3 раза в нед, в течение 2 нед, если нет эффекта
Острицы — <i>Enterobius vermicularis</i>	++ ±	Плохой гигиенический уход; проникновение из заднепроходного отверстия	Зуд, эритема	Анализ кала на яйца глистов	Месбендазол (вермокс) 1 таблетка
Инородное тело	++ +	Инородное тело, тампон	Зловонные выделения; вторичная инфекция	Обследование: ректальная рентгенография для выявления инородного тела	Удаление; соблюдение правил гигиены

гических обследований в целом здоровых маленьких девочек и девочек-подростков с целью выявления новообразований до появления у них менструации или начала половой жизни, и не доказана их эффективность. Исследование органов малого таза должно быть ограничено теми случаями, когда имеются редко встречающиеся поражения гениталий, патологические кровотечения из половых органов, влагалищные выделения, взбухание ткани из влагалища, припухлость в области живота неустановленного характера или расстройства роста.

Наиболее часто встречающиеся новообразования половых органов у детей связаны с яичниками и обычно определяются как опухоль в области живота. Они особенно злокачественные, и требуется тщательное исследование девочки с диагностическим исследованием ткани для планирования лечения и сохранения функции яичников. В редких случаях в детском возрасте местом доброкачественного или злокачественного поражения могут быть влагалище или вульва. К доброкачественным опухолям относятся вольфова киста, парауретральные кисты и простые инклюзионные кисты. Наиболее распространенным злокачественным новообразованием влагалища является светлоклеточная аденокарцинома, связанная с воздействием диэтилстильбэстрола во внутриутробном периоде (см. также главу 15).

17.4 ДЕВОЧКИ И ЖЕНЩИНЫ, ЛЕЧЕННЫЕ ДИЭТИЛСТИЛЬБЭСТРОЛОМ

В 40—60-е годы нашего столетия многим беременным назначали диэтилстильбэстрол с целью предупреждения самопроизвольного выкидыша. Впервые в 1971 г. была выявлена зависимость между применением диэтилстильбэстрола и развитием светлоклеточной аденокарциномы. Ретроспективный эпидемиологический анализ этих случаев позволил установить статистически достоверную связь такого лечения и развития аденоза влагалища с последующей малигнизацией у девочек, рожденных этими женщинами. Впоследствии Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов рекомендовало не использовать этот препарат при беременности; был установлен централизованный учет, и проведено комплексное исследование.

Частота случаев аденоза (наличие в соскобе из влагалища муцинозных цилиндрических клеток и/или метапластических клеток плоского эпителия с капельками муцина или без него) варьирует в пределах 20—90% в зависимости от следующих параметров: 1) включает ли термин «аденоз» помимо поражения влагалища поражение шейки матки; 2) время воздействия диэтилстильбэстрола на внутриутробное развитие плода (осложнения возникают чаще, если препарат назначают раньше 18-й недели беременности); 3) продолжительность воздействия и доза; 4) средний возраст больных с типичными признаками болезни; 5) метод подбора лиц, получавших диэтилстильбэстрол (наибо-

лее низкие коэффициенты наблюдаются у лиц, выявленных при ретроспективном анализе медицинских протоколов, и наиболее высокие у обратившихся самостоятельно женщин). Хотя те женщины, которые подверглись воздействию диэтилстильбэстрола в период внутриутробного развития, имеют больший риск возникновения у них влагалищного аденоза и развития светлоклеточной аденокарциномы, они не подвержены более высокому риску заболевания инвазивным плоскоклеточным раком. Оказалось, что увеличение частоты случаев плоскоклеточной дисплазии является результатом процесса заживления и старения.

Правильное ведение женщин, которые в период внутриутробного развития подверглись воздействию диэтилстильбэстрола, начинается с обстоятельного сбора анамнеза, включая оценку врачебных записей в перинатальном периоде. Обследование органов малого таза у всех таких лиц женского пола необходимо проводить в возрасте 14 лет или после начала менструаций, причем делать это должен опытный гинеколог. При этом необходимо произвести скрупулезный осмотр и пальпацию всего влагалища, забор проб из влагалища и шейки матки для цитологического исследования, пробу на окрашиваемость йодом (разведенный пополам раствор Люголя) стенок влагалища, а также кольпоскопию и биопсию каждого подозрительного пораженного участка. В дальнейшем подобное исследование следует проводить каждые 1—2 года, если до этого не обнаружится явной патологии. Лечение светлоклеточной аденокарциномы состоит в радикальном удалении влагалища, матки и лимфоузлов. В целом выживаемость составляет 80 и 90%, если заболевание было выявлено на I стадии развития болезни. Функция яичников обычно сохраняется. Была проведена оценка новых методов лечения, включающих комбинацию хирургического вмешательства, рентгеновского облучения и химиотерапии, но пока не выявлено четких преимуществ этих методов перед другими.

Предполагают, что у этих женщин может наблюдаться большая частота выкидышей, преждевременных родов, бесплодия и нарушений менструального цикла. Оказалось, что у мужчин, подвергшихся воздействию диэтилстильбэстрола во внутриутробном периоде развития, наблюдается большая частота случаев гипоплазии яичек, кистозных поражений придатков яичек, уплотнения капсулы яичек и нарушений сперматогенеза, но не было выявлено более высокой предрасположенности к развитию новообразований.

17.5 ПРЕПУБЕРТАТНЫЕ ВЛАГАЛИЩНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Целый ряд состояний у маленьких девочек, включая прекращение воздействия материнского эстрогена на новорожденных, тяжелые вульвовагиниты, инородные тела и новообразования в области гениталий, сопровождаются влагалищными кровотечениями.

ниями. Несколько другого рода состояния требуют специального обсуждения.

Травматические повреждения нередко наблюдаются у маленьких девочек при занятиях физической культурой, таких, как прыжки через препятствия или в высоту. Проблемы, касающиеся половых злоупотреблений, рассмотрены в соответствующем разделе. Если повреждения не слишком обширные, то простой разрыв влагалища или вульвы заживает быстро без образования рубцов и требует только проведения поддерживающей или симптоматической терапии, включая холодные компрессы, местные обезболивающие средства и мази с антибиотиками при присоединении инфекции поверхностной локализации. Если кровотечение не прекращается или травма является тяжелой с явными признаками этого или без таковых, то необходимо провести полное вагинальное обследование при необходимости с применением анестезии. Прокол или другие проникающие ранения должны вызывать особую тревогу, так как может иметь место перфорация прямой кишки и повреждение мочеиспускательного канала или мочевого пузыря. Если есть такие подозрения, то требуется соответствующее исследование.

Выпадение слизистой оболочки мочеиспускательного канала может наблюдаться у девочек в препубертатном периоде в связи с тем, что соответствующее состояние опорной ткани дистального отдела мочеиспускательного канала частично зависит от стимулирующего воздействия эстрогенов. Это состояние наиболее часто отмечается при чрезмерном напряжении, вызывающем повышение давления в брюшной полости, что может случиться при вспышке гнева, но может происходить и спонтанно. Раздражение и экскориация с кровоточащей рыхлой слизистой оболочкой могут быть приняты за влагалищное кровотечение. Обычно выпадение устраняется без лечения и редко требует хирургического вмешательства. Диагноз можно поставить при введении катетера в мочевой пузырь. Сопутствующие урологические аномалии или осложнения встречаются редко.

Преждевременное половое созревание приводит к истинному менструальному кровотечению, хотя и в неожиданно раннем для этого возрасте.

Ботриоидная саркома развивается из верхних отделов влагалища и шейки матки и обычно обнаруживается по появлению кровянистых выделений из влагалища. Это очень злокачественное заболевание, и выживание больных наблюдается редко. В случае диагностирования влагалищного полипа у маленького ребенка следует заподозрить ботриоидную саркому, которую необходимо исключить с помощью специальных методов исследования. Может потребоваться радикальное хирургическое вмешательство в области влагалища, шейки и тела матки. В настоящее время оценивается эффективность рентгеновского облучения и химиотерапии.

Список литературы

- Billmire M. E., Farrell M. K., Dine M. S. et al.* A simplified procedure for pediatric vaginal examination. Use of veterinary otoscope specula. — *Pediatrics*, 1980, 65, 823.
- Chacko M. R., Lovchik J.* Chlamydia trachomatis infection in sexually active adolescents: prevalence and risk factors. — *Pediatrics*, 1984, 73 (6), 836.
- Cowell C. A.* (ed.) Symposium on pediatric and adolescent gynecology. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1981, 28, 245.
- Emans S. J., Goldstein D. P.* *Pediatric and Adolescent Gynecology*. Boston: Little, Brown, 1977.
- Emans S. J., Goldstein D. P.* The gynecologic examination of the pre-pubertal child with vulvovaginitis. — *Pediatrics*, 1980, 65, 758.
- Eschenbach D. A.* Epidemiology and diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. — *Obstet. Gynecol.*, 1980, 55 (Suppl.), 142.
- Hammerschlag M. R., Alpert S., Rosner I. et al.* Microbiology of the vagina in children: Normal and potentially pathogenic organisms. — *Pediatrics*, 1978, 62, 57.
- Herbst A. L.* Clear cell adenocarcinoma and the current status of DES-exposed females. — *Cancer*, 1981, 48 (Suppl.), 484.
- Herbst A. L., Hubby M. M., Blough R. R. et al.* A comparison of pregnancy experience in DES-exposed and DES-unexposed daughters. — *J. Reprod. Med.*, 1980, 24, 62.
- Herbst A. L., Scully R. E., Robboy S. J. et al.* Complications of prenatal therapy with diethylstilbestrol. — *Pediatrics*, 1978, 62, 1151.
- Jacobs A. H.* (ed.) Symposium on pediatric dermatology. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1978, 25, 189.
- Robboy S. J., Szyfelbein W. M., Goellner J. R. et al.* Dysplasia and cytologic findings in 4589 young women enrolled in diethyl-adenosis (DESAD) project. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 140, 579.
- Shafer M. B., Irwin C. E., Sweet R. L. et al.* Acute salpingitis in the adolescent female. — *J. Pediatr.*, 1982, 100, 339.
- Singleton A. F.* Vaginal discharge in children and adolescents. — *Clin. Pediatr.*, 1980, 19, 799.
- Stillman R. J.* In utero exposure to diethylstilbestrol. Adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 142 (7), 905.
- Wald E. R.* Gynecologic Infections in the Pediatric Age Group. — *Pediatr. Infect. Dis.*, 1984, May—June (Suppl.), 3, 510.

17.6 ДЕТИ И ПОДРОСТКИ — ЖЕРТВЫ ПОЛОВЫХ ПРЕСТУПЛЕНИЙ

Половые преступления все чаще становятся поводом для обращения за медицинской помощью и расследования.

Юридическое определение относит в эту рубрику преследование с целью соращения, кровосмешение и изнасилование. Благополучие жертвы преступления зависит от полноты обследования и лечения, а также психологической поддержки со стороны понимающего ситуацию и опытного врача.

Средний возраст пострадавших детей составляет примерно 11 лет, но возраст многих из них не достигает 1 года. Среди жертв преобладают девочки. В среднем каждая четвертая девочка и каждый пятый мальчик становятся жертвами сексуального преследования и соращения. Ответственными за них в 30—50% всех случаев оказываются члены семьи, близкие родственники, соседи и друзья. В 80% случаев дети хорошо знают своих преследователей. Кровосмесительные отношения (инцест) чаще

возникают по настоянию отчима. В одном из проведенных исследований было показано, что он совершался в 17% семей, в которых девушка-подросток проживали совместно с отчимом, и только в 2% семей, в которых инцест был совершен отцом. Эти данные особенно тревожны в связи с тем, что частота разводов и соответственно повторных браков, как и внебрачного сожителства, увеличивается.

Инцест нередко начинается еще до того, как ребенок вступает в подростковый период, и продолжается в течение всего этого периода, вызывая тяжелые психологические расстройства у детей. Половые преступления совершаются во всех социально-экономических и этнических группах населения. Врач обязан постоянно быть настороженным в их отношении. Более чем в 30% известных случаев изнасилования жертвами становятся подростки, многие из них при этом получают серьезные общие травмы и повреждения половых органов.

Во многих крупных медицинских центрах и общественных организациях разрабатываются межведомственные планы и программы, нацеленные на снижение числа половых преступлений, помощи их жертвам, развития средств полового воспитания и общественной профилактики.

Существенное влияние уделяется подготовке ребенка, его семьи, а также подготовке врача к контакту с пострадавшим при расспросе, осмотре и проведении дальнейших мероприятий. Врачебная тактика должна исходить из понимания уровня познавательных возможностей ребенка, способности его к конкретному или формальному мышлению, к фактуальной или логической реконструкции событий во времени. Понимание познавательного уровня ребенка позволяет врачу составить план беседы с ним, решить вопрос о целесообразности использования при разъяснении анатомических манекенов и др.

Члены семьи должны быть подготовлены к оказанию психологической поддержки ребенку. Иногда необходимо длительное время для того, чтобы войти в контакт с пострадавшим ребенком или подростком.

При подозрении на возможность полового преступления (изнасилование) необходимо провести полный общий осмотр ребенка. Нужно тщательно искать кровоподтеки в наиболее типичных местах: вокруг рта (попытка предупредить крик ребенка), на шее, губах и др. Кровоподтеки могут отсутствовать в течение первых часов после преступления, поэтому через сутки целесообразно провести повторный осмотр ребенка. Определение степени половой зрелости (шкала Таннера), сведения, почерпнутые относительно менструального анамнеза, помогут сориентироваться в вероятности наступления беременности. Необходимо тщательно осмотреть промежность у девочек, гениталии и прямую кишку у мальчиков. Решения о необходимости осмотра тазовых органов должно исходить из: а) вероятности их травмирования; б) возможности заражения венерическим заболеванием; в) ост-

роты и тяжести эпизода. Решение принимается, исходя из тщательного взвешивания показаний и степени риска для каждого пострадавшего.

Лабораторное исследование должно предусматривать: 1) посе́вы на гонококк и *Chlamydia trachomatis* из соответствующих отделов и органов (уретра, влагалище или шейка матки, задний проход и прямая кишка, ротоглотка); 2) скринирующие тесты на заражение сифилисом; 3) исследование смыва из влагалища в физиологическом растворе на сперматозонды и *Trichomonas*; 4) исследование на выявление беременности при достаточной половой зрелости потерпевшей.

Микроскопическое исследование материалов, полученных из полости рта, мочеиспускательного канала и прямой кишки, могут быть полезны. Необходимость в заборе материалов для судебно-медицинского исследования решается в соответствии с общей ситуацией и местными правилами. К этим материалам могут относиться кровь и семенная жидкость для группового типирования, загрязненные части одежды, выделения из влагалища для определения активности простатической кислоты фосфатазы или р30-гликопротеина спермы; ногти, волосы.

Должны решаться вопросы профилактики или лечения венерических заболеваний, а также предупреждения беременности. Лечение 7—10-дневными курсами с использованием тетрациклина или доксициклина эффективно в отношении гонореи, хламидиоза или сифилиса в инкубационном периоде, но его не следует проводить при беременности, в случаях, когда нельзя ожидать полной степени сотрудничества в реализации лечения, а также детям в возрасте младше 8 лет. Однократное введение им внутрь комбинации ампициллина или амоксициллина с пробенецидом может быть достаточным для лечения неосложненной гонореи половых путей. Этого, однако, недостаточно при гонорее аноректальной или ротоглоточной локализации. Необходимо убедиться в отсутствии проявлений инфекции через 14 дней лечения.

Лечение, направленное на профилактику возможной беременности, проводится с согласия пострадавшей и ее родителей. В течение первых 72 ч беременность можно предупредить с помощью эстрогенов. Наступившую беременность настоятельно рекомендуется прервать.

Контроль за развитием венерического заболевания и беременности продолжается при проведении регулярных медицинских осмотров.

Другим важным вопросом организации ведения ребенка является вопрос о необходимости в госпитализации. Для принятия такого решения нужны такие основания, как подозрение на травму внутренних органов, необходимость проведения осмотра при использовании анестезии, страх ребенка перед возвращением домой или сохранение опасности при его возвращении домой, а также риск психического расстройства.

В случае, если инцидент произошел в семье, необходимо

установить степень опасности для других детей — членов этой семьи и провести их осмотр для выявления следов насилия.

Важно организовать консультирование и достаточно длительное наблюдение опытными специалистами-психиатрами как за самой жертвой, так и за членами семьи ребенка. Может возникнуть необходимость в проведении индивидуальной, семейной или групповой психотерапии. Изнасилование нельзя рассматривать как исключительно физическую травму. Burgess и Holmstrom описали синдром психологической травмы изнасилования, включающей в себя две фазы адаптации: 1) острую фазу дезорганизации и 2) длительный период реорганизации психики. Подростки, ставшие жертвами изнасилования, особенно часто и длительно страдают состоянием напряжения и тревожности, ощущениями продолжающейся травматизации и инвазии, потерей чувства самоуважения и достоинства.

Дж. Брюс Гордон (J. Bruce Gordon)

Список литературы

- Anglin T.* Personal communication, 1985.
Burgess A. W., Holmstrom L. L. Rape trauma syndrome. — *Am. J. Psychiatry*, 1974, 131, 981.
DeJong A. R., Hervada A. R., Emmett G. A. et al. Epidemiologic variations in childhood sexual abuse. — *Child Abuse and Neglect*, 1983, 7, 155.
Finkelhor D. Sexually Victimized Children. New York: Macmillan, The Free Press, 1981.
Graves M. C. B., Sensabaugh G. F., Blake E. T. et al. Post coital detection of a male specific semen protein. — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 338.
Russell D. E. H. The prevalence and seriousness of incestuous abuse: Stepfathers vs biological fathers. — *Child Abuse and Neglect*, 1984, 8, 15.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Агаммаглобулинемия врожденная 31
Аденозиндезаминазы недостаточность 45
Аденоидной ткани гипертрофия 125
Аденома панкреатических островков 326
Аденоматоз эндокринный множественный 429
Адипись 365
Адренергические средства 108
Адреногенитальный синдром 379, 469
Адренолейкодистрофия 464
Acanthosis nigricans 316
Акродерматит энтеропатический 152
Акромегалия 369
Активации системы комплемента альтернативный путь 59
— — — последовательность 56
Алимофоцитоз 38
Аллергены пищевые 106
Аллергические болезни 87
— поражения органов зрения 176
Аллергический контактный дерматит 151
— конъюнктивит 177
— ринит 123
Аллергических реакций химические медиаторы 93
Аллергия и болезни иммунной системы 11
— к насекомым 172
Альдостерон 455
Альтернативный путь активации системы комплемента 59
Аминокислот нарушения обмена 331
Амплификация 17
Анафилаксия 159
Анафилоксинины 98
Ангионевротический отек врожденный 66
— — наследственный 158
Ангиофиброма 125
Андробластомы 524
Андрогены 456
Анемия серповидно-клеточная 274
Анкилозирующий спондилит 184, 213
Анорхия 501
Антидиуретического гормона неадекватная секреция 367
Антинуклеарные антитела 187, 205
Антитела антинуклеарные 187, 205
— гомоцитотропные 90
Аплазия гипофиза 352
— надпочечников первичная 459
— парашитовидных желез 438
Аргининвазопрессин 349
— недостаточность 361
Артериит Такаяси 237
Артралгия 269
Артрит 206
— псориатический 219
— реактивный 218
— ревматоидный ювенильный 184, 191
Астма бронхиальная 128
— у детей раннего возраста 135
Астматическая триада 125
Атаксия-телеангиэктазия 42
Атопическая, или инфантильная, экзема 148
Атопический дерматит 148
Атопических болезней иммунологические механизмы 89
Атрезия хоан односторонняя 125
Аутоиммунные заболевания 315
Аутоиммунный тиреоидит 416
Бактериальные инфекции 259
Бактериальный эндокардит подострый 68
Бактериофаг 27
Бактерицидной функции лейкоцитов нарушения транзиторные 80
Бартера синдром 486
Беквита синдром 328
Белки сывороточные 188
Белково-энергетического питания недостаточность 47
Белков-регуляторов первичная недостаточность 65
В-клетки 25
— морфология 28
— первичные повреждения 31
— субпопуляции 19
Бехчета синдром 256
Болезни аллергические 87
— венерические 553
— и дисфункция системы комплемента 62

- щитовидной железы 393
- иммунной системы и аллергия 11
- — — иммунитет 11
- ревматические 258
- обусловленные иммунодефицитами 28
- ревматические у детей 184
- Болезней атопических иммунологические механизмы 89
- Болезнь Брутона 31
 - — диагноз 32
 - — клинические проявления 32
 - — лечение 32
 - гранулематозная хроническая у детей 74
 - Грейвса 417, 420
 - Кавасаки 185, 235
 - Лайма 249
 - Легга — Пертеса 208
 - Леттерера — Снве 152
 - Оменна 41
 - Осгуда — Шлаттера 208
 - Пламмера 422
 - рвотная ямайская 334
 - Рейтера 217
 - сывороточная 161
 - Шейерманна 216
 - Шенлейна — Геноха 184
- Брадикинин 97
- Бронхиальная астма 128
- Брутона болезни 31
 - — диагноз 32
 - — клинические проявления 32
 - — лечение 32
- Вазомоторный ринит 125
- Вазопрессина гиперсекреция 367
- Вариабельная иммунологическая недостаточность 34
 - — селективная 34
- Васкулит геморрагический 228
- Вебера — Кричена панникулит негнойный 245
 - — синдром 254
- Вегенера гранулематоз 185, 236
- Венерические болезни 553
- Весенний конъюнктивит 177
- Вещств нарушение обмена 280
- Взаимодействия межклеточные 14
- Вилочковая железа, морфология 25
- Вильмса опухоль 538
- Вирилизующие опухоли коры надпочечников 479
- Вирусные инфекции 47, 157
- Вирусный миокардит 274
- Вискотта — Олдрича синдром 41, 152
- Влагалища отсутствие врожденное 551
- Волос гипоплазия 38
- Волчанка дискоидная 222
 - красная системная 67, 219
- Вольмана синдром 493
- Воспалительные заболевания соединительной ткани 184
- Врожденная агаммаглобулинемия 31
 - — диагноз 32
 - — клинические проявления 32
 - — лечение 32
 - гиперплазия надпочечников 469
 - глухота и зоб 415
- Врожденное отсутствие влагалища 551
- Врожденные дефекты стероидогенеза 461
- Врожденный ангионевротический отек 66
 - гипертиреоз 424
 - гипопаратиреоз врожденный 439
 - гипотиреоз 399
 - зоб 409
- Всасывание глюкозы нарушение 335
- Вторичные иммунодефициты 45
 - формы диабета 282
- Вторичный гипогонадизм 514, 521
- Галактоземия 331
- Ганглионейроматоз 489
- Ганглиоцитомы 369
- Гассала тельца 25
- Гемоглобин гликозилированный 305
- Геморрагическая лихорадка денге 68
- Генетически обусловленные синдромы 316
 - Геморрагический васкулит 228
 - Гентингтона хорей 275
 - Гермафродитизм 525
 - Герпетиформный дерматит 69
 - Гигантизм гипофизарный 369
 - мозговой 371
 - Гинекомастия 512
 - Гиперинсулинизм 326, 328
 - Гиперкортицизм 468
 - Гиперосмолярная кома некетотическая 290
 - Гиперпаратиреоз 446
 - Гиперпитуитаризм 368
 - Гиперплазия клеток интерстициальных первичная 385
 - Гиперсекреция вазопрессина 367
 - Гипертиреоз 409, 419
 - врожденный 422
 - Гипертрофия аденоидной ткани 125
 - Гиперчувствительности реакции 274
 - Гиперчувствительность замедленного типа 92
 - Гипогаμμαглобулинемия и иммунодефицит 67
 - Гипогликемии диагностика 337
 - Гипогликемия 322
 - идиопатическая 326
 - кетотическая 332
 - классификация 325

— лейциночувствительная 326
— причины 325
— функциональная 335
Гипогликемические реакции 307
Гипопаратиреоз идиопатический 440
Гипоплазия волос и хрящей 38
Гиперплазия надпочечников врожденная 469
Гипогаμμαглобулинемия 353
Гипогонадизм вторичный 514, 521
— первичный 501, 509
Гипопаратиреоз 436
— врожденный семейный 439
Гипопитуитаризм 350, 509
— идиопатический 353
— классификация 351
Гипоплазия надпочечников первичная 459
Гипоталамуса заболевания 344
Гипотиреоз 381, 398, 409
— врожденный 399
— первичный 359
— приобретенный (юношеский) 407
Гипофосфатазия 450
Гипофиза аплазия 352
— заболевания 344
— задняя доля 343
Гипофизарный гигантизм 369
Гипофункция яичек 501
— яичников 514
Гистамин лейкоцитарный 102
Гистоцитоз X 152
Гистосовместимости система 189
Гликогенозы 329
Гликозилированный гемоглобин 305
Глобулин тироксинсвязывающий 396
Гломерулонефрит мембранозно-пролиферативный хронический 67
— острый 231
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы недостаточность 79
Глюкозурия почечная 336
Глюкозы метаболизм 323
— нарушение всасывания 335
Глюкокортикоиды 454
Гнойный тиреоидит острый 419
«Гомоцитотропные антитела» 90
Гонад дисгенезия 517
Гонадотропины секретирующие опухолью 382
Гонадотропные гормоны 349
Гормон соматотропный 346
— тиреотропный 348
Гормона антидиуретического неадекватная секреция 367
Гормоны гонадотропные 349
— тиреоидные 395
Гранулематоз Вегенера 185, 236
Гранулематозная болезнь хроническая у детей 74
Грейвса болезнь 417, 420

Губы расщепление 351
Гудпасчера синдром 253
Дауна синдром 382, 417
Двигательной функции нейтрофилов нарушения 84
Дель Кастильо синдром 502
Денге лихорадка геморрагическая 68
Депривация эмоциональная 359
Дерматит аллергический контактный 151
— атопический 148
— герпетический 69
— первичный 151
— себорейный 151
— экзематозный инфекционный 152
Дерматозный 208, 238, 245
Дефекты стероидогенеза врожденные 461
Дефицит карбоксилазы пировиноградной кислоты 330
— ферментов печени 329
— фосфоенолпируваткарбоксикиназы 330
— фруктозо-1,6-дифосфатазы 330
Диабет инсулиннезависимый 313
— несахарный 361
— нефрогенный 366
— неустойчивый 308
— сахарный инсулинзависимый 282
— новорожденных переходящий 317
— типа I 280
— — II 281
Диабета вторичные формы 282
Диабетический кетоацидоз 290
Диабету сопутствующие заболевания 315
Диагностика гипогликемии 337
Диагностики ревматизма критерии 273
Ди Георге синдром 37, 439
Дисахаридоз недостаточность 180
Дисгенезия гонад 517
Дискоидная волчанка 222
Диспигментация 383
Дисплазия костей фиброзная 383
— септооптическая 352
Дистрофия рефлекторной симпатической синдром 260
Дисфункция половых желез 497
— системы комплемента и болезни 62
Дифференцировка клеток 11
— — ранняя 11
— — терминальная 11
Диффузный фасциит 246
Джонсона—Стивенсона синдром 252
Доброкачественные ревматоидные узелки 247
Доля гипофиза задняя 349

- Донохью синдром 328
 Дыхания оценка функции 140
- Евнухидизм 503
- Желез паразитовидных аплазия 438
 — половых дисфункция 497
 Железа щитовидная плода и новорожденного 395
 Железы щитовидной болезни 393
 — — рак 425
 Женских половых органов инфекции 551
 Жидкость синовиальная 206
- Заболевания аутоиммунные 315
 — гипоталамуса и гипофиза 344
 — надпочечников 453
 — соединительной ткани воспалительные 184
 — соединительной ткани смешанные 245
 — сопровождающиеся симптомами или признаками ревматизма 247
 — сопутствующие диабету 315
 Задняя доля гипофиза 343
 Замедленного типа гиперчувствительность 92
- Зоб 409
 — и врожденная глухота 415
 — врожденный 409
 — простой 414
 — спорадический 413
 — эндемический 411
- Идиопатическая гипогликемия 326
 Идиопатический гипопаратиреоз 440
 — гипопитуитаризм 353
 Идиосинкразия 166
 Изменения иммунологические 119
 Иммунные комплексы 188
 Иммуноглобулины 188
 Иммунитет и болезни иммунной системы 11
 — — гипогаммаглобулинемия 67
 Иммунодефицита приобретенного синдром 48
 — — — клинические проявления 50
 — — — консультирование 53
 — — — патофизиология 49
 — — — прогноз 53
 — — — профилактика 52
 — — — этиология 48
 Иммунитета снижение 47
 Иммунная система, болезни и аллергия 11
 — — — иммунитет 11
 — — — физиология 11
 — — — амплификация 17
 — — — клеток дифференцировка 11
 — — — миграция 13
- — — — происхождение 11
 — — — межклеточные взаимодействия 14
 — — — онтогенез 13
 — — — субпопуляция В-клеток 19
 — — — Т-клеток 18
 Иммунодефицитные состояния 27
 — — — первичные 28
 — — — клиника 29
 Иммунодефициты 125
 — вторичные 45
 — и болезни 28
 Иммунологическая недостаточность
 — — — переменная 34
 — — — селективная 34
 — — — комбинированная 39
 — — — и синдром Леттерера — Стивве 41
 Иммунологические изменения 119
 — механизмы atopических болезней 89
 Иммунологических материалов потеря 46
 Иммунотерапия при аллергических заболеваниях 107
 Ингаляционный провокационный тест 134
 Ингибиторы хемотаксиса 84
 Инсулинзависимый сахарный диабет 282
 Инсулиннезависимый диабет 313
 Инсулиновый режим 298
 Инсулиновый шок 307
 Интерстициальных клеток гиперплазия первичная 385
 Интратрахеальный зоб 416
 Инсулинотерапия 295
 Инфантильная, или atopическая, экзема 148
 Инфекции бактериальные 259
 — вирусные 47, 157
 — женских половых органов 551
 Инфекций рецидивирующих синдром 82
 Инфекционный мононуклеоз 68
 — экзематозный дерматит 152
 Ирридоциклит хронический 200
 Искривление перегородки носа 125
 Истинное преждевременное половое развитие 376
 Истинный гермафродитизм 539
 Ихтиоз 152
- Кавасаки болезнь 235
 Кальцитонин 435
 Кандидоз кожи и слизистых оболочек хронический 43
 Карбоксилазы пировиноградной кислоты дефицит 330
 Кардит 269
 Картагенера синдром 83, 125

- Карцинома медуллярная 428
 Кератоконъюнктивит сухой 257
 Кетоацидоз 291
 — диабетический 290
 Кетонемия 296
 Кетонурия 296
 Кетотическая гипогликемия 332
 Киста фолликулярная 524
 Клайнфелтера синдром 504
 Классификация гипогликемий 325
 — гипопитуитаризма 351
 Клетки Лейдига 379
 Клеток дифференцировка 11
 — — ранняя 11
 — — терминальная 11
 — — интерстициальных гиперплазия
 первичная 385
 — миграция 13
 Кожи кандидоз хронический 43
 — ошпаренной синдром 44
 Кольцевая эритема 271
 Кома гиперосмолярная некето-
 тическая 290
 Комбинированная иммунологическая
 недостаточность 39
 — — и синдром Леттерера — Си-
 ве 41
 Комбинированное повреждение Т- и
 В-клеток 39
 Комплемент 188
 Компонента секреторного селективная
 недостаточность 36
 — система 54
 — — альтернативный путь активации
 59
 — — номенклатура 55
 — — основные принципы 55
 — — последовательность активации
 56
 — — участие в защитных механиз-
 мах 60
 Контактный дерматит аллергический
 151
 Конъюнктивит аллергический 177
 — весенний 177
 Кортикостероидные препараты 116
 Кортикотропин 348
 Кору надпочечников недостаточность
 458
 Костей дисплазия фиброзная 383
 Крапивница папулезная 157
 — пигментная 158
 — типы 155, 156
 — холинергическая 157
 — холодовая 158
 Красная волчанка системная 67, 219
 Кретинизм 411
 Критерии диагностики ревматизма
 273
 Кромогликат 115
 Кромолин-натрий 115
 Ксерофтальмия 257
 Кушинга синдром 480
 Кушингоидный синдром 384
 Лайма болезнь 249
 Легга—Пертеса болезнь 208
 Легких функциональное состояние 134
 Лейдига клетки 379
 Лейкоз 274
 — лимфобластный острый 68
 Лейциночувствительная гипогликемия
 326
 Лейкоцитарный гистамин 102
 Лейкоцитов бактерицидной функции
 транзиторные нарушения 80
 Лепра лепроматозная 68
 Лепроматозная лепра 68
 Леттерера —Сиве синдром 41, 152
 Лимфатическая система 46
 Лимфатические узлы 25
 Лимфобластный лейкоз острый 68
 Лимфоцитарный тиреоидит 409, 416
 Липодистрофия 67
 Лихорадка денге геморрагическая 68
 Лихорадки, сыпи и артропатии синд-
 ром у новорожденных 256
 Мак-Кюна — Олбрайта синдром 379,
 383
 Макрофаги 22
 Марфана синдром 371
 Мастоцитоз системный 158
 Медиаторы химические аллергических
 реакций 93
 Медикаментозный ринит 125
 Медуллярная карцинома 428
 Межклеточные взаимодействия 14
 Мембранозно-пролиферативный гло-
 мерулонефрит хронический 67
 Метаболизм глюкозы 323
 Метилксантины 110
 — токсичность 111
 — фармакокинетика 111
 Механизмы атопических болезней им-
 мунологические 89
 — побочных реакций 179
 Миграция клеток 13
 Миелопероксидазы недостаточность 78
 Миокардит вирусный 274
 Многоформная эритема 157
 — — экссудативная 252
 Множественный эндокринный адено-
 матоз 429
 Мозговой гигантизм 371
 Моноуклеоз инфекционный 68
 Морфология вилочковой железы 25
 Муковисцидоз 315
 Надпочечников аплазия первичная
 459

- гиперплазия врожденная 469
- гипоплазия первичная 459
- заболевания 453
- Назофарингеальная фиброма 125
- Нарушения бактерицидной функции лейкоцитов транзиторные 80
- всасывания глюкозы 335
- в системе глутатиона 80
- двигательной функции нейтрофилов 84
- обмена аминокислот 331
- — веществ 280
- процесса фагоцитоза 85
- синтеза тиреоглобулина 403
- — тироксина 402
- толерантности к глюкозе 313
- хемотаксиса фагоцитов 81
- Наследственная непереносимость фруктозы 329
- остео дистрофия 444
- Наследственный ангионевротический отек 158
- Неба расщепление 351
- Негнойный панникулит Вебера — Крисчена 245
- — узелковый рецидивирующий 254
- Недостаточность аденозиндесаминазы и нуклеозидфосфорилазы 45
- аргинин вазопрессина 361
- белков-регуляторов первичная 65
- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 79
- дисахаридаз 180
- иммунологическая переменная 34
- — селективная 34
- — комбинированная 39
- — и синдром Леттерера — Сиве 41
- коры надпочечников 458
- миелопероксидазы 78
- питания белково-энергетическая 47
- секреторного компонента селективная 36
- селективная IgA 34
- — IgM 36
- системы комплемента первичная 62
- тиреотропина 401
- хемотаксических факторов 85
- эндокринная 331
- Незелофа синдром 38
- Незиднобластоз 327
- Нейтрофилов нарушение двигательной функции 84
- Некетотическая гиперосмолярная кома 290
- Некроз подкожно-жировой клетчатки 245
- Немедленной гиперчувствительности реакции 94
- Непереносимость фруктозы наследственная 329
- Неполное преждевременное развитие 385
- Неревматические болезни 258
- Несахарный диабет 361
- — нефрогенный 366
- Неустойчивый диабет 308
- Нефрит постинфекционный острый 67
- Нефрогенный несахарный диабет 366
- Нефротический синдром 46
- Новообразование 553
- Новорожденных сахарный диабет переходящий 317
- Носа полипоз 125
- Нуклеозидфосфорилазы недостаточность 45
- Нунан синдром 520
- Оболочек слизистых кандидоз хронический 43
- Обмена аминокислот нарушения 331
- веществ нарушения 280
- Односторонняя атрезия хоан 125
- Окситоцин 349
- Олбрайта синдром 444
- Олигоартрит 198
- Омента болезнь 41
- Онтогенез 13
- Опухоли коры надпочечников вирусизирующие 479
- печени 382
- секреторирующие гонадотропины 382
- Опухоль Вильмса 538
- Органов зрения аллергические поражения 176
- Орхит острый 501
- Остаточная функция β -клеток 307
- Остеодистрофия наследственная 444
- Остеомиелит 206
- Остеохондрит 259
- Островков панкреатических аденома 326
- Острый гломерулонефрит 231
- лимфобластный лейкоз 68
- нефрит постинфекционный 67
- орхит 501
- тиреоидит гнойный 419
- Отек ангионевротический врожденный 66
- — наследственный 158
- Отсутствие влагалища врожденное 551
- Оценка функции дыхания 140
- — В-клеток 22, 25
- — Т-клеток 22
- Ошпаренной кожи синдром 44
- Пангипогаμμαглобулинемия 31
- диагноз 32
- клинические проявления 32
- лечение 32
- Пангипопитуитаризм 328

- Панкреатических островков аденома 326
- Панникулит негнойный Вебера — Крисчена 245
- — узелковый рецидивирующий 254
- Папулезная крапивница 157
- Паратгормон 434
- Паращитовидных желез аплазия 438
- Пейтца — Джигерса синдром 513
- Первичная гиперплазия интерстициальных клеток 385
- недостаточность белков-регуляторов 65
- — системы комплемента 62
- иммунодефицитные состояния 28
- — — клиника 29
- повреждения В-клеток 31
- — Т-клеток 37
- Первичный гиперпаратиреоз 446
- гипогонадизм 501, 508
- гипотиреоз 359
- дерматит 151
- Перегородки носа искривление 125
- Пендредда синдром 415
- Печени опухоли 382
- повреждение 335
- дефицит ферментов 329
- Пигментная крапивница 158
- Питания белково-энергетического недостаточность 47
- Пищевые аллергены 106
- Пламмера болезнь 422
- Побочные реакции 164
- — на пищевые продукты 179
- Повреждения В-клеток первичные 31
- печени 335
- Т-клеток первичные 37
- Т- и В-клеток комбинированное 39
- Подкожно-жировой клетчатки некроз 245
- Подкожные узелки 271
- Подострый бактериальный эндокардит 68
- Полиартрит узелковый 232
- Полиартрит 194
- ревматический 274
- Полидипсия психогенная 365
- Поликистоз яичников 522
- Полипоз носа 125
- Полихондрит рецидивирующий 255
- Половое развитие преждевременное 373
- — — истинное 376
- — — причины 375
- Половых желез дисфункция 497
- Последовательность активации системы комплемента 56
- Постинфекционный нефрит острый 67
- Потера иммунологических материалов 46
- Почечная глюкозурия 336
- Прауснитца— Кюстнера реакция 105
- Преждевременное половое развитие: 373
- — — истинное 376
- — — причины 375
- развитие неполное 385
- Препараты кортикостероидные 116
- противогистаминные 113
- Преходящий сахарный диабет новорожденных 317
- Приобретенного иммунодефицита синдром 48
- — — клинические проявления 50
- — — консультирование 53
- — — патофизиология 49
- — — прогноз 53
- — — профилактика 52
- — — этиология 48
- Приобретенный гипотиреоз 407
- Причины гипогликемий 325
- преждевременного полового развития 375
- Провокационный тест ингаляционный 134
- Прогрессирующий системный склероз 243
- Происхождение клеток иммунной системы 11
- фагоцитов 72
- Пролактин 347
- Пролактинома 372
- Простой зоб 414
- Противогистаминные препараты 113
- Процесса фагоцитоза нарушения 85
- Псевдогиперальдостеронизм 486
- Псевдогипоальдостеронизм 463
- Псевдогипопаратиреоз 444
- Психогенная полидипсия 365
- Псориаз 208
- Псориатический артрит 219
- Радиоаллергосорбентный тест 101
- Развитие половое преждевременное 373
- — — истинное 376
- — — причины 375
- преждевременное неполное 385
- Рак щитовидной железы 425
- Распределение фагоцитов в организме 72
- Расщепление губы 351
- неба 351
- Рвотная болезнь ямайская 334
- «Реагинный IgE» 90
- Реактивный артрит 218
- Реакции гиперчувствительности 274
- гипогликемические 307
- немедленной гиперчувствительности 94
- побочные 164

- — на пищевые продукты 179
- Реакций аллергических химические медиаторы 93
- Реакция Прауснитца — Кюстнера 105
- «трансплантат против хозяина» 44
- — — форма острая 44
- — — — хроническая 44
- Ревматизм 184, 265
- критерии диагностики 273
- Ревматические болезни у детей 184
- Ревматоидные узелки доброкачественные 247
- Ревматоидный артрит ювенильный 184, 191
- полиартрит 274
- фактор 186, 194, 205
- Режим инсулиновый 298
- Рейно феномен 246
- Рейтера синдром 208, 217
- Рейфенштейна синдром 536
- Рея синдром 69, 335
- Рефлекторной симпатической дистрофии синдром 260
- Рецидивирующий полихондрит 255
- узелковый негнойный панникулит 254
- Рецидивирующих инфекций синдром 82
- Ринит аллергический 123
- вазомоторный 125
- медикаментозный 125
- Саркондоз 208, 251
- Сахарный диабет инсулинзависимый 282
- — новорожденных преходящий 317
- Себорейный дерматит 151
- Секреторного компонента селективная недостаточность 36
- Секреция антидиуретического гормона неадекватная 367
- Селективная недостаточность IgA 34
- — IgM 36
- — секреторного компонента 36
- Семейный врожденный гипопаратиреоз 439
- Септооптическая дисплазия 352
- Сепсис 206
- Серотонин 98
- Серповидно-клеточная анемия 68, 274
- Сильвера — Рассела синдром 360
- Симптомы ревматизма при других заболеваниях 247
- Синдром аденогенитальный 379, 469
- Бартера 486
- Беквита 328
- Бехчета 256
- Вебера — Кричана 254
- Вискотта — Олдрича 41, 152
- Вольмана 493
- Вольфрама 363
- Гудпасчера 253
- Дауна 382, 417
- Дель Кастильо 502
- Ди Георге 37, 439
- Донохью 328
- Картагенера 83, 125
- Клайнфельтера 504
- Кушинга 480
- кушингоидный 384
- Лсттсера — Сиве 41
- Мак-Кюна—Олбрайта 379, 383
- Марфана 371
- Незелофа 38
- Нуан 520
- нефротический 46
- Олбрайта 444
- ошпаренной кожи 44
- Пейтца — Джигерса 513
- Пендредра 415
- приобретенного иммунодефицита 48
- — — клинические проявления 50
- — — консультирование 53
- — — патофизиология 49
- — — прогноз 53
- — — профилактика 52
- — — этиология 48
- Рейтера 208
- Рейфенштейна 537
- рефлекторной симпатической дистрофии 260
- рецидивирующих инфекций 82
- Рея 69, 335
- Сильвера — Рассела 360
- Сотоса 371
- Стивенса — Джонсона 252
- Уотерхауза — Фредериксена 465
- Чедиака — Хигаси 77
- Швахмана 83
- Шегрена 257
- Шершевского — Тернера 359, 417, 514
- Шмидта 417
- Штейна — Левенталя 522
- Синдромы генетические обусловленные 316
- ревматические трудноклассифицируемые 245
- сосудистые 227
- Синовиальная жидкость 206
- Синтеза пироглобулина нарушение 403
- тироксина нарушение 402
- Система гистосовместимости 189
- глутатиона, нарушения 80
- комплемента 54
- — альтернативный путь активации 59
- — номенклатура 55
- — основные принципы 55

- — последовательность активации 56
- — участие в защитных механизмах 60
- лимфатическая 46
- фагоцитоза и болезни 72
- фетоплацентарная 454
- эндокринная 344
- Системная красная волчанка 67, 219
- Системный мастоцитоз 158
- склероз прогрессирующий 243
- Системы комплемента первичная недостаточность 62
- Склеродермия 243
- Склероз системный прогрессирующий 243
- Слизистых оболочек кандидоз хронический 43
- Смешанное соединительнотканное заболевание 245
- Снижение иммунитета 47
- Соединительнотканное заболевание смешанное 245
- Соматостатин 346
- Соматотропный гормон 346
- Сопутствующие диабету заболевания 315
- Состояние иммунодефицитное 27
- иммунодефицитное первичное 28
- — — клиника 29
- легких функциональное 134
- Сосудистые синдромы 227
- Сотоса синдром 371
- СПИД 23, 24, 33
- Спленэктомия 68
- Спондилит анкилозирующий 184, 213
- Спондилоартропатии 216
- Спорадический зоб 413
- Средства адrenomитические 108
- Стерногенеза дефекты врожденные 461
- Стивенса — Джонсона синдром 252
- Субпопуляции В-клеток 19
- Т-клеток 18
- Сухой кератоконъюнктивит 257
- Сывороточная болезнь 161
- Сывороточные белки 188
- Сыпи, лихорадки и артропатии синдром у новорожденных 256
- Такаяси артериит 237
- Тельца Гассала 25
- Тератокарцинома 383
- Тератомы 328
- Тест ингаляционный провокационный 134
- радиоаллергосорбентный 101
- Типы крапивницы 156
- Тиреоглобулин 395
- нарушение синтеза 403
- Тиреоидит 416
- лимфоцитарный 309
- острый гнойный 419
- Хасимото 315
- Тиреоидные гормоны 395
- Тиреотропина недостаточность 401
- Тиреотропный гормон 348
- Тироксина нарушение синтеза 402
- Тироксинсвязывающий глобулин 396
- Ткани аденоидной гипертрофия 125
- Т-клетки 22
- — первичные повреждения 37
- субпопуляции 18
- и В-клеток комбинированное повреждение 39
- Толерантности к глюкозе нарушение 313
- Транзиторные нарушения бактерицидной функции лейкоцитов 80
- «Трансплантат против хозяина» реакция 44
- — — — форма острая 44
- — — — хроническая 44
- Триада астматическая 125
- Трудноклассифицируемые ревматические синдромы 245
- Узелки подкожные 271
- ревматоидные доброкачественные 247
- Узелковый панникулит рецидивирующий негнойный 254
- полиартериит 232
- Узловая эритема 247
- Узлы лимфатические 25
- Уотерхауза — Фредериксена синдром 465
- Fab-фрагмент 21
- Фагоцитоз нарушение хемотаксиса 81
- происхождение 72
- Фагоцитоз 73
- нарушение процесса 85
- система и болезни 72
- Фактор ревматоидный 186, 194, 205
- Хагемана 97
- Факторов хемотаксических недостаточность 85
- Факторы в реакциях немедленной гиперчувствительности 94
- Фармакотерапия при аллергических заболеваниях 107
- Фасциит 246
- Феномен Рейно 246
- Феохромоцитомы 451
- Фетоплацентарная система 454
- Ферментов печени дефицит 329
- Фиброзит-фибромиалгия 254
- Фиброзная дисплазия костей 383
- Фиброма назофарингеальная 125
- Фибромиалгия-фиброзит 254
- Физиология иммунной системы 11

- Физиология системы фагоцитоза 72**
Фолликулярная киста 524
Формы диабета вторичные 282
Фосфоенолпируваткарбоксикиназы дефицит 330
Фрагмент Fab 21
Фруктозо-1,6-дифосфатазы дефицит 330
Фруктозы непереносимость наследственная 329
Функции дыхания оценка 140
Функциональная гипогликемия 335
Функциональное состояние легких 134
Функция остаточная β -клеток 307
- Хагемана фактор 97**
Хасимото тиреоидит 315
Хемотаксис 73
Хемотаксиса ингибиторы 84
— фагоцитов нарушения 81
Хемотаксических факторов недостаточность 85
Химические медиаторы аллергических реакций 93
Холинергическая крапивница 157
Холодовая крапивница 158
Хоан атрезия односторонняя 125
Хорея 270
— Гентингтона 275
Хориокарцинома 383
Хроническая гранулематозная болезнь у детей 74
Хронический иридоциклит 200
— кандидоз кожи и слизистых оболочек 43
— мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит 67
Хрящей гипоплазия 38
- Целиакил 69**
Цистиноз 408
- Чедиака — Хигаси синдром 77**
Чесотка 151
- Швахмана синдром 83**
- Шегрена синдром 257**
Шестерманна болезнь 216
Шенлейна — Геноха болезнь 184
Шерешевского — Тернера синдром 359, 417, 514
Шлаттера — Осгуда болезнь 208
Шмидта синдром 417
Шок инсулиновый 307
Штейна — Левенталя синдром 522
- Щитовидная железа плода и новорожденного 395**
Щитовидной железы болезни 393
— — рак 425
- Экзема атопическая 148**
Экзематозный дерматит инфекционный 152
Экссудативная многоформная эритема 252
Эмоциональная депривация 359
Эндемический зоб 411
Эндокардит бактериальный подострый 68
Эндокринная недостаточность 331
— система 344
Эндокринный аденоматоз множественный 429
Энтеропатия 46, 181
Энтеропатический акродерматит 152
Энцефалоцеле 125
Эозинофилия 69, 100
Эозинофильный фасциит 246
Эритема кольцевая 271
— многоформная 157, 252
— узловатая 247
Эутиреоз 409
- Ювенильный ревматоидный артрит 184, 191**
Юношеский гипотиреоз 407
- Яичек гипофункция 501**
Яичников гипофункция 514
— поликистоз 522
Ямайская рвотная болезнь 334

Руководство
ПЕДИАТРИЯ. РУКОВОДСТВО. КНИГА 6.

**Болезни иммунной системы,
эндокринно-обменные заболевания,
детская гинекология**

Зав. редакцией *В. С. Залевский*
Редактор *М. В. Калинкина*
Художественный редактор *В. Л. Фисенко*
Переплет художника *В. Ф. Киселева*
Технический редактор *Н. А. Пошкрёбнева*
Корректор *М. Х. Яшина*

ИБ № 5321

Сдано в набор 18.11.88. Подписано к печати 10.02.89. Формат бумаги 60×90/16. Бумага типографская № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 36,0. Усл. кр.-отт. 36,0. Уч.-изд. л. 42,42. Тираж 15 000 экз. Заказ 685. Цена 3 р. 30 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»
101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательства, полиграфии и книжной торговли.
Москва, 113105, Нагатинская, 1

К СВЕДЕНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

*Из плана выпуска литературы
издательства «Медицина»
на 1990 год*

Иммунологический фенотип лейкозной клетки/БАРЫШНИКОВ А. Ю., КАДАГИДЗЕ З. Г., МАХОНОВА Л. А., ТУПИЦЫН Н. Н. — М.: Медицина, 1990 (I). — 15 л.: ISBN 5-225-00714-7 (в пер.): 2 р. 10 к.

Авторы — сотрудники ВОНЦ АМН СССР: А. Ю. БАРЫШНИКОВ — канд. мед. наук; З. Г. Кадагидзе и Л. А. Махонova — профессора; Н. Н. Тупицын — канд. мед. наук.

В монографии освещены иммунологические аспекты свойств лейкозной клетки, позволяющие решать клинические задачи диагностики. Описаны методики приготовления реактивов и использования их для определения вариантов и подвариантов лейкоза. Новые подходы к иммунодиагностике лейкоза основаны на сведениях о дифференцировочных антигенах и моноклональных анти-телах.

Для иммунологов, гематологов, онкологов.

Книги издательства «Медицина» поступают для продажи в специализированные книжные магазины и магазины, имеющие отделы медицинской литературы.

Издательство «Медицина» распространением литературы не занимается.