

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 7

БОЛЕЗНИ КРОВИ
ОПУХОЛИ
БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ПАТОЛОГИЯ
ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО
АППАРАТА

Перевод с английского

канд. мед. наук Р. В. БОЛДЫРЕВА

канд. мед. наук М. Н. СЕЛЕЗНЕВА

канд. филол. наук Т. И. ШХВАЦАБАЯ

Под редакцией проф. И. М. ВОРОНЦОВА



МОСКВА "МЕДИЦИНА" 1994

ББК ~~55.33~~

П24

УДК 616-053.2(035)

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



П24 Педиатрия. Руководство. Болезни крови. Опухоли. Болезни нервной системы. Патология опорно-двигательного аппарата. Пер. с англ./Под ред. Р. Е. Бермана, В. К. Вогана.— 2-е изд., стереотипное.— М.: Медицина, 1994, л., 560 с.
ISBN 5-225-00587-X ISBN 0-03-011442-X

В седьмой книге «Руководства» рассмотрены современные вопросы болезней крови и нервной системы. Описаны опухоли и опухолевидные образования, включая лейкозы, лимфомы, гемангиомы, а также опухоли отдельных органов и систем. Представлены нервно-мышечные болезни — мононевропатии, полиневропатии, болезни нервно-мышечных синапсов и др. Подробно освещена патология опорно-двигательного аппарата.

Для педиатров.

П 4108170000—2 164—92
039(01)—94

ББК 55.33

ISBN 5-225-00587-X
ISBN 0-03-011442-X

© 1983 by W. B. Saunders Company
© Перевод на русский язык.
Издательство «Медицина»,
Москва, 1994

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к русскому изданию	8
Глава 18. БОЛЕЗНИ КРОВИ	9
Развитие системы гемопоэза	9
Эритроциты	10
Гемоглобин	11
Метаболизм эритроцитов	14
Анемии	16
Анемии, обусловленные неадекватной продукцией эритроцитов	19
Мегалобластные анемии	27
Микроцитарные анемии	35
Гемолитические анемии	42
Гемоглобинопатии	56
Талассемии	65
Эритроцитоз (полицитемия)	80
Вторичный эритроцитоз	80
Эритроцитоз абсолютный (эритремия, полицитемия истинная) и плетора новорожденных	81
Панцитопении	82
Анемия Фанкони (конституциональная апластическая панцитопения, синдром Фанкони)	83
Приобретенные апластические панцитопении	85
Панцитопении, обусловленные замещением костного мозга	87
Гемотрансфузии	88
Острая кровопотеря	88
Хронические анемии	89
Специальные вопросы гемотрансфузионной терапии	92
Постгемотрансфузионные реакции организма	94
Нарушения функции лейкоцитов	96
Типы лейкоцитов	96
Изменение числа нейтрофилов	99
Нейтропения, обусловленная лекарственными средствами (злокачественный агранулоцитоз)	103
Врожденные аномалии лейкоцитов	105
Качественные изменения нейтрофилов	106
Геморрагические состояния	107
Схема системы свертывания крови	108
Лабораторная оценка механизма гемостаза	110
Нарушение процессов коагуляции. Изменения фазы I	113
Гемофилия А (недостаточность фактора VIII, классическая гемофилия, недостаточность антигемофильного фактора)	113
Гемофилия В (недостаточность фактора IX, болезнь Кристмаса)	118
Другие виды гемофилий	119
Фаза II системы свертывания крови	120
Фаза III системы свертывания крови	122
Пурпуры	123
Нетромбоцитопенические пурпуры	125
Тромбоцитопенические пурпуры	126
Коагулопатия потребления (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания)	134
Селезенка	138
Гепатолиенальный фиброз (застойная спленомегалия, синдром Банти)	141
Аномалии строения и травма селезенки	142
Спленэктомия	145
Лимфатическая система	146

948/2

Глава 19. ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ	149
Общие положения	149
Факторы окружающей среды	150
Принципы диагностики	156
Принципы лечения	158
Лейкозы	165
Острый лимфобластный лейкоз	166
Острый нелимфобластный лейкоз	172
Хронический миелолейкоз	176
Лимфомы	177
Болезнь Ходжкина	178
Неходжкинская лимфома	183
Гистиоцитозы	186
Опухоли нервной ткани	188
Нейробластома	188
Опухоли почек	195
Опухоль Вильмса	195
Другие опухоли почек	200
Саркомы мягких тканей	201
Рабдомиосаркома	201
Другие виды сарком мягких тканей	204
Опухоли костной ткани	207
Остеосаркома	207
Саркома Юинга	212
Хондросаркома	214
Ретинобластома	215
Опухоли желудочно-кишечного тракта	218
Опухоли печени	220
Опухоли половых желез и герминомы	222
Разные виды карцином и рака	226
Доброкачественные опухоли	228
Опухоли и опухолевидные образования костей	228
Гемангиома	230
Лимфангиома (кистозная гигрома)	231
Тимома	232
Глава 20. НЕРВНАЯ СИСТЕМА	237
Обследование детей с заболеваниями нервной системы	237
Анамнез	237
Неврологическое обследование	239
Неврологическое обследование детей первого года жизни	253
Неврологическая оценка детей с нарушением психики	257
Специальные диагностические методы	259
Коматозные состояния у детей	265
Судорожные состояния у детей	271
Идиопатическая эпилепсия	278
Симптоматическая эпилепсия	289
Мышечные спазмы у детей (детские миоклонические судорож- ные припадки, западный синдром)	294
Синдром Леннокса — Гасто	296
Головная боль и головокружение	300
Нарушения сна	304
Обмороки	306
Болезни нервной системы	308
Статические и эволюционные повреждения в перинатальный период	308
Дегенеративные процессы в мозге	342
Опухоли головного мозга	366
Постинфекционные внутричерепные образования	375
Острые токсические энцефалопатии и синдром Рея	379

	Нарушение мозгового кровообращения	379
	Черепно-мозговые травмы	384
	Болезни спинного мозга	389
	Болезни вегетативной нервной системы	393
	Семейная дисфункция (дизавтономия)	395
Глава 21.	НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ	401
	Классификация нервно-мышечных нарушений	401
	Повреждение клеток передних рогов спинного мозга	402
	Полиневропатии	405
	Мононевропатии	411
	Болезни нервно-мышечных синапсов	414
	Болезни мышц	417
Глава 22.	КОСТИ И СУСТАВЫ	432
	Вопросы ортопедии	432
	Стопы и пальцы	432
	Тазобедренный сустав	440
	Коленный сустав	450
	Голень	452
	Позвоночник	455
	Деформации грудины	463
	Верхние конечности	464
	Череп	468
	Травма	471
	Занятия спортом	473
	Спортивный травматизм	474
	Генетические дисплазии скелета	477
	Нарушения роста трубчатых костей и(или) позвоночника	482
	Нарушение процесса окостенения или формирования скелета и коллагеновой ткани	504
	Наследственный остеопороз	504
	Остеопетроз, пикнодизостоз и дизостеосклероз	508
	Остеопойкилия, полосатая остеопатия и мелореостоз	511
	Нарушение процессов ремоделирования черепа и трубчатых костей (краниотубулярная дисплазия)	511
	Синдром Марфана (арахнодактилия)	516
	Артрогрипоз	518
	Метаболические болезни костей	519
	Рахит	520
	Семейная гипофосфатемия (витамин D-резистентный рахит, гипофосфатемия, сцепленная с X-хромосомой)	523
	Витамин D-зависимый рахит (псевдовитамин D-дефицитный, гипокальциемический витамин D-резистентный рахит)	526
	Печеночный рахит	526
	Рахит, сопровождающий противосудорожную терапию	527
	Онкогенный рахит (первичный гипофосфатемический рахит, связанный с опухолью)	528
	Рахит при почечном канальцевом ацидозе	528
	Гипофосфатазия	529
	Первичная хондродистрофия (метафизарная дисплазия)	530
	Идиопатическая гиперкальциемия	530
	Гиперфосфатазия	532
	Синдром Фанкони (рахит, сочетающийся с распространенным поражением проксимальных отделов почечных канальцев; синдром Де Тони — Дебре — Фанкони)	533
	Цистиноз (синдром Линьяка, синдром Линьяка — Фанкони)	536
	Окулоцереброренальная дистрофия (синдром Лоу)	537
	Почечная остеодистрофия	538
Глава 23.	РАДИАЦИОННОЕ ПОРАЖЕНИЕ	543
	Предметный указатель	548

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

В настоящую книгу «Руководство по педиатрии» включено несколько самостоятельных разделов.

Раздел, посвященный заболеваниям крови можно считать вполне современным справочно-учебным пособием. Лейкозы вынесены в раздел онкологии, что представляется вполне обоснованным. Несколько необычны для педиатров отечественной школы границы гематологических показателей. По всей вероятности, такое понимание нормы в определенной степени затрудняет диагностику анемий и оценку сдвига лейкоцитарной формулы у детей. Дискутабельны и границы, и критерии физиологической анемии, а также правомочность этого термина в отношении недоношенных детей. Огорчает отсутствие сведений по физиологии и патологии эозинофилов.

Раздел, посвященный онкологии, предназначен в первую очередь для педиатров, а не гематологов и онкологов и с учетом этого построен очень удачно. Максимально сжато представлены сведения по диагностике, лечению и прогнозу при опухолях разной локализации. Более подробны данные о лейкозах и лимфомах.

Раздел, посвященный невропатологии, также исключительно полезен для педиатров. Его авторам удалось совместить изложение основных приемов и принципов непосредственного неврологического обследования с четкими показаниями к применению лабораторно-инструментальных методов исследований и очень широким перечнем патологических состояний и заболеваний, удачно сгруппированных либо по синдромному, либо по патоморфологическому принципу. К сожалению, из раздела практически исключен синдром Рея.

Болезни костей и суставов также представлены с исчерпывающей полнотой, в том числе все основные разновидности диспластических процессов наследственного и спорадического характера, обменные заболевания и травмы.

Раздел «Радиационные поражения» занимает в тексте руководства всего несколько страниц, однако он привлечет к себе внимание педиатров в связи с постановкой сложных и актуальных вопросов, связанных с отдаленными эффектами облучения малыми дозами. Автор раздела уделяет основное внимание заболеваниям детей в связи с последствиями ядерных взрывов и катастроф.

Надеемся, что сопоставление опыта и рекомендаций советской и американской школ по разделам патологии, представленным в настоящей книге, позволит российскому читателю с большей уверенностью и самостоятельностью решать сложные вопросы диагностики и лечения как при относительно типичных, так и казуистических случаях заболеваний у детей.

Профессор И. М. ВОРОНЦОВ

РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОПОЭЗА

В ранние периоды эволюции клетки водных простейших непосредственно контактировали с окружающей водной средой, а газообмен и обмен продуктами жизнедеятельности между ними осуществлялся путем простой диффузии. В процессе эволюции по мере появления многоклеточных и наземных организмов начали развиваться сосудистая система и гемическая жидкость. Кровь, по-видимому, первоначально представляла собой простой солевой раствор, аналогичный по составу морской воде; вскоре после этого развились клеточные компоненты, выполняющие специальные функции, основные из которых заключаются в транспорте дыхательных газов, гемостазе, фагоцитозе и др. В большинстве высоко-развитых организмов разным линиям клеток крови присущи разные функции.

Уже у 3-недельного эмбриона человека можно выявить процесс формирования крови. В этот период в мезодермальных тканях встречаются крупные примитивные гемопоэтические клеточные элементы, интимно связанные с развивающимися сосудистыми каналами. Ко 2-му месяцу внутриутробного периода активное кроветворение устанавливается в печени, которая становится основным кроветворным органом на 2—6-м месяце жизни плода, после чего гемопоэз постепенно перемещается в костный мозг. К моменту рождения ребенка он выполняет основную роль в образовании крови.

У ребенка грудного возраста костные полости заполнены активной гемопоэтической тканью (красный костный мозг). По мере роста и развития ребенка в длинных трубчатых костях она постепенно вытесняется жировой тканью (желтый костный мозг). Процесс кроветворения у детей старшего возраста и взрослых в основном происходит в ребрах, грудине, позвонках, тазовых костях, костях черепа, в ключицах и лопаточных костях. В ответ на определенные виды гематологического стресса в желтом костном мозге трубчатых костей может возобновиться активный гемопоэз.

При исследовании костного мозга при многих гематологических заболеваниях можно получить ценную информацию. Его аспирация — безопасный и технически простой метод. Несмотря на то что по отношению ко всей массе гемопоэтической ткани аспират составляет очень незначительную ее часть, в большинстве случаев

взятые одновременно в разных местах аспираты удивительно однородны. У детей грудного возраста предпочтительным местом аспирации служит проксимальный отдел большеберцовой и задний гребень подвздошной кости. У детей старшего возраста задний гребень подвздошной кости позволяет подойти к обширному костномозговому пространству, не граничащему с магистральными кровеносными сосудами или жизненно важными органами. Биопсия с помощью иглы, предложенной Jamshidi, позволяет точнее оценить клеточный состав костного мозга, чем обычный метод аспирации. Она отличается также определенной ценностью при выявлении очагового поражения костного мозга при метастатическом или гранулематозном процессе. В табл. 18-1 приведены типы и соотношение клеток, встречающихся в костном мозге у здоровых грудных детей и детей старшего возраста.

Таблица 18-1. Миелограмма детей раннего и старшего возраста и взрослых

Возраст	Бласты, %	Промиелоциты, %	Миелоциты и метамиелоциты, %	Палочкоядерные и нейтрофильные лейкоциты, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Нормобласты, %	Отношение миелоидных клеток к эритроидным
Новорожденный	1	2	5	40	1	10	40	1,2 : 1
7 дней	1	2	10	40	1	20	25	2,1 : 1
6 мес — 2 года	0,5	0,5	8	30	1	40	20	2,0 : 1
6 лет	1	2	15	35	1	25	20	2,7 : 1
12 лет	1	2	20	40	1	15	20	3,2 : 1
Взрослые	1	2	21	44	2	10	20	3,5 : 1

ЭРИТРОЦИТЫ

Для образования эритроцитов необходимо постоянное поступление в организм аминокислот, железа, некоторых витаминов и других «следовых» питательных элементов. Выработка их регулируется специфическим гормоном эритропоэтином. Его прогормон, продуцируемый эпителиальными клетками почечных клубочков, после активации сывороточным фактором становится биологически активным эритропоэтином. Этот процесс стимулируется при снижении оксигенации ткани. Основное действие эритропоэтина заключается в индукции процесса дифференциации стволовых клеток по линии гемопоэза. При этом ранние предшественники эритроцитов вступают в последовательное клеточное деление. Изучение костного мозга в тканевых культурах способствует более полному пониманию процессов развития эритроцитов. После культивирования малых моноуклеарных лимфоцитоподобных клеток костного мозга в полужидкой среде в течение 5—6 дней немного-

численные чувствительные к эритропоэтину предшественники формировали отчетливые скопления (кластеры) красных клеток, называемые эритроидными единицами, образующими колонии (ЭЕОК). На 12—14-й день культивирования появляются более крупные образования, называемые эритроидными бурстобразующими единицами (ЭБОЕ), которые считаются наиболее примитивными специализированными предшественниками эритроидных клеток, нечувствительных к эритропоэтину. Процесс клеточной дифференциации по мере созревания эритроцита заключается в конденсации и утрате ядра и выработке гемоглобина, на долю которого приходится 90% сухой массы зрелого эритроцита.

ГЕМОГЛОБИН

Для процесса окисления, представляющего собой неотъемлемую часть жизни, требуется постоянное снабжение тканей кислородом. В результате образования несущих кислород протеинов и гемоглобинов значительно повысилась способность крови выступать в качестве средства транспорта газа. Более того, процессы соединения и диссоциации кислорода и гемоглобина протекают без затрат метаболической энергии.

Гемоглобин, сложный протеин, состоит из железосодержащих групп гема и белкового остатка (глобин). Динамическое взаимодействие гема с глобином придает гемоглобину уникальные свойства, необходимые для обратимого процесса транспорта кислорода. Молекула гемоглобина представляет собой тетрамер, состоящий из двух пар полипептидных цепей, каждая из которых имеет гемовую группу. Полипептидные цепи разных видов гемоглобина химически различны. Например, у здорового взрослого человека гемоглобин состоит из двух α - и двух β -полипептидных цепей. Таким образом, гемоглобин А (HbA) может быть представлен как $\alpha_2\beta_2$. Альфа- и β -цепи различаются как по числу, так и по составу аминокислот. Синтез этих цепей регулируется разными генами.

В эритроцитах эмбриона, плода, ребенка и взрослого человека в норме могут определяться шесть типов гемоглобина: эмбриональный, Gower 1, Gower 2 и Portland фетальный (HbF) и взрослые типы HbA и HbA₂. Электрофоретическая подвижность гемоглобина варьирует в зависимости от его химической структуры. Состав полипептидных цепей гемоглобинов человека представлен в табл. 18-2. Время появления в организме и количественные соотношения их типов предопределены сложными процессами развития (рис. 18-1). Двойной набор генов для α -полипептидных цепей у человека локализуется на 16-й паре хромосом. На 11-й хромосоме в сцепленном виде локализируются гены, контролирующие синтез β -, γ - и σ -цепей глобина.

Эмбриональные типы гемоглобина. На ранних стадиях разви-

Таблица 18-2. Нормальные гемоглобины человека

Гемоглобин	Состав	Комментарий
Gower 1	$\zeta_2\epsilon_2$	Большие эмбриональные гемоглобины
Gower 2	$\alpha_2\epsilon_2$	Не определяются через 3 мес гестации
Portland Fetal (γ^G) (γ^A)	$\zeta_2\gamma_2$ $\alpha_2\gamma_2$ ^{136 глицин} $\alpha_2\gamma_2$ ^{136 аланин}	Доминирующий в течение всей жизни плода гемоглобин, устойчивый к действию щелочей
A ₁	$\alpha_2\beta_2$	Большой гемоглобин, свойственный взрослому человеку
A ₂	$\alpha_2\sigma_2$	Определяется в постнатальном периоде

тия эмбриона человека в крови содержится два типа медленно мигрирующего гемоглобина (Gower 1 и Gower 2) и Hb Portland, электрофоретическая подвижность которого подобна таковой HbF. По структуре ζ -цепь гемоглобинов Portland и Gower 1 аналогична α -цепям. В том и другом типе гемоглобинов Gower содержится уникальный вид полипептидных цепей, так называемые ϵ -цепи. Гемоглобин Gower 1 имеет структуру $\zeta_2\epsilon_2$, а Gower 2 — $\alpha_2\epsilon_2$; гемоглобин Portland представлен в виде $\zeta_2\gamma_2$. У эмбриона в возрасте 4—8 нед доминируют гемоглобины Gower, однако к возрасту 3 мес они постепенно исчезают.

Фетальные типы гемоглобинов. Бета-цепям HbA соответствуют γ -полипептидные цепи HbF. Последний может быть представлен $\alpha_2\gamma_2$. Для его количественной оценки обычно используется его резистентность к денатурирующему действию сильных щелочей. Через 8 нед внутриутробного развития HbF становится доминирующим типом гемоглобина, а у плода в возрасте 6 мес составляет 90% от общего его количества. Затем постепенно снижается уровень HbF, и к моменту рождения он составляет около 70% от общего количества. В постнатальном периоде его уровень снижается быстро, и у ребенка в возрасте 6—12 мес он обнаруживается лишь в виде следов. У детей старшего возраста и взрослых при денатурации щелочью его можно обнаружить в количествах менее 2%. Гемоглобин F гетерогенен, так как содержит два типа γ -цепей, синтез которых контролируется двумя наборами генов. Эти цепи различаются присутствием в позиции 136 остатков глицина (G_γ) либо аланина (A_γ). У новорожденного относительное соотношение G_γ - и A_γ -цепей составляет 3:1.

Взрослые типы гемоглобинов. Некоторое количество HbA ($\alpha_2\beta_2$) может быть обнаружено уже на самых ранних стадиях развития эмбриона. Таким образом, даже в возрасте 16—20 нед внутриутробного развития становится возможной пренатальная диаг-

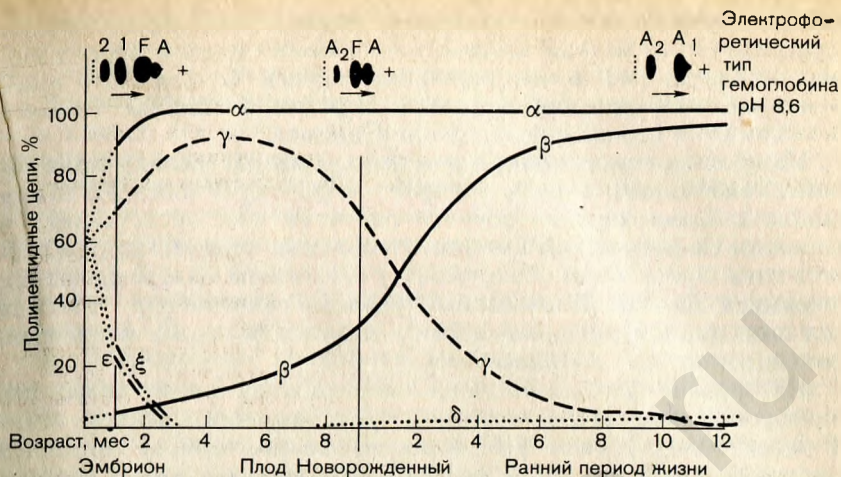


Рис. 18-1. Соотношение типов полипептидных цепей гемоглобина у человека в ранний период жизни.

Показаны характерные для каждого периода электрофоретические типы гемоглобинов (модификация из: Pearson H. A. *J. Pediatr.*, 1966, 69, 466).

ностика основных гемоглобинопатий, при которых в процесс вовлекаются β -цепи, например серповидно-клеточной анемии и большой талассемии. У плода в возрасте 6 мес определяется около 5—10% HbA. В дальнейшем его количество неуклонно увеличивается и к моменту рождения ребенка оно составляет почти 30%. У ребенка в возрасте 6—12 мес формируется взрослый тип гемоглобина, соответствующий таковому у здорового взрослого человека. Минорный подтип взрослого типа гемоглобина HbA₂ содержит δ -цепи и имеет структуру $\alpha_2\beta_2$. Он определяется лишь при больших количествах HbA. К моменту рождения ребенка HbA₂ составляет менее 1% от общего количества гемоглобина, однако к возрасту 12 мес оно достигает нормы, т. е. 2—3,4%. На протяжении всей жизни соотношение HbA с HbA₂ в норме составляет 30 : 1.

Взаимосвязь разных типов гемоглобина в норме. У плода и у ребенка раннего возраста скорость синтеза γ - и β -цепей и количество HbA и HbF находятся в обратной зависимости. Характер этих взаимосвязей и механизмы их регуляции до сих пор остаются невыясненными. По аналогии с концепциями о микробиологической генетике было выдвинуто предположение о существовании так называемого пускового механизма, основанного на регуляторных генах. Этот механизм во внутриутробном периоде способствует синтезу γ -цепей, угнетая выработку β - и δ -цепей. В постнатальный период он переключается таким образом, что угнетается синтез фетального гемоглобина и накапливается гемоглобин взрослого типа. Тем не менее подобные регуляторные механизмы до сих

пор не получили четкого определения. Кроме того, не разработаны терапевтические методы воздействия, способствующие переключению на синтез HbF в постнатальный период. Возможность этого может повлечь за собой коренной перелом в клинике большой талассемии и серповидно-клеточной анемии.

Изменения гемоглобинов при патологии. Поскольку гемоглобины, содержащие ϵ -цепи, в норме, встречаются лишь на самых ранних стадиях внутриутробного развития, они представляют в основном теоретический интерес. Небольшие количества гемоглобина типа Gower были обнаружены у нескольких новорожденных с трисомией 13—15. Повышенный уровень гемоглобина Portland был выявлен в пуповинной крови у мертворожденных младенцев, гомозиготных по α -талассемии.

На уровень фетальных типов гемоглобинов влияет целый ряд факторов. У лиц, гетерозиготных по β -талассемии (носители генов β -талассемии), уровень HbF в постнатальном периоде снижается медленно; у 50% из них в последующие периоды жизни уровень его превышает 2%. Для гомозиготной талассемии (анемия Кули) в наследуемой форме персистирующего фетального гемоглобина типичны большие количества HbF. У больных с основными видами гемоглобинопатии с поражением β -цепей (HbSS, SC и др.) уровень его обычно повышен, особенно в детстве. И, наконец, он может умеренно повышаться при многих заболеваниях, сопровождающихся гематологическим стрессом, например при гемолитических и апластических анемиях и лейкозе. Связано это с малочисленной популяцией эритроцитов, содержащих увеличенное количество HbF, что может быть продемонстрировано с помощью окраски по методу, предложенному Kleihauer и Betke. При синдромах α -талассемии могут встречаться тетрамеры γ - (γ_4 или Hb Bart's) или β -цепей (β_4 или HbH).

Очень редко изменяется уровень HbA₂ (2,4—3,4%). Верхняя граница нормы (3,4%) превышена у большинства носителей гена β -талассемии и больных мегалобластной анемией вследствие недостаточности витамина B₁₂ или фолиевой кислоты. Снижается уровень HbA₂ при железодефицитной анемии и α -талассемии.

МЕТАБОЛИЗМ ЭРИТРОЦИТОВ

Красные клетки костного мозга, содержащие ядро, выполняют целый ряд метаболических функций, включая активный синтез протеина. После утраты ядра клетка практически теряет способность к метаболической активности, в том числе к синтезу белков, но приобретает способность транспортировать кислород. Однако это обстоятельство, с другой стороны, предопределяет и продолжительность жизни эритроцита, поскольку он утрачивает способность заменять или восстанавливать свои белковые ферменты, имеющие жизненно важное значение. В зрелом эритроците содержится более

40 ферментов. Многие из них играют в клетке неоценимую роль, с другой стороны, генетически обусловленная недостаточность других, таких как каталаза, не приводит к гибели эритроцита.

Зрелый эритроцит не представляет собой метаболически инертную клетку. Он лишен митохондрий, в связи с чем отсутствуют возможности для генерации АТФ путем окислительного фосфорилирования в цикле Кребса. Клетка утилизирует глюкозу и в результате анаэробного гликолиза (путь Эмбдена — Мейергофа) продуцируется молочная кислота; около 10% глюкозы окисляется с помощью пентозофосфатного шунта. Для нормальной жизнедеятельности эритроцита необходимы по меньшей мере пять функций молекул АТФ, выработанных в процессе метаболизма глюкозы.

1. Поддержание градиента электролитов. Основным катионом эритроцита служит калий, а в плазме — натрий. Противодействие постоянной тенденции натрия проникнуть в клетку, а калия покинуть ее при поддержании в норме ионного градиента осуществляется с помощью энерго(АТФ)-зависимого мембранного механизма, т. е. катионного насоса. При нарушениях этого механизма в эритроците накапливаются натрий и вода, что сопровождается его набуханием и в конечном итоге гемолизом. Кроме того, энергия утилизируется клеткой для поддержания в ней концентрации ионов кальция на низком уровне.

2. Запуск энергопродукции. Для начала реакции гликолиза, в процессе которой происходит фосфорилирование глюкозы с превращением ее в глюкозо-6-фосфат, требуются молекулы АТФ.

3. Поддержание клеточной мембраны и формы эритроцита. Для сохранения сложной фосфолипидной структуры мембраны эритроцита требуется энергия. Сохранение двояковогнутой формы клетки, по-видимому, также зависит от энергетических процессов.

4. Поддержание железа в геме в восстановленной (двухвалентной) форме. Окислительные потенциалы внутри эритроцита могут приводить к окислению железа гемоглобина. Содержащий трехвалентное железо метгемоглобин не выполняет транспортной функции (перенос кислорода). Более того, в случае, если перекиси и другие окисляющие вещества не инактивируются, может произойти денатурация и преципитация гемоглобина. Клетки, содержащие денатурированный гемоглобин, быстро удаляются из сосудистого русла. Защита эритроцита от воздействия окислителей в конечном итоге зависит от NADPH и NADH. Эти соединения постоянно регенерируются в процессе гликолиза и пентозного шунта. Во многих случаях генетически обусловленной недостаточности ферментов гликолитического и пентозного путей развиваются гемолитические состояния, поскольку отсутствует энергия, необходимая для выполнения этих жизненно важных функций.

5. Поддержание внутри клетки уровней органических фосфатов, таких как 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) и АТФ. Эти соединения взаимодействуют с гемоглобином и влияют на степень сродства к кислороду.

АНЕМИИ

Анемией называют состояние, при котором уменьшается объем эритроцитов или снижается уровень гемоглобина по сравнению с нормой. В табл. 18-3 приведены средние значения гемоглобина и гематокрита и их колебания у здоровых детей разных возрастных групп. Результаты недавно проведенных обширных обследований детского населения США позволяют предполагать зависимость уровня гемоглобина от принадлежности к той или иной этнической группе. У детей негроидной популяции он в средней на 5 г/л ниже, чем у детей европеоидной расы соответствующих возраста и социально-экономического статуса. Возможно, это частично объясняется относительно большей частотой α -талассемии и алиментарных анемий у детей негроидной расы.

Несмотря на то что уменьшение количества циркулирующего гемоглобина сопровождается снижением кислороднесущей способности крови, физиологические нарушения отмечаются лишь после того, как его уровень становится ниже 70—80 г/л, когда появляется бледность кожи и слизистых оболочек. К физиологическим приспособительным механизмам при анемии относятся тахикардия, увеличение сердечного выброса, смещение кривой диссоциации (что обуславливает большую доступность кислорода в ткани) и приток крови к жизненно важным органам и тканям. При анемии или гипоксии внутри эритроцита увеличивается концентрация 2,3-ДФГ. В результате сдвигается вправо кривая диссоциации кислорода за счет снижения сродства к нему гемоглобина и увеличивается количество кислорода, доставляемое к тканям. Аналогичный сдвиг кривой диссоциации происходит у человека в условиях высокогорья в результате уменьшения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. При медленном развитии умеренно выраженной анемии симптоматика или объективные данные крайне бедны, однако по мере ее нарастания, независимо от причины, в конечном итоге появляются слабость, тахипноэ, одышка при физической нагрузке, тахикардия, расширяются камеры сердца и развивается застойная сердечная недостаточность.

Анемия представляет собой не нозологическую единицу, а свидетельствует о лежащем в основе патологическом процессе. В соответствии с удобной физиологической (эритрокинетической) классификацией анемии у детей принято подразделять на две обширные группы: 1) обусловленные главным образом уменьшением продукции эритроцитов или гемоглобина; 2) связанные с усиленным разрушением или потерей эритроцитов. Далее приведена классификация анемий у детей в соответствии с этими критериями. Кроме того, часто используется морфологическая классификация, в которой учитывается средний объем эритроцита. Выделяют анемии микро- (средний объем эритроцита менее 75 фл), макро- (средний объем эритроцита более 100 фл) или нормоцитарные (средний

948/2

Таблица 18-3. Гематологические показатели у детей разных возрастных групп

Возраст	Гемоглобин, г/л		Гематокрит, %		Ретикулоциты, %	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		Лейкоцитарная формула											
	в среднем	предел колебаний	в среднем	предел колебаний		в среднем	предел колебаний	нейтрофилы, %		лимфоциты, %		эозинофилы, %		моноциты, %					
					в среднем			предел колебаний	в среднем	предел колебаний	в среднем	предел колебаний	в среднем	предел колебаний	в среднем	предел колебаний	в среднем	предел колебаний	
Новорожденный																			
(пуповинная кровь)	168	137-201	55	45-65	5.0	18	9-30												
2 нед	165	130-200	50	42-66	1.0	12	5-21	61	(40-80)	31	2	2	3	6	9	0	0	0	7(3-10)
3 мес	120	95-145	36	31-41	1.0	12	6-18	40		48	3	2	5	5	5	0	0	0	0
6 мес - 6 лет	120	105-140	37	33-42	1.0	10	6-15	45		48	2	2	5	5	5	0	0	0	0
7-12 лет	130	110-160	38	34-40	1.0	8	4.5-13.5	55		38	2	2	5	5	5	0	0	0	0
Взрослые																			
Женщины	140	120-160	42	37-47	1.6	7.5	5-10	55	(35-70)	35	3	3	7	7	7	0	0	0	0
Мужчины	160	140-180	47	42-52															

1 Относительно широкий предел колебаний.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

Анемии, обусловленные преимущественно недостаточной продукцией эритроцитов или гемоглобина

Уменьшение числа предшественников эритроцитов в костном мозге
Избирательное нарушение эритропоэза (парциальные красноклеточные аплазии)
Врожденная парциальная красноклеточная аплазия

Приобретенная парциальная красноклеточная аплазия (транзиторные эритробластопении у детей)

Недостаточная продукция эритроцитов или гемоглобина, несмотря на то, что число предшественников эритроцитов остается в пределах нормы

Анемия при инфекции, воспалительном процессе и злокачественных опухолях

Анемия при хроническом заболевании почек

Врожденные дисэритропоэтические анемии

Дефицитные анемии

Мегалобластные анемии

Дефицит фолиевой кислоты при нарушении ее всасывания

Дефицит, нарушение всасывания или транспорта витамина B_{12}

Оротовая ацидурия

Микроцитарные анемии

Железодефицитная

Гипохромная, передающаяся по X-сцепленному типу и чувствительная к пиридоксину

Отравление свинцом

Бессимптомное носительство гена талассемии

Гемолитические анемии

Внутренние аномалии эритроцитов

Структурные дефекты

Наследственный сфероцитоз

Гемолитический эллиптоцитоз

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Пиропикноцитоз

Ферментативные дефекты (несфероцитарные гемолитические анемии)

Ферменты гликолитического пути: пируваткиназа, гексокиназа и др.

Ферменты пентозофосфатного пути и глутатионового комплекса

Нарушения синтеза гемоглобина

Изолированное нарушение синтеза гемоглобинов β , δ , ϵ и т. д. или сочетания их

Талассемия

Внешние (экстрацеллюлярные) аномалии

Иммунологически обусловленные

Пассивно приобретенные антитела (гемолитическая болезнь новорожденных)

Изосенсибилизация по Rh-фактору

Изосенсибилизация по групповым факторам A и B

Другие типы групп крови

Активное формирование антител

Идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия; болезнь холодовых агглютининов

Симптоматические формы (красная волчанка, лимфома)

Индукцирование лекарственными средствами

Неиммунологические нарушения

Токсические формы, вызванные лекарственными препаратами, химическими веществами

Инфекции (малярия и вызванные клостридиями)

См. также анемии в разделах, посвященных панцитопении и лейкозу

объем эритроцита 75—100 фл). Всякий раз, когда речь идет о клинически выраженной анемии, большое значение приобретают определение морфологии эритроцитов, роли нарушения их выработки или разрушения в генезе анемии и, если возможно, выявление основного этиологического процесса.

АНЕМИИ. ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НЕАДЕКВАТНОЙ ПРОДУКЦИЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ

Эта группа анемий развивается в тех случаях, если костный мозг оказывается неспособным вырабатывать достаточное количество новых эритроцитов для восполнения удаленных из системы кровообращения. При этом может несколько уменьшиться продолжительность их жизни, однако при адекватном гемопоэзе это оказывается недостаточным для того, чтобы развилась анемия. В большинстве случаев определяется малое число ретикулоцитов.

Анемия Даймонда — Блекфена (наследственная анемия с избирательным нарушением эритропоэза, наследственная парциальная красноклеточная аплазия)

Это редко встречающееся состояние обычно проявляется в раннем детском возрасте. К наиболее типичным диагностическим признакам относится недостаточность предшественников эритроцитов в костном мозге, клеточный состав которого во всех других отношениях не изменяется.

Этиология. В некоторых случаях семейный характер заболевания позволяет предполагать его генетическую основу. Мужчины и женщины заболевают одинаково часто. У некоторых детей было выявлено нарушение метаболизма триптофана. В отличие от других форм гипопластической анемии в эритроцитах больных увеличена активность аденозиндеаминазы. К постоянным признакам заболевания относится уменьшение числа эритроидных, образующих колонии, единиц (ЭКОЕ) и эритроидных бурсобразующих единиц (ЭБОЕ) в костном мозге. В сыворотке и моче повышается уровень эритропоэтина.

Клинические проявления. Даже в первые дни после рождения у половины больных детей обращает на себя внимание бледность кожных покровов, однако во внутриутробном периоде гемопоэз у них, как правило, адекватен. Выраженная анемия становится очевидной обычно к возрасту 2—6 мес, иногда несколько позднее. Без проведения заместительных трансфузий она прогрессирует вплоть до развития сердечной недостаточности и смерти больного. Первоначально размеры печени и селезенки не увеличиваются. В целом ряде случаев анемия с избирательным нарушением эритропоэза сочеталась с врожденными аномалиями, в том числе с трехфаланговым I пальцем на руках. У некоторых больных отмечался фенотип синдрома Тернера, однако кариотип был не изменен.

Данные лабораторных исследований. Эритроциты нормохромны и макроцитарны. По результатам исследования их ферментов выявляют юные популяции. Уровень гемоглобина повышен, при длительном течении заболевания на эритроцитах обнаруживаются фетальный мембранный антиген i. Вначале могут отмечаться тромбоцитоз и в отдельных случаях нейтропения. К наиболее важным характеристикам относится отсутствие признаков эритропоэтической активности в крови и костном мозге, несмотря на высокий уровень эритропоэтина. Даже при тяжело протекающей анемии число ретикулоцитов уменьшено. Число предшественников эритроцитов в костном мозге также очень невелико, лейкоэритробластическое соотношение составляет 10—200 : 1. В некоторых случаях могут быть обнаружены малочисленные пронормобласты, однако более зрелые формы не встречаются. Другие клеточные элементы костного мозга не отличаются от нормы. Уровень железа в сыворотке повышен, ее железосвязывающая способность снижена. Продолжительность жизни эритроцитов не изменяется. В культуре клеток костного мозга выявляют заметное уменьшение числа ЭКОЕ и ЭБОЕ. В небольшом числе случаев предварительная инкубация клеток костного мозга с антителами к Т-клеткам сопровождалась *in vitro* нормализацией процесса созревания эритроцитов.

Дифференциальный диагноз. Врожденные гипопластические анемии следует дифференцировать от других видов анемий, при которых в периферической крови уменьшается число ретикулоцитов. Анемия в период выздоровления после гемолитической болезни новорожденных иногда может сочетаться с заметным снижением интенсивности эритропоэза. Она разрешается спонтанно в возрасте 5—8 нед, тогда как врожденная гипопластическая анемия в этом возрасте обычно еще не выявляется. Апластические кризы, характеризующиеся ретикулоцитопенией и уменьшением числа предшественников эритроцитов, могут осложнять разные типы гемолитической болезни. Подобные эпизоды транзиторны, кроме того, обычно выявляются признаки предшествующей гемолитической болезни. Согласно последним данным, эти кризы связаны с вирусной инфекцией (парвовирусы).

Синдром транзиторной эритробластопении может быть отдифференцирован от синдрома Даймонда — Блекфена по его развитию в относительно поздний период и биохимическим характеристикам циркулирующих эритроцитов.

Прогноз. Если при лечении кортикостероидами ремиссия не наступает, выживание больных зависит от гемотрансфузий. Ребенок старшей возрастной группы может перенести уже 100 гемотрансфузий или более, в результате чего у него неизбежно развивается гемосидероз. Печень и селезенка увеличиваются в размерах, может развиться вторичный гиперспленизм в сочетании с лейко- и тромбоцитопенией. Обычно наступает задержка роста, отсутствуют признаки полового созревания. Часто при-

соединяется обусловленный гемосидерозом сахарный диабет. Больные умирают обычно во втором 10-летию жизни. В терминальном периоде, как правило, развивается застойная сердечная недостаточность.

Лечение. Тяжелобольному необходимо производить гемотрансфузии. Кортикостероиды эффективны при раннем начале лечения; механизм их действия в этом случае остается невыясненным. Вначале назначают относительно большие дозы (2—4 мг/кг) преднизолона или эквивалентные дозы других кортикостероидов. Через 1—3 нед после начала лечения в костном мозге появляются предшественники эритроцитов, а в периферической крови отмечают кратковременный ретикулоцитоз. Уровень гемоглобина может нормализоваться через 4—6 нед. В дальнейшем можно постепенно снижать дозу кортикостероида, подобрав наименьшую эффективную. Часто она может оказаться очень низкой: например, преднизолон в дозе 2,5 мг/сут и менее не вызывает побочных эффектов и замедления роста. Кроме того, эффективными могут оказаться режимы лечения кортикостероидами через день или курсами по 3—4 дня в течение каждой недели. Периодически лечение следует прекращать с целью выявления зависимости ребенка от стероидных препаратов. Связано это с тем, что во многих случаях дети «перерастают» эту зависимость и уровень гемоглобина у них поддерживается в пределах нормы.

У 10—15% больных лечение кортикостероидами не сопровождается эффектом, в связи с чем для поддержания жизни ребенка необходимы гемотрансфузии с интервалами в 4—8 нед. Другие виды лечения, в том числе препаратами, содержащими железо, кобальт, а также тестостерон, неэффективны. Данные об эффективности иммунодепрессивных препаратов требуют проверки, однако их можно рекомендовать в рефрактерных случаях при измененной функции Т-клеток. Спленэктомия обычно не оказывает лечебного действия, однако может способствовать уменьшению числа необходимых гемотрансфузий при гиперспленизме и изоиммунизации. Поскольку в отдельных случаях может наступить спонтанная ремиссия, следует по возможности поддерживать жизнь больных, рефрактерных к кортикостероидам, с помощью гемотрансфузий, используя предпочтительно свежую эритроцитную массу. Применение комплексообразующих средств с целью стимулировать экстракцию избытков железа обсуждается в главе, посвященной большой талассемии. Эффективность пересадки костного мозга пока не подтверждена.

Приобретенная парциальная красноклеточная аплазия

Сообщается о целом ряде форм приобретенной анемии, сопровождающейся ретикулоцитопенией и уменьшением количества предшественников эритроцитов в костном мозге. Причина боль-

шинства из них остается невыясненной. В некоторых случаях у взрослых больных удавалось достичь ремиссии после удаления опухоли вилочковой железы. Имеется сообщение о ребенке, у которого этот вид анемии связан с тимомой. В других случаях в плазме были обнаружены антитела, угнетающие эритропоэтин, антитела к эритробластам и ингибиторы синтеза гема. Выявление у некоторых взрослых лиц комбинированных антител, цитотоксичных для эритробластов, натолкнуло на мысль о проведении иммунодепрессивной терапии. При приобретенных анемиях с избирательным нарушением эритропоэза отмечается положительная реакция больного на кортикостероидные препараты. В связи с этим при ее хроническом течении следует провести пробный курс лечения кортикостероидами. При их неэффективности показан пробный курс лечения иммунодепрессивными средствами (циклофосфан или азатиоприн).

Левомицетин в больших дозах угнетает эритропоэз. Из обратимых фармакологических эффектов препарата следует отметить ретикулоцитопению, эритроидную гиперплазию и появление вакуолизированных пронормобластов в костном мозге.

Эпизоды острой недостаточности эритропоэза могут сопровождать целый ряд вирусных инфекций. При этом заметно уменьшается количество циркулирующих ретикулоцитов (менее 0,1%) и повышается уровень железа в сыворотке. В аспирате костного мозга уменьшено число предшественников эритроцитов. Эти эпизоды купируются спонтанно, продолжаются обычно в течение 10—14 дней и не оставляют каких-либо последствий у детей с неизменной продолжительностью жизни эритроцитов. С другой стороны, при укороченной продолжительности их жизни у больного может развиваться выраженная анемия; этот механизм лежит в основе так называемых апластических кризов при некоторых гемолитических анемиях.

Транзиторная эритробластопения детского возраста

Все большее внимание привлекает к себе своеобразный синдром, отличающийся самоограниченностью течения и тяжелой арегенераторной анемией. У здоровых ранее детей в возрасте 6 мес — 5 лет медленно развивается анемия, сопровождающаяся ретикулоцитопенией и уменьшением количества предшественников эритроцитов в костном мозге. Уровень железа в сыворотке и ее железосвязывающая способность снижены. Уровень HbF находится в пределах нормы; по ферментативным характеристикам эритроциты можно отнести к стареющей популяции. СОЭ не изменяется, активность аденозиндеамины не увеличивается. Результаты изучения клеточных культур костного мозга позволяют предполагать в основе заболевания целый ряд патогенетических механизмов: в некоторых случаях — присутствие в сыворотке ингибитора эрит-

роидных стволовых клеток, в других — аномалии последних, выражающиеся либо в их численности, либо в способности к реакции на эритропоэтин. Возможно, что это аутоиммунное заболевание с поражением первичных эритроидных предшественников, а не зрелых эритроцитов. У больного может наступить спонтанная ремиссия; отсутствует необходимость в лечении кортикостероидами. До наступления выздоровления могут потребоваться гемотрансфузии.

Анемии при хронических инфекциях, воспалительных процессах и болезнях почек

Анемия осложняет целый ряд хронических системных заболеваний, связанных с инфекциями, воспалением или распадом тканей. В качестве примеров следует привести хронические гнойные инфекции, например бронхоэктазию и остеомиелит, хронические воспалительные процессы, например ревматизм, ревматоидный артрит и язвенный колит, а также прогрессирующие болезни почек. Несмотря на различие механизмов, лежащих в основе этих заболеваний, при них весьма сходны эритрокинетические аномалии. Продолжительность жизни эритроцитов сокращается умеренно, что отражает усиленное их разрушение в результате гиперактивности ретикулоэндотелиальной системы. Однако усиленный гемолиз имеет меньшее значение, чем относительная ареактивность костного мозга, что в свою очередь отражает снижение его активности и неадекватную по отношению к степени анемии выработку эритропоэтина. Более того, нарушается метаболизм железа, в том числе его высвобождение из тканей в плазму. Накопление при почечной недостаточности токсических недиализируемых веществ в крови может непосредственно угнетать эритропоэз.

Клинические проявления. Симптоматика, непосредственно связанная с умеренно выраженной анемией, при этом состоянии весьма бедна; она обусловлена основным патологическим процессом.

Данные лабораторных исследований. Уровень гемоглобина обычно составляет 60—90 г/л. Пропорциональное уменьшение числа эритроцитов, снижение уровня гемоглобина и гематокрита приводят к развитию нормохромной и нормоцитарной анемии. Изредка могут быть слабо выражены гипохромия и микроцитоз. Число ретикулоцитов находится в пределах нормы или уменьшено, лейкоцитоз встречается часто. Уровень свободного эритроцитарного протопорфирина (СЭП) несколько повышен (более 350 мкг/л), а железа в сыворотке низкий (в среднем 300 мкг/л); с другой стороны, при этих состояниях отсутствует наблюдаемое при железодефицитной анемии повышение железосвязывающей способности сыворотки. В среднем она составляет 200 мкг/мл, а процент насыщения низкий. Уровень железа в сыворотке и железосвязывающий протеин относятся к постоянным и диагностически значимым признакам. В сыворотке часто повышается уровень фер-

ритина. Клеточный состав костного мозга не изменен, предшественники эритроцитов присутствуют в адекватных количествах, при этом может отмечаться гранулоцитарная гиперплазия. В костном мозге может быть увеличено количество гемосидерина.

Нередко диагностика дефицита железа у больных с воспалительным процессом затруднена: уровень ферритина, который считается нормальным для больного с анемией, правомочно рассматривать как относительно низкий у больного с воспалительным процессом. Для подтверждения дефицита железа можно провести пробное лечение его препаратами.

Лечение и прогноз. Поскольку эта группа анемий вторична по отношению к другим патологическим процессам, для нее не характерна реакция на лечение препаратами железа только при отсутствии сопутствующего железодефицитного состояния. Гемотрансфузии приводят лишь к временному повышению уровня гемоглобина, в связи с чем показания к их проведению появляются редко. Если удается справиться с основным системным заболеванием, анемия корригируется спонтанно.

Врожденные дизэритропоэтические анемии

При этих рецессивно наследуемых нормо- или макроцитарных анемиях в предшественниках эритроцитов появляются множественные ядра и аномально распределяется хроматин. Различают четыре типа анемий. Их признаки значительно варьируют или же один и тот же признак встречается при разных типах анемий. При типе I (около 15% случаев) эритробласты, содержащие по два ядра, отличаются мегалобластной морфологией, тип II (более 60% случаев) характеризуется многоядерными эритробластами и положительным тестом Хэма, т. е. повышенной кислотностью сыворотки. Однако это выявляется лишь при добавлении небольшого количества сыворотки здорового человека. Эритроциты при этом типе интенсивно агглютинируются анти-*i* антителами. Оба типа наследуются, по-видимому, как аутосомные признаки. При типе III (около 15% случаев) предшественники эритроцитов в костном мозге многоядерны и отличаются гигантскими размерами. Вероятно, этот тип наследуется как аутосомно-доминантный признак. Тип IV встречается редко. По морфологическим характеристикам он сходен с типом II, однако при нем отсутствуют соответствующие серологические изменения. Во всех случаях анемия выражена в разной степени (иногда только у взрослых), эритропоэз неэффективен и нарушены процессы утилизации железа. Часто выявляются неспецифические признаки хронического гемолиза, например преходящая желтуха, желчнокаменная болезнь и спленомегалия. Лечение ограничивается гемотрансфузиями. Больным с выраженными признаками анемии, нуждающимся в постоянных гемотрансфузиях, рекомендуется спленэктомия.

Физиологическая анемия у детей грудного возраста

У здорового новорожденного уровень гемоглобина и гематокрит более высокие, чем у детей старшего возраста и у взрослых. Уже на 1-й неделе жизни он начинает прогрессивно снижаться, что продолжается в течение приблизительно 6—8 нед. Это снижение рассматривают как физиологическую анемию грудных детей. Однако термин включает в себе противоречия, так как самый низкий уровень гемоглобина у доношенного ребенка редко бывает менее 90 г/л.

В патогенезе этого состояния задействован целый ряд факторов. Во-первых, с началом самостоятельного дыхания насыщение артериальной крови кислородом увеличивается с 45 до 95% и резко прекращается эритропоэз. Одновременно уровень эритропоэтина, высокий у плода, снижается до неопределяемого. Укороченная продолжительность жизни эритроцитов плода также способствует развитию физиологической анемии. Более того, значительное увеличение общего объема крови, сопровождающее быстрое увеличение массы тела в первые 3 мес жизни, создает ситуацию, которую образно назвали кровотечением в систему кровообращения. После того как к возрасту 2—3 мес уровень гемоглобина достигнет 100—110 г/л, эритропоэз возобновляется. Подобную анемию следует рассматривать как физиологическую приспособительную реакцию к существованию во внеутробном состоянии.

У преждевременно рожденных детей также развивается физиологическая анемия; при этом действуют те же факторы, что и у доношенных новорожденных, однако более выражено. Уровень гемоглобина снижается более значительно и быстрее. К возрасту 3—6 нед самый низкий уровень составляет 70—90 г/л, а у детей с очень низкой массой тела он еще ниже.

Различие между доношенными и недоношенными детьми состоит не в способности к выработке эритропоэтина, а, по-видимому, в более низком респираторном коэффициенте и меньшей степени метаболической активности у недоношенных. Более того, если преждевременно рожденному младенцу переливают кровь взрослого донора, содержащую HbA, у него смещается кривая диссоциация кислорода, в результате чего облегчается переход кислорода в ткани. Следовательно, определение анемии и решение о необходимости гемотрансфузии в этом случае должны основываться не только на уровне гемоглобина, но и на потребностях в кислороде и сродстве к нему гемоглобина.

При пограничном равновесии эритропоэза, ответственном за развитие физиологической анемии, могут проявиться состояния, связанные с усиленным гемолизом, например врожденные гемолитические болезни, которые могут сопровождаться выраженной анемией в первые недели жизни.

Диета также способна усиливать проявления физиологической анемии. Недостаточность фолиевой кислоты или витамина Е на фоне физиологической анемии может утяжелить ее течение.

Было показано, что у преждевременно рожденных витамин Е играет важную роль в поддержании стабильности эритроцитов. У них скуден запас этого витамина и часто развивается его недостаточность, причем в течение первых месяцев жизни его уровень становится ниже 0,5 мг/л. Если продукты питания богаты полиненасыщенными жирными кислотами (что характерно для многих коммерчески изготавливаемых смесей) и особенно если ребенок одновременно получает железо, у него может развиваться синдром, представленный гемолитической анемией, тромбоцитозом и отеками. Среди эритроцитов встречаются многочисленные акантоциты причудливой формы (шиповидные клетки). В отношении ребенка, родившегося с очень низкой массой тела, целесообразно рассмотреть вопрос о профилактическом введении витамина Е в дозе 5 мг/сут; при его диагностированном дефиците витамин следует вводить в терапевтических дозах (50 мг). Состав большинства коммерческих молочных смесей подобран таким образом, что даже при добавлении железа в количестве 10—12 мг/0,14 л гемолиз не развивается. Тем не менее использование более высоких доз препаратов железа в период новорожденности не рекомендуется. Они могут не только спровоцировать гемолиз, но и предрасполагают к серьезным инфекциям, особенно при парентеральном введении. У больных с нарушением всасывания жиров недостаточность витамина Е может сопровождаться развитием выраженной гемолитической анемии, что встречается при муковисцидозе.

Инфантильный пикноцитоз, ограниченный гемолитический процесс, сопровождающийся появлением многочисленных акантоцитов в периферической крови, по-видимому, относится к проявлениям недостаточности витамина Е.

Отсутствие значительной кровопотери в перинатальный период и железodefицитное состояние являются как причины анемии в первые 3 мес жизни можно не принимать во внимание.

Лечение. Поскольку физиологическая анемия относится к состояниям, отражающим процессы развития, лечение при ней обычно не требуется, за исключением обеспечения полноценного питания для поддержания гемопоеза и особенно поступления фолиевой кислоты и витамина Е. Преждевременно рожденному ребенку, получающему полноценное питание и нормально развивающемуся, редко требуется переливание крови. В отдельных случаях при очень низком уровне гемоглобина (ниже 60 г/л) или сопутствующих заболеваниях может потребоваться переливание небольших объемов эритроцитной массы. В подобном случае ребенок должен получить столько крови, сколько необходимо для повышения уровня гемоглобина до 90 г/л. Более массивные геотрансфузии могут затянуть процесс спонтанного выздоровления за

счет угнетения эритропоэза. Ни препараты железа, ни другие препараты, влияющие на кроветворение, неэффективны при физиологической анемии.

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ

Для мегалобластных анемий характерны изменения морфологии эритроцитов и процессов их созревания. На всех стадиях развития размеры эритроцитов превышают норму, ядерный хроматин в них отличается незамкнутым распределением и нежной структурой, процессы созревания ядра и цитоплазмы протекают асинхронно. С биохимической точки зрения в мегалобластных тканях содержится большое по отношению к ДНК количество РНК. Морфологические изменения, свойственные мегалобластным процессам, могут встретиться при целом ряде состояний, но у детей в большинстве случаев они обусловлены дефицитом фолиевой кислоты, или витамина В₁₂, или того и другого. Оба вещества представляют собой необходимые кофакторы в синтезе нуклеопротеинов. В США дети с мегалобластной анемией встречаются редко.

Недостаточность фолиевой кислоты

Мегалобластная анемия у детей грудного возраста. Заболевание развивается в результате недостаточного поступления или нарушения всасывания фолиевой кислоты. Ее дефицит в продуктах питания обычно сочетается с быстрым ростом организма или инфекцией, при которой в ней повышается потребность организма. Обычно в сутки требуется поступление небольшого количества фолиевой кислоты (20—50 мкг/сут). Женское и коровье молоко обеспечивают адекватное ее количество, в козьем молоке ее недостаточно. В связи с этим необходимо вводить ее добавки, если козье молоко служит основным продуктом питания. Без дополнительных добавок порошковое молоко также представляет собой бедный источник фолиевой кислоты. Сопутствующая недостаточность аскорбиновой кислоты, по-видимому, снижает доступность конъюгатов фолиевой кислоты, поступающей с пищевыми продуктами.

Клинические проявления. Незначительные проявления мегалобластной анемии были отмечены у детей, родившихся с очень низкой массой тела, которым рекомендуется в качестве профилактики добавлять фолиевую кислоту. Пик заболеваемости приходится на возраст 4—7 мес, т. е. на более ранний по сравнению с тем, в котором развивается железодефицитная анемия. Помимо обычных признаков тяжело протекающей анемии, для детей типичны повышенная раздражимость, неадекватное увеличение массы тела и хроническая диарея. В далеко зашедших случаях могут начаться тромбоцитопенические кровотечения. В качестве сопутствующих присоединяются признаки и симптомы скорбута

(цинга). Недостаточность фолиевой кислоты может сопровождать квашиоркор или маразм.

Данные лабораторных исследований. Анемия прогрессирует. Число эритроцитов непропорционально уменьшено по отношению к гематокриту; в соответствии с этим анемия макроцитарна: средний объем эритроцитов превышает 100 фл. Их формы и размеры значительно варьируют (рис. 18-2). Число ретикулоцитов невелико, однако в периферической крови появляются нормобласты с мегалобластной морфологией. Могут присоединиться нейтро- и тромбоцитопения. Нейтрофилы крупных размеров, их ядро гиперсегментировано, чаще чем в 5% случаев в них выявляют пять сегментов или более. Активность фолиевой кислоты в сыворотке измеряют с помощью микробиологических или изотопных методов исследования. В норме ее уровень составляет 5—20 нг/мл, при ее недостаточности он становится ниже 3 нг/мл. Более надежным показателем хронической недостаточности фолиевой кислоты служит уровень фолата в эритроцитах. В норме он составляет 150—600 нг/мл эритроцитной массы. Уровень железа и витамина В₁₂ в сыворотке находится в пределах нормы или повышается. С мочой выделяется формиминоглутаминовая кислота, особенно после приема внутрь гистидина. Значительно повышается уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке. Эритроидная гиперплазия обуславливает гиперцеллюлярность костного мозга. В нем преобладают мегалобластные формы, хотя могут встречаться и неизмененные предшественники эритроцитов. Наряду с гиперсегментированными ядрами мегакариоцитов можно видеть крупные аномальные нейтрофильные формы (гигантские метамиелоциты).

Лечение. Вначале фолиевую кислоту можно вводить парентерально в дозе 2—5 мг/сут. Поскольку реакцию со стороны крови можно ожидать в течение 72 ч, гемотрансфузии показаны лишь в том случае, если анемия протекает тяжело или ребенок крайне ослаблен. Лечение фолиевой кислотой следует продолжать на протяжении 3—4 нед. Удовлетворительный результат можно получить при ее введении даже в таких дозах, как 50 мкг/сут. Эти «физиологические» дозы неэффективны при первичной недостаточности витамина В₁₂; таким образом, с целью дифференцирования первичной фолиевой недостаточности и первичной недостаточности витамина В₁₂ можно прибегать к помощи этого терапевтического теста. При подозрении на ювенильную пернициозную анемию или при ее рецидиве после лечения следует отказаться от длительного введения фолиевой кислоты, поскольку она может частично сгладить проявления анемии, не оказывая положительного воздействия на неврологический статус. При признаках скорбута следует вводить в терапевтических дозах аскорбиновую кислоту. Присоединение бактериальных инфекций служит показанием к антибиотикотерапии.

Мегалобластная анемия у беременных. Потребность в фолие-

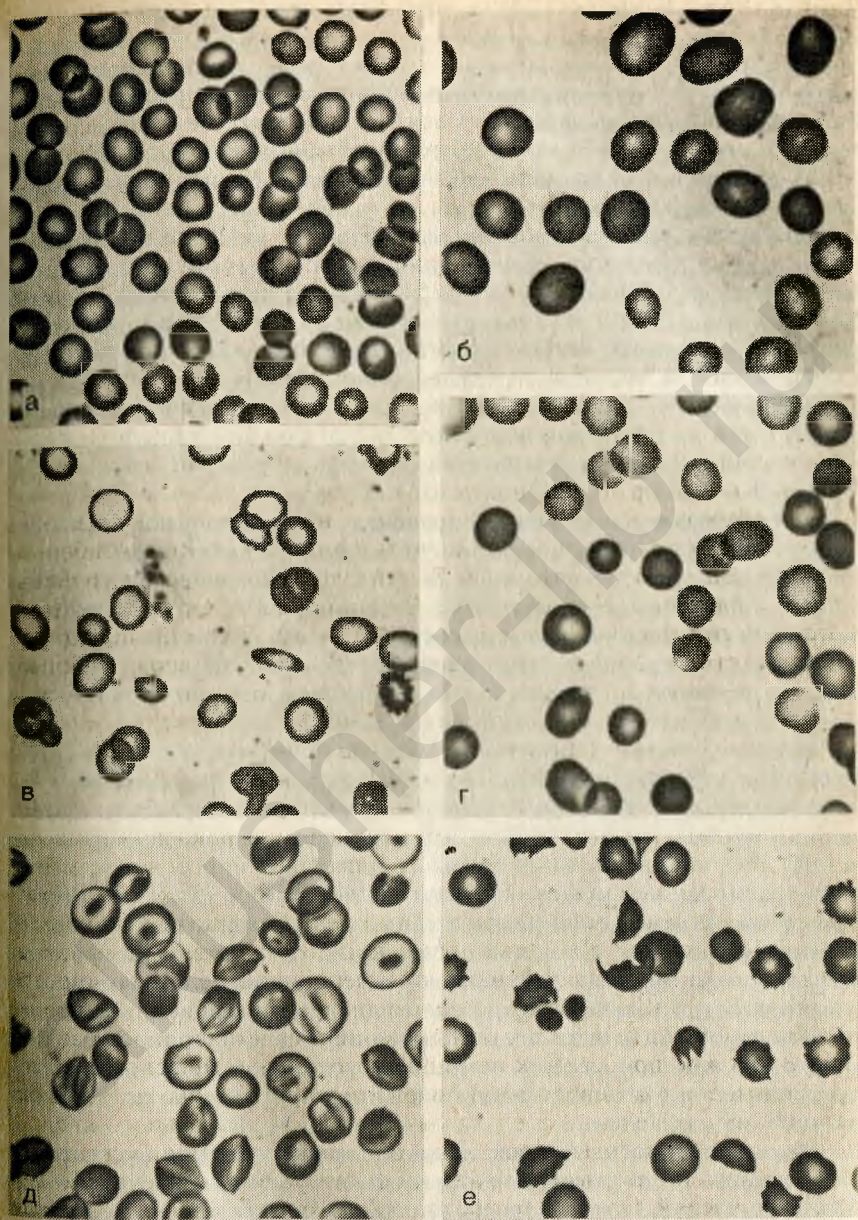


Рис. 18-2. Морфологические аномалии эритроцитов.

а — интактные клетки; б — сфероциты (наследственный сфероцитоз); в — микроциты (недостаточность фолиевой кислоты); г — гипохромные микроциты (дефицит железа); д — шизоциты (гемолитико-уремический синдром); е — клетки-мишени (талассемия).

вой кислоте значительно увеличиваются при беременности, что частично обусловлено потребностями в ней плода. Почти у 25% женщин к концу беременности ее уровень в сыворотке и эритроцитах снижается, причем присоединение инфекции усиливает эту тенденцию. Часто фолиевую кислоту рекомендуется добавлять в дозе 1 мкг/сут, особенно в последний триместр беременности.

Недостаточность фолиевой кислоты при синдроме нарушенного всасывания. Фолиевая кислота абсорбируется в тонком кишечнике. Его диффузные воспалительные или дегенеративные заболевания сопровождаются снижением активности кишечной полиглутаматдеконъюгазы и значительным снижением абсорбционной способности. Целиакия, хронический инфекционный энтерит и кишечно-кишечные свищи могут обусловить недостаточность фолиевой кислоты и развитие мегалобластной анемии. Измерение уровня фолиевой кислоты в сыворотке широко используется для оценки абсорбционной способности тонкого кишечника при нарушениях абсорбции. При этих состояниях может быть показан прием фолиевых добавок в дозе 1 мг/сут.

Врожденные нарушения всасывания фолиевой кислоты. Была отмечена взаимосвязь специфического врожденного дефекта всасывания в кишечнике фолиевой кислоты, сочетающегося с нарушением способности к ее переносу из плазмы в ЦНС, с мегалобластной анемией, судорожным синдромом, отставанием умственного развития и кальцификацией головного мозга. Для поддержания гематологических показателей в пределах нормы в этих случаях требовалось лечение фолиевой кислотой в дозе 15—50 мг/сут.

Недостаточность фолиевой кислоты при гемолитической анемии. Для процесса гемопоэза в норме необходима фолиевая кислота. В связи с этим весьма возможно, что хронический гемолитический процесс может сопровождаться повышенной потребностью в ней, что, вероятно, чаще бывает у взрослых, чем у детей. Гемолитическая анемия может осложняться мегалобластным эритропоэзом, утяжеляющим ее течение и обуславливающим необходимость в гемотрансфузиях. Если при хронических гемолитических состояниях течение хронической анемии необъяснимо утяжеляется или увеличивается потребность в гемотрансфузиях, необходимо исследовать костный мозг на предмет выявления в нем мегалобластных форм. По крайней мере у детей, находящихся на обычной диете, постоянное добавление фолиевой кислоты в продукты питания обычно не показано.

Недостаточность фолиевой кислоты при лечении противосудорожными и другими лекарственными средствами. У многих больных, леченных некоторыми противосудорожными препаратами (например, дифенином, гексамидином, фенобарбиталом), снижается уровень фолиевой кислоты, однако обычно отсутствуют анемия или симптомы, которые могли бы свидетельствовать о ней. Явная мегалобластная анемия выявляется редко и корригируется фолиевой кислотой даже на фоне продолжения лечения вызвавшим

ее препаратом. К возможным механизмам развития этого состояния относится нарушение всасывания витамина под воздействием противосудорожных средств; высказано также предположение о вытеснении им фолиевой кислоты из соединений с сывороточными белками-носителями. Мегалобластную анемию выявляли у лиц использующих перорально противозачаточные средства, что связано, по-видимому, с нарушением всасывания фолиевой кислоты.

Фармакологическое действие целого ряда лекарственных препаратов проявляется в первичном подавлении активности фолиевой кислоты, в связи с чем при их введении, как правило, развивается мегалобластная анемия. За счет угнетения процессов ферментативного восстановления фолиевой кислоты до появления активных коферментных форм метотрексат и аминоптерин препятствуют ее утилизации. Хлоридин (пириметамин, дараприм), используемый при токсоплазмозе, также может провоцировать недостаточность фолиевой кислоты и быть причиной мегалобластной анемии. Кроме того, последняя может быть обусловлена лечением бактримом (сочетание триметоприма с сульфаметоксазолом), который находит все более широкое применение при лечении больных с инфекцией мочевыводящих путей и пневмонией, вызванных *Pneumocystis carinii*.

Врожденная недостаточность дигидрофолатредуктазы. Это состояние выявлено у нескольких больных, у которых не образуется биологически активный тетрагидрофолат, что сопровождалось развитием тяжело протекающей мегалобластной анемии в раннем возрасте. Их успешно лечили большими дозами фолиевой или тетрагидрофолиевой кислоты.

Недостаточность метилентетрагидрофолатредуктазы выявлена у некоторых больных с гомоцистинурией, у которых отсутствовали гематологические изменения.

Недостаточность витамина В₁₂

Для осуществления процесса всасывания витамина В₁₂ витамин, поступивший в организм с продуктами питания, должен вступить в соединение с гликопротеином (внутренний фактор), секретиремым париетальными клетками дна желудка. Образовавшийся комплекс поступает в терминальный отдел подвздошной кишки, в котором локализуются специфические зоны всасывания. В присутствии внутреннего фактора и ионизированного кальция витамин В₁₂ через слизистую оболочку кишечника поступает в кровь. Таким образом, его недостаточность может быть обусловлена: 1) неадекватным поступлением в организм; 2) недостаточной секрецией в желудке внутреннего фактора; 3) поглощением или угнетением комплекса витамин В₁₂—внутренний фактор; 4) аномалиями рецепторных зон в терминальном отделе подвздошной кишки.

В связи с тем что витамин содержится в разнообразных пищевых продуктах, его недостаточность, обусловленная алиментар-

ными причинами, встречается редко. Она может наблюдаться при крайнем ограничении диеты («строгое вегетарианство»), в которой отсутствуют молоко, яйца, а также продукты животного происхождения. Недостаточность витамина B_{12} редко встречается при квасиоркоре или маразме. Она была выявлена у детей, находившихся на грудном вскармливании, матери которых получали неполноценную диету или страдали пернициозной анемией. Итак, в связи с тем, что витамин B_{12} столь широко распространен в пищевых продуктах, в большинстве случаев его недостаточность обусловлена нарушениями всасывания.

Ювенильная форма пернициозной анемии. Это редко встречающееся заболевание связано с неспособностью слизистой оболочки желудка секретировать внутренний фактор. Оно отличается от заболевания у взрослых тем, что в желудке не нарушается секреция кислоты и отсутствуют какие бы то ни было гистологические изменения. Родители больных детей нередко состоят в кровно-родственном браке, в связи с чем высказывается предположение о рецессивном типе наследования заболевания.

Клинические проявления. Симптоматика становится выраженной в возрасте 9 мес — 5 лет. По времени этот период совпадает с моментом истощения запасов витамина B_{12} , приобретенного плодом в период внутриутробного развития. По мере утяжеления течения болезни появляются раздражительность, анорексия и беспокойство. Язык у больного гладкий, красный и болезненный. Неврологические нарушения проявляются атаксией, парестезией, гипорефлексией, появлением рефлексов Бабинского, развитием клонуса и комы.

Данные лабораторных исследований. Анемия характеризуется макроцитарностью и выраженным макроэритроцитозом эритроцитов. Нейтрофилы отличаются крупными размерами и гиперсегментированы. В далеко зашедших случаях присоединяется нейтро- и тромбоцитопения. Уровень витамина B_{12} в сыворотке, измеренный с помощью радиоактивных или микробиологических методов, ниже 100 пг/мл, уровни железа и фолиевой кислоты находятся в пределах нормы или повышены. Уровень лактатдегидрогеназы значительно повышен прежде всего за счет 1-го и 2-го термостабильных изоферментов. Может умеренно повышаться (20—30 мг/л) и уровень билирубина. Уровень железа в сыворотке повышен. Увеличенная экскреция с мочой метилмалоновой кислоты относится к надежному показателю дефицита витамина B_{12} . В отличие от взрослых у детей не удается обнаружить антитела к париетальным клеткам или внутреннему фактору. В начале заболевания кислотность желудочного сока может быть снижена, однако она нормализуется при лечении витамином B_{12} . В биоптате желудка обнаруживают неизмененную слизистую оболочку, однако в желудочном секрете отсутствует активность внутреннего фактора.

Всасывание витамина B_{12} обычно оценивают с помощью теста

Шиллинга, при котором используется радиоактивный витамин. При введении в организм здорового человека небольших количеств витамина В₁₂, в состав которого включен ⁵⁷Со или ⁶⁰Со, он соединяется с внутренним фактором желудочного секрета и поступает в терминальный отдел подвздошной кишки, в котором всасывается. Поскольку всосавшийся витамин переходит в связанное с белками крови и тканей состояние, в норме он не выделяется с мочой. Если затем вводят большую дозу (1000 мкг) нерадиоактивного витамина парентерально (струйно), то 10—30% ранее всосавшегося радиоактивного витамина появляется в моче. У больных с пернициозной анемией при этом экскретируется до 2% его. Связь нарушения всасывания витамина с отсутствием внутреннего фактора может быть подтверждена с помощью модифицированного теста Шиллинга: радиоактивный витамин вводят вместе с 30 мг внутреннего фактора. Если в основе нарушения всасывания витамина В₁₂ лежит отсутствие внутреннего фактора, то радиоактивный витамин абсорбируется в адекватных количествах, выделяемых с мочой.

С другой стороны, если нарушение всасывания витамина обусловлено аномалией рецепторных зон в подвздошной кишке или другими причинами, связанными с кишечником, то после введения внутреннего фактора процессы его абсорбции не нормализуются. При пернициозной анемии результаты теста Шиллинга не соответствуют норме даже после исчезновения гематологических и неврологических проявлений заболевания.

Лечение. После парентерального введения витамина В₁₂ быстро развивается реакция со стороны крови. Физиологическая потребность в витамине составляет 1—5 мкг/сут, и гематологическая реакция наблюдается при введении этих доз. Неврологические проявления заболевания служат показанием к внутримышечному введению витамина в дозе 1 мг/сут в течение не менее 2 нед. Поддерживающая терапия необходима на протяжении всей жизни больного. С этой целью достаточно вводить витамин внутримышечно в дозе 1 мг однократно один раз в месяц. Противопоказано пероральное введение препарата.

Недостаточность транскобаламина. В плазме различают два основных вида связывающих витамин В₁₂ белков, обозначаемых как транскобаламин I и II. Транскобаламин II представляет собой основное транспортное средство для витамина В₁₂; его врожденная недостаточность наследуется по аутосомно-рецессивному типу и сопровождается нарушением абсорбции и транспорта витамина. У ребенка раннего возраста при этом развивается тяжело протекающая мегалобластная анемия; для лечения требуется парентеральное введение массивных доз витамина В₁₂.

Недостаточность витамина В₁₂ у детей старшего возраста. Иногда при нарушении всасывания витамина В₁₂ у детей старшего возраста отмечали атрофию слизистой оболочки желудка и ахлоргидрию, в других случаях структура слизистой оболочки была не

изменена. Нарушение абсорбции витамина может сочетаться с семейным синдромом, представленным кожным монолиазом, гипопаратиреозом и другими видами эндокринной недостаточности. В сыворотке больных обнаруживают антитела к внутреннему фактору, результаты теста Шиллинга у них свидетельствуют об отклонениях от нормы, однако они корригируются при введении внутреннего фактора извне. Для предупреждения развития мегалобластной анемии больному следует регулярно вводить витамин B_{12} парентерально. Сообщается о больном мегалобластной анемией, у которого были обнаружены структурные изменения внутреннего фактора.

Нарушения всасывания витамина B_{12} при заболеваниях кишечника. В литературе встречаются сообщения о нескольких случаях семейного нарушения всасывания витамина B_{12} , обусловленного дефектом в кишечнике, причем в некоторых случаях оно сочеталось с протеинурией (синдром Имерслунда); гистологические изменения в желудке отсутствовали, а внутренний фактор и кислота обнаруживались в его секрете.

Резекция терминального отдела подвздошной кишки по поводу таких воспалительных заболеваний, как регионарный энтерит или туберкулез, также может сопровождаться нарушением всасывания витамина B_{12} . После удаления терминального отдела кишки и при получении результатов теста Шиллинга, свидетельствующих о нарушении абсорбции витамина, показано его парентеральное введение в течение всей последующей жизни больного. Ускоренный рост кишечной флоры в полости дивертикулов или дупликатур тонкого кишечника также может обусловить недостаточность витамина в результате его потребления бактериями, их конкурентного за витамин или расщепления комплекса с внутренним фактором. В подобном случае реакция со стороны крови может последовать после введения антибиотиков широкого спектра действия. Аналогичные механизмы могут активизироваться при инфицировании верхних отделов тонкого кишечника глистными формами из группы ленточных червей (широкий лентец). При мегалобластной анемии в этом случае снижается уровень витамина B_{12} в сыворотке, в желудочном соке содержится внутренний фактор, а результаты теста Шиллинга не корригируются при его экзогенном введении.

Редкие формы мегалобластных анемий

Оротовая ацидурия представляет собой генетически обусловленный дефект биосинтеза пиримидина, сопровождающийся тяжело протекающей мегалобластной анемией, нейтропенией и кристаллурией, обусловленной выделением оротовой кислоты. При этом часто задерживается физическое и умственное развитие ребенка. Анемия не поддается воздействию витамина B_{12} или

фолиевой кислоты, однако предшественник нуклеиновой кислоты (уридин) или дрожжи оказываются эффективными. Основной дефект состоит, по-видимому, в недостаточности оротатфосфорибозилтрансферазы и оротидин-5-фосфатдекарбоксилазы во многих тканях. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мегалобластная анемия может развиваться при синдроме Леша — Найхана, при котором блокируется регенерация пуриновых нуклеотидов.

Имеются сообщения о двух ситуациях, при которых мегалобластная анемия отличалась зависимостью от тиамина и поддавалась коррекции при лечении им. Введение его в дозе 100 мг/сут вызывало быструю реакцию со стороны ретикулоцитов и стабильное повышение уровня гемоглобина. Заболевание сопровождалось сенсорно-невральной глухотой и сахарным диабетом. Патогенез остается невыясненным.

МИКРОЦИТАРНЫЕ АНЕМИИ

Железодефицитная анемия

Анемия, развивающаяся в результате недостаточного для синтеза гемоглобина уровня железа, относится к наиболее частым гематологическим заболеваниям детей раннего и старшего возраста. Ее распространенность обусловлена особенностями метаболизма железа и питания. В организме новорожденного содержится около 0,5 г, а в организме взрослого человека — 5 г железа. Для того чтобы погасить задолженность в 4,5 г, организм должен усваивать ежедневно в среднем 0,8 мг микроэлемента в течение первых 15 лет жизни. Помимо этих потребностей роста, необходимы дополнительные небольшие количества железа для того, чтобы компенсировать экскретируемое в норме его количество. Следовательно, для поддержания у ребенка адекватного положительного равновесия железа ежедневно оно должно всасываться в количестве 0,8—1,5 мг. Поскольку абсорбируется всего 10% алиментарного железа, в диете, обеспечивающей оптимальное питание, его должно содержаться 8—15 мг. Более эффективно железо всасывается из женского молока, нежели из коровьего, в связи с чем дети, находящиеся на грудном вскармливании, нуждаются в меньшем его количестве, поступающем из других источников питания. В первые годы жизни в диету ребенка входит относительно мало продуктов, богатых железом. Именно поэтому в нее необходимо включать специальные крупы и молочные смеси, приготовленные на основе коровьего молока. В лучшем случае организм ребенка весьма нестабилен в этом отношении. При дефиците железа в диете или при внешней кровопотере у ребенка быстро развивается анемия.

Этиология. Превалирующее количество железа в организме

новорожденного входит в состав циркулирующего гемоглобина. У детей, родившихся с низкой массой тела, а также при выраженной кровопотере в перинатальном периоде уменьшаются общее количество гемоглобина и запасы железа. По мере снижения первоначально высокого уровня гемоглобина у новорожденного на протяжении первых 2—3 мес жизни высвобождаются и откладываются в депо значительные количества железа. Этого обычно оказывается достаточно для образования крови в первые 6—9 мес жизни; запасы, обусловленные поступлением железа в организм через плаценту, истощаются к моменту, когда масса тела ребенка приблизительно утраивается. У детей, родившихся с низкой массой тела или перенесших кровопотерю в перинатальном периоде, запасы железа могут быть истощены раньше, в связи с чем важнейшее значение приобретают пищевые его источники. Анемия, обусловленная только алиментарными факторами, редко встречается у детей в первые 4—6 мес жизни, однако становится распространенной у детей в возрасте 9—24 мес. В последующие периоды жизни она вновь становится относительно редким явлением. Обычно дети, страдающие железodefицитной анемией, получают большие количества молока и углеводов продуктов, не обогащенных железом.

Причиной железodefицитной анемии, особенно у детей старшего возраста, следует считать кровопотерю. Хроническая железodefицитная анемия в результате скрытого кровотечения может быть обусловлена процессом в желудочно-кишечном тракте, например пептической язвой, меккелевым дивертикулом, полипом или гемангиомой. В некоторых географических зонах важной причиной служит глистная инвазия (нематодозы). В США почти у $\frac{1}{3}$ детей с выраженной железodefицитной анемией выявляют хроническое кишечное кровотечение, обусловленное термолabileм белком, входящим в состав цельного коровьего молока (Wilson, Lahey и Heiner). Ребенок при этом ежедневно теряет с фекалиями 1—7 мл крови; этот объем не восстанавливается при заместительной терапии препаратами железа или гемотрансфузиях, но кровопотеря может быть предупреждена при ограничении потребления цельного молока до 470 мл в день или использования сгущенного или кипяченого молока или его заменителей. Такая реакция со стороны желудочно-кишечного тракта не связана с нарушениями ферментативных процессов в слизистой оболочке кишечника, например с недостаточностью лактазы, и не имеет отношения к типичной «молочной аллергии». Весьма характерен тот факт, что анемия протекает тяжелее и развивается в более раннем возрасте, чем этого следовало бы ожидать при простой недостаточности железа в пищевых продуктах.

При далеко зашедших случаях в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта обнаруживают гистологические изменения. Они могут служить непосредственным проявлением дефицита железа в тканях.

Клинические проявления. К наиболее важным признакам недостаточности железа относится бледность кожных покровов. При легко или умеренно выраженном дефиците, когда уровень гемоглобина находится в пределах 60—100 г/л, компенсаторные механизмы, включая повышение уровня 2,3-ДФГ и смещение кривой диссоциации кислорода, могут оказаться столь эффективными, что анемия проявляется весьма скудной симптоматикой. При достижении уровня гемоглобина ниже 50 г/л становятся выраженными раздражимость и анорексия. Присоединяется тахикардия, увеличиваются размеры сердца, часто выслушиваются систолические шумы.

В 10—15% случаев пальпируется увеличенная селезенка, а при длительно протекающем заболевании может расширяться просвет диплоических каналов костей черепа подобно тому, что происходит при выраженной гемолитической анемии. При адекватном заместительном лечении эти изменения постепенно разрешаются. Ребенок с железодефицитной анемией может страдать ожирением либо масса его тела уменьшается на фоне других признаков недостаточного питания. Нередко заметно извращается вкус. Характерные для далеко зашедших случаев раздражимость и анорексия могут отражать дефицит железа в тканях. Лечение препаратами железа сопровождается выраженным улучшением самочувствия и поведения ребенка, причем часто еще до развития заметной реакции со стороны крови.

Моноаминоксидаза, представляющая собой железозависимый фермент, играет решающую роль в нейрохимических реакциях в ЦНС. Уровень MAO может быть определен и в тромбоцитах. Железо содержится также в каталазе и пероксидазе, однако их биологическое значение не вполне установлено. Легко доступные и точные методы измерения уровня железа в ферментной системе *in vivo* отсутствуют, хотя, возможно, именно она играет основную роль в метаболизме этого микроэлемента. В прошлом считали, что даже при выраженном истощении его запасов во всевозможных системах организма, равно как при тяжело протекающей анемии, его количество во внутриклеточных ферментах поддерживается на должном уровне. Подобный традиционный взгляд в настоящее время подвергнут сомнению. Недостаточность железа приводит к снижению уровня таких ферментов, как каталаза и цитохромы.

Дефицит железа может влиять на неврологический статус и интеллект. Предварительно поступившие сообщения свидетельствуют о том, что даже при невыраженной анемии его дефицит сказывается на концентрации внимания, сосредоточенности и способности к обучению детей как раннего, так и старшего возраста.

Данные лабораторных исследований. При прогрессировании дефицита железа развивается целая последовательность биохимических и гематологических реакций: 1) уменьшаются запасы и количество гемосидерина в печени и костном мозге; 2) уровень ферритина в сыворотке становится ниже 10 нг/мл; 3) снижается

уровень железа в сыворотке, повышается общая железосвязывающая способность, процент насыщения становится менее 15; 4) повышается уровень свободных эритроцитарных протопорфиринов; 5) развивается анемия, прогрессируют гипохромия и микроцитоз; 6) уменьшается активность внутриклеточных ферментов, содержащих железо (истощение их запасов приведено здесь в качестве последней стадии дефицита железа, однако уже при относительно легких проявлениях анемии уровень некоторых содержащих железо ферментов может быть существенно снижен как в количественном, так и функциональном отношении).

Запасы железа, представленные гемосидерином печени и костного мозга, истощаются. В сыворотке можно определить небольшое количество ферритина, железосвязывающего белка тканей. Уровень его, по-видимому, позволяет относительно точно оценить запасы железа в организме. У детей средний уровень ферритина в сыворотке составляет 35 нг/мл; уровень ниже 10 нг/мл свидетельствует о дефиците железа. Далее уровень железа в сыворотке становится ниже 300 мкг/л, одновременно связывающая способность сыворотки повышается до уровня более 3500 мкг/л, а процент насыщения становится ниже 15. При уровне насыщения трансферрина в 15% железо становится фактором, лимитирующим синтез гемоглобина, в связи с чем в организме умеренно накапливаются предшественники гема. Их обозначают как свободные эритроцитарные протопорфирины (СЭП). В норме уровень СЭП составляет $1,9 \pm 0,4$ мкг/г Hb (более 350 мкг/л цельной крови); при железодефицитной анемии их уровень достигает $10,9 \pm 6,2$ мкг/г Hb (более 500 мкг/л цельной крови).

По мере прогрессирования недостаточности железа размеры эритроцитов уменьшаются по сравнению с нормой, а уровень гемоглобина в них снижается. В количественном отношении морфологические характеристики эритроцитов наилучшим образом оцениваются по их среднему объему и уровню гемоглобина. По мере роста и развития ребенка средний объем эритроцита изменяется, что обуславливает необходимость возрастной стандартизации при диагностике микроцитоза (табл. 18-4). По мере утяжеления тече-

Таблица 18-4. Средний объем эритроцита у детей, фл(мкм³)

Возраст	Средний объем эритроцита, фл(мкм ³)	Предел колебаний
Новорожденный	119	110—128
6—24 мес	77	70—85
2—6 лет	81	75—90
6—12 лет	85	78—95
Взрослый	90	80—100

Воспроизводится по: Koerper M. A., Mentzer W. C., Brecher G. et al. J. Pediatr., 1976, 89:580.

ния заболевания эритроциты деформируются, в них появляются признаки микроцитоза, гипохромии и пойкилоцитоза (см. рис. 18-2, г). При отсутствии этих изменений диагноз клинически значимой железодефицитной анемии не обоснован. Число ретикулоцитов находится в пределах нормы или несколько увеличено; иногда в периферической крови могут появляться нормобласты. Число лейкоцитов не изменяется. Может быть выражен тромбоцитоз (число тромбоцитов $600-1000 \cdot 10^9/\text{л}$). С другой стороны, иногда выявляют выраженную тромбоцитопению. Механизм этих изменений остается неясным; по-видимому, они представляют собой непосредственный результат недостаточности железа и по мере лечения его препаратами нивелируются. Число клеток в костном мозге увеличивается за счет эритроидной гиперплазии. Нормобласты отличаются скудной фрагментированной цитоплазмой и малым количеством гемоглобина. Лейкоциты и мегакариоциты не изменены. При окрашивании костного мозга нитропрусиновым голубым не удается выявить гемосидерин. Приблизительно в $1/3$ случаев определяют скрытую кровь в фекалиях.

Дифференциальный диагноз. Железодефицитную анемию следует дифференцировать от других гипохромных микроцитарных анемий. При отравлении свинцом в эритроцитах происходят морфологически сходные изменения, однако обращают на себя внимание грубые базофильные включения в них. В крови значительно повышается уровень свинца и появляются свободные эритроцитарные протопорфирины, в моче выявляются копропорфирины. Нередко отравлению свинцом сопутствует недостаточность железа. Изменения крови при талассемии напоминают таковые при дефиците железа, однако в отличие от последнего в ней повышаются уровни HbA_2 и HbF . Проявления малой α -талассемии встречаются почти у 3% детей негроидной расы и многих выходцев из Южной Азии. При диагностике требуется комплексное обследование ребенка, вышедшего из периода новорожденности. Подозрение на талассемию появляется при семейном характере гипохромной микроцитарной анемии, протекающей на фоне неизмененного уровня HbA и рефрактерной к препаратам железа. В период новорожденности у ребенка может выявляться 3—5% гемоглобина Барт. Большая талассемия с выраженным эритробластозом и гемолитическим компонентом не должна представлять собой диагностических трудностей. Эритроциты при хронических воспалительных процессах или инфекциях, обычно отличающиеся нормохромией, в отдельных случаях могут проявлять признаки микроцитарности, но уровень железа в сыворотке и ее железосвязывающая способность снижаются, а уровень ферритина остается в пределах нормы или повышается.

Лечение. Постоянная положительная реакция организма при железодефицитной анемии на введение адекватных количеств железа относится к важным диагностическим и терапевтическим факторам. Пероральное введение простых солей двухвалентного

железа (сульфат, глюконат, фуморат) представляет собой недорогой и удовлетворительный метод лечения. Не подтверждены данные о том, что добавление каких-либо микроэлементов, витаминов или других гематиновых субстанций существенно усиливает реакцию на введение простых солей двухвалентного железа. С другой стороны, всасывание некоторых хелатов железа может находиться на уровне ниже оптимального. Для повседневного клинического применения врачу следует освоить один из недорогостоящих препаратов двухвалентного железа. Терапевтическую дозу следует рассчитывать, исходя из уровня элементарного железа: в сульфате его содержится 20%, а в глюконате 10—12%. Дозой элементарного железа, оптимальной для утилизации стимулированным костным мозгом, следует считать 6 мг/кг в сутки, причем ее следует разделить на три приема. Применение элементарного железа в дозах, превышающих 6 мг/кг в сутки, не сопровождается более быстрой реакцией крови. Эффективнее оно всасывается при введении между приемами пищи. Одновременный прием больших количеств молока может значительно снижать его всасывание. Непереносимость принимаемых внутрь препаратов железа встречается крайне редко; жалобы на нарушение его всасывания предъявляются чаще, чем это удастся подтвердить. Парентеральное введение препаратов железа (железосодержащий декстран) эффективно и вполне безопасно, но лишь при правильно рассчитанных дозах. С другой стороны, реакция на них выражена отнюдь не в большей степени и развивается не быстрее, нежели при приеме внутрь.

Родителей ребенка, лечащегося препаратами железа, необходимо проинструктировать относительно подбора правильной диеты, предусматривающей ограничение количества молока до разумных пределов (предпочтительно до 500 мл в день или менее). Ограничение его приема сопровождается двойным эффектом: в рационе больного увеличивается доля пищевых продуктов, богатых железом, в связи с чем предупреждаются желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные возможной непереносимостью белков коровьего молока. Если подобная периориентация в пищевом рационе оказывается безуспешной, может быть показано парентеральное введение препаратов железа.

В группах детей высокого риска недостаточность железа предупреждается применением для вскармливания смесей и круп, обогащенных им.

Ожидаемые клинические и гематологические реакции на лечение препаратами железа:

- 12—24 ч: возмещение внутриклеточных железосодержащих ферментов; субъективное улучшение состояния; уменьшение раздражительности; повышение аппетита
- 36—48 ч: начало реакции костного мозга; эритроидная гиперплазия
- 48—72 ч: ретикулоцитоз, достигающий наибольшей выраженности к 5—7-му дню
- 4—30 дней: повышение уровня гемоглобина
- 1—3 мес: восполнение запасов железа в организме

Через 72—96 ч после начала лечения в периферической крови увеличивается число ретикулоцитов. Выраженность этой реакции находится в обратно пропорциональной зависимости от тяжести анемии. Вслед за ретикулоцитозом повышается уровень гемоглобина, причем скорость повышения может достигать 5 г/л в сутки. После нормализации состава крови лечение следует продолжать еще в течение 4—6 нед. Его неэффективность может быть обусловлена тем, что ребенок не получает назначенный препарат или последний применяется в плохо всасываемой форме, или если у ребенка продолжается скрытая кровопотеря. Ошибочный диагноз железодефицитной анемии может быть поставлен при отсутствии реакции на лечение.

Поскольку при типичной железодефицитной анемии можно с уверенностью ожидать быстрой реакции со стороны крови, гемотрансфузии показаны лишь при тяжелом течении болезни или присоединении инфекций, которые могут препятствовать терапевтическому эффекту. Попытки быстрой коррекции тяжело протекающей анемии с помощью трансфузии представляются ненужными и даже опасными в связи тем, что они могут сопровождаться развитием гиперволемии и расширением камер сердца. Эритроцитную массу или осажденные эритроциты, полученные относительно недавно и хранившиеся с добавлением антикоагулянта, что гарантирует нормальное родство гемоглобина к кислороду, следует вводить медленно в количествах, достаточных для повышения уровня гемоглобина до безопасных значений, после чего можно ожидать реакции на лечение препаратами железа. Как правило, тяжелобольным детям, у которых уровень гемоглобина ниже 40 г/л, однократно можно ввести 2—3 мл/кг эритроцитной массы. При появлении признаков явной застойной сердечной недостаточности следует рассмотреть вопрос о модифицированном заменном переливании свежей эритроцитной массы. Можно ввести фуросемид. Необходимость в применении препаратов наперстянки, как правило, отсутствует.

Сидеробластные анемии

Сидеробластные анемии представляют собой гетерогенную группу гипохромных микроцитарных анемий, в основе которых лежат нарушения метаболизма железа или гема. Уровень железа в сыворотке повышен. В костном мозге обнаруживаются кольцевидные сидеробласты: ядродержащие эритроциты с околядерным венчиком, состоящим из грубых гранул гемосидерина и представляющим собой заполненные железом митохондрии.

Одна из форм сидеробластных анемий, наследуемая как X-сцепленный рецессивный признак, симптоматически проявляется в позднем детском возрасте. Обычно отмечается спленомегалия. Уровень свободного эритроцитарного порфирина не повышается. В некоторых случаях предполагается дефицит фермента ALA-син-

тетазы. У четырех детей была выявлена рефрактерная сидеро-бластная анемия с вакуолизацией клеток-предшественников в костном мозге и дисфункцией экзокринного аппарата поджелудочной железы. Приобретенные сидеробластные анемии диагностируются у взрослых в сочетании с целым рядом воспалительных и злокачественных процессов, а также при алкоголизме.

В ряде случаев лечение пиридоксином (витамин В₆) в дозе 200—500 мг/сут может сопровождаться частичным эффектом, несмотря на то что могут и отсутствовать нарушения метаболизма триптофана и другие признаки недостаточности витамина В₆.

Отравление свинцом

Свинец нарушает процессы утилизации железа и синтез гемоглобина, в связи с чем при хроническом отравлении им появляются признаки гипохромной микроцитарной анемии. Эритроциты характеризуются гипохромностью и микроцитарностью, грубыми базофильными включениями. При исследовании под микроскопом в ультрафиолетовом свете выявляются интенсивная флуоресценция, связанная со значительным повышением уровня порфиринов. При хроническом отравлении с мочой неизменно экскретируются большие количества копропорфиринов, а уровень свободного эритроцитарного порфирина превышает 1500 мкг/л эритроцитов.

Редкие типы гипохромных микроцитарных анемий

Известны случаи сочетания гипохромных микроцитарных анемий с другими аномалиями метаболизма железа; при некоторых из них нарушаются процессы мобилизации или реутилизации железа. Врожденное отсутствие связывающего железо белка (атрансферринемия) сопровождается тяжело протекающей гипохромной анемией, при которой требуется лечение гемотрансфузиями в течение всей жизни больного. Всасывание железа не нарушается, и оно откладывается во внутренних органах.

У целого ряда больных рефрактерная гипохромная анемия сопровождалась опухолевым процессом в лимфатической системе или лимфоидной гиперплазией. После удаления аномальных лимфатических тканей анемия корригировалась.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Основной механизм, лежащий в основе гемолитических анемий, заключается в сокращении продолжительности жизни эритроцитов. В норме в кровеносном русле она составляет 100—120 дней; около 1% эритроцитов (стареющие формы) ежедневно удаляются из периферической крови и замещаются равным числом новых клеток, поступающих из костного мозга.

В ответ на сокращение продолжительности жизни эритроцитов в периферической крови активность костного мозга увеличивается.

Число ретикулоцитов в периферической крови превышает 2%. Продолжающийся ретикулоцитоз в сочетании со стабильным уровнем гемоглобина позволяет предположить гемолитические нарушения. Гиперплазируются эритропоэтические элементы костного мозга на фоне снижения или обратного соотношения лейкоцитов и эритроцитов в норме составляющего 2 : 1 — 4 : 1. При хронических гемолитических процессах у детей гипертрофия костного мозга может распространяться на медуллярные пространства и обусловить выраженные изменения на рентгенограмме, особенно костей черепа, кистей рук и фаланг пальцев.

Во многих случаях при гемолитическом состоянии повышается уровень свободного (непрямого) билирубина, но при ненарушенной функции печени желтуха развивается редко. Процесс ускоренного разрушения эритроцитов способствует усиленной экскреции пигментов гема в желчь, поддающейся количественной оценке при измерении уровня уробилиногена в фекалиях. Уже на 4-м году жизни у ребенка могут формироваться пигментные камни в желчевыводящих путях, состоящие из билирубината кальция. Во всех случаях пигментного холелитиаза у детей необходимо исключить возможность хронического гемолитического процесса. С другой стороны, лишь у 15% детей при образовании камней в желчевыводящих путях он представляет собой результат гемолитической анемии. Уровень гемоглобина в плазме при ней повышается, свободный гемоглобин вступает в необратимую связь со специфическими белками, называемыми гаптоглобинами. Крупные комплексы гаптоглобин — гемоглобин удаляются из кровеносного русла за счет активности ретикулоэндотелиальной системы. В норме уровень гаптоглобина в сыворотке составляет 200—2000 мг/л. При выраженном гемолитическом состоянии расход гаптоглобина превышает способность печени синтезировать его, в связи с чем уровень его в сыворотке снижается или он вообще отсутствует. Уровень гемопексина, другого белка плазмы, способного связывать гемоглобин, также снижается. Процесс катаболизма гемоглобина сопровождается образованием окиси углерода, в связи с чем количественное определение его в крови или выдыхаемом воздухе может служить динамическим показателем гемолитического процесса. Этот метод исследования, однако, трудоемкий и редко используется в клинике. Помимо получения этих косвенных доказательств гемолиза, можно непосредственно определить продолжительность жизни эритроцитов с помощью радиоизотопных методов. В качестве радиоактивных меток чаще всего используют хромат натрия ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$) и диизофторфосфат (DF^{32}P). После введения меченых ^{51}Cr эритроцитов исходный уровень радиоактивности в крови в норме снижается на 50% через 25—35 дней ($t_{1/2}$ для ^{51}Cr , или период полураспада хрома). Вероятно, о сокращении продолжительности жизни эритроцитов может свидетельствовать период полураспада менее 20 дней. DF^{32}P — более дорогостоящий препа-

рат, кроме того, подсчитать активность, связанную с его применением, трудно, однако он позволяет непосредственно измерить продолжительность жизни эритроцитов. В практической деятельности редко появляется необходимость применять эти методы исследования.

При раздражении (стимуляции) интактного костного мозга его продуктивная активность увеличивается в 6—8 раз. С теоретической точки зрения при этом продолжительность жизни эритроцитов может быть сокращена до 15—20 дней без развития анемии, однако та или иная ее степень обычно сопровождает хронический гемолитический процесс. У больных при гемолитической анемии, независимо от ее типа, могут периодически наступать приступы недостаточности функции костного мозга. Эти апластические кризы характеризуются ретикулоцитопенией и заметным уменьшением числа предшественников эритроцитов. Иногда встречаются гигантских размеров аномальные предшественники эритроидного ряда (гигантобласты). Анемия может быстро перейти в тяжелую, угрожающую жизни, форму, поскольку невозможна даже частичная компенсация процесса из-за сокращения продолжительности жизни эритроцитов. Эпизоды острой недостаточности костного мозга преходящи и продолжаются в течение 10—14 дней. Апластические кризы, возможно, объясняются парвовирусной инфекцией и могут в течение нескольких дней наблюдаться у нескольких членов одной семьи, страдающих основным патологическим процессом. Кризы представляют собой потенциально опасные, угрожающие жизни осложнения при любом хроническом гемолитическом процессе.

В целом гемолитические анемии могут быть подразделены на две большие группы: 1) обусловленные преждевременным разрушением эритроцитов в связи с внутренними их аномалиями и 2) связанные с воздействием внеэритроцитарных повреждающих факторов. При внутренних дефектах эритроцитов продолжительность их жизни сокращается в организме не только больного, но и реципиента после переливания ему крови больного донора. В отличие от этого продолжительность жизни эритроцитов больного гемолитической анемией, обусловленной внешними факторами, остается в пределах нормы в организме здоровых реципиентов.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВНУТРЕННИМИ АНОМАЛИЯМИ ЭРИТРОЦИТОВ

**Гемолитическая микросфероцитарная анемия
(наследственный сфероцитоз, гемолитическая желтуха)**

Заболевание относится к наиболее распространенной форме наследственных гемолитических состояний, при которых отсутствуют изменения гемоглобина. Клиническими признаками его служат врожденное или семейное заболевание крови, сопровож-

дающееся спленомегалией и сферической формой эритроцитов. Заболевание встречается у лиц большинства этнических групп, однако чаще болеют жители северной части Европы.

Этиология. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу; около 25% случаев его спорадические и, по-видимому, представляют собой новые мутации. Как полагают, основной дефект заключается до сих пор в неустановленной аномалии белков, или спектринов, мембраны эритроцитов. Аномальные клетки характеризуются повышенной проницаемостью для натрия и характерными морфологическими признаками. Считается, что повышение уровня натрия в клетке приводит к повышенной утилизации АТФ, необходимой для работы катионового насоса. Преждевременные старение и разрушение эритроцитов, по-видимому, связаны с чрезмерной метаболической нагрузкой на клетку и утратой ее мембраны.

Селезенка принимает непосредственное участие в развитии заболевания. В системе ее циркуляции создаются специфические метаболические условия, оказывающиеся стрессорными для сфероцитарных клеток. Неблагоприятные условия, в которые они попадают при неоднократном пассаже через систему циркуляции селезенки, обуславливают их секвестрацию и разрушение. Сфероциты относительно ригидны и с трудом проходят через мельчайшие отверстия между каналами и синусами селезенки. После спленэктомии процесс купируется, несмотря на то что биохимические и морфологические изменения остаются.

Клинические проявления. Заболевание развивается в раннем возрасте, в неонатальном периоде может проявиться анемией и гипербилирубинемией, выраженность которых иногда обуславливает необходимость светолечения или обменного переливания крови. Степень анемии значительно варьирует в разные периоды младенчества и детства, однако среди членов одной семьи отмечается тенденция к ее однотипному течению. У некоторых больных с относительно тяжелым течением анемии, развившейся в первые 6—8 мес жизни, в дальнейшем может наступить более выраженная компенсация процесса. Обычно у больного появляется слабая желтушность кожных покровов. Может умеренно расширяться костномозговое пространство костей черепа, однако это выражено в меньшей степени, чем при талассемии и гемоглобинопатиях. После завершения периода раннего возраста почти у всех больных пальпируется увеличенная селезенка. Несмотря на то что пигментные желчные камни обнаруживались у детей в возрасте 4—5 лет, обычно желчнокаменная болезнь диагностируется у детей старших возрастных групп или у подростков. Она диагностируется приблизительно у 50% больных с неудаленной селезенкой. К наиболее тяжелым осложнениям у детей относятся апластические кризы, связанные с парвовирусной инфекцией.

Данные лабораторных исследований. К признакам гемолити-

ческого заболевания относятся ретикулоцитоз, анемия и гипербилирубинемия. Уровень гемоглобина обычно составляет 60—100 г/л, число ретикулоцитов — 5—20% (в среднем 10%). Типичный сфероцит отличается от эритроцита меньшими размерами и отсутствием светлой центральной зоны (см. рис. 18-2, б). Эти морфологические признаки могут быть выражены крайне слабо, кроме того, лишь относительно малая часть клеток может характеризоваться сфероцитарностью. В костном мозге выявляют эритроцитную гиперплазию, однако для предшественников эритроцитов нетипичен сфероцитоз. Структурные аномалии гемоглобина отсутствуют.

Основной дефект эритроцитов может быть продемонстрирован с помощью метода осмотической резистентности. В эритроциты, помещенные в гипотонический солевой раствор, проникают вода и натрий, что приводит к их набуханию. В норме эритроцит в форме двояковогнутого диска может увеличивать свой объем, с другой стороны, объем сферической клетки уже достиг своего максимума по отношению к площади ее поверхности. Небольшие количества воды, поступающие в сфероцит, приводят к его разрыву. У 10—20% больных наследственный сфероцитоз может быть выявлен лишь после инкубации крови при температуре 37° С в течение 24 ч до определения осмотической резистентности. Тест на выявление аутогемолиза также может оказаться полезным при диагностике врожденной микросфероцитарной анемии. При инкубации крови здорового человека в стерильных условиях при температуре 37° С в течение 48 ч в ней гемолизируется менее 5% эритроцитов. Аутогемолиз у больного наследственным сфероцитозом более значителен (15—45%). Его можно скорректировать перед началом инкубации, добавляя в кровь небольшие количества глюкозы.

Дифференциальный диагноз. Наследственный сфероцитоз следует дифференцировать от других врожденных гемолитических состояний. Данные семейного анамнеза, результаты исследования мазков крови и тесты на осмотическую резистентность, а также аутогемолиз отличаются наибольшей диагностической ценностью. Сферическую форму эритроциты приобретают при аутоиммунных гемолитических анемиях; при этом она более выражена, нежели при наследственном сфероцитозе, а проба Кумбса, как правило, положительная. У новорожденных при групповой несовместимости крови с кровью матери может быть затруднено дифференцирование наследственного сфероцитоза от гемолитической болезни новорожденных, связанной с несовместимостью по системе АВ0. Для окончательной постановки диагноза может потребоваться некоторый период для наблюдения. Сферическую форму эритроциты могут приобретать при их термическом повреждении, что бывает у больных с обширными ожогами.

Лечение. Спленэктомия неизменно сопровождается клиническим эффектом. По возможности операцию следует отложить до

достижения ребенком возраста 5—6 лет. Анемия, протекающая столь тяжело, что сопровождается замедлением роста и развития ребенка, и частые апластические кризы служат показаниями к проведению операции в более раннем возрасте; для обоснования показаний к спленэктомии у ребенка раннего возраста необходим достаточно длительный период наблюдения. Спленэктомия предупреждает желчнокаменную болезнь и апластические кризы. У взрослых с наследственной микросфероцитарной анемией, не подвергшихся спленэктомии, могут развиваться гемохроматоз и печеночная недостаточность. После спленэктомии быстро исчезают желтуха и ретикулоцитоз и нормализуется уровень гемоглобина. При этом сфероцитоз и отклонение от нормы результатов теста на осмотическую резистентность становятся более выраженными. В ближайшем послеоперационном периоде может отмечаться тромбоцитоз, однако лечение антикоагулянтами обычно не показано. Сепсис не часто осложняет спленэктомию у детей старшей возрастной группы, однако инфицированный или лихорадящий ребенок должен находиться под тщательным наблюдением; его необходимо лечить с учетом возможности развития угрожающей жизни инфекции. Перед операцией спленэктомии ребенку целесообразно ввести поливалентную пневмококковую вакцину. В послеоперационном периоде многие специалисты рекомендуют провести профилактическое лечение пенициллином.

Наследственный эллиптоцитоз

Овальные или эллиптической формы эритроциты (рис. 18-3) встречаются при доброкачественном, доминантно наследуемом состоянии в качестве морфологической находки приблизительно у одного из 2000 обследуемых. Эллиптоциты могут обнаруживаться и при талассемии и железодефицитной анемии, однако в меньшем числе, чем при наследственном эллиптоцитозе. Гемолитическая анемия менее выражена или отсутствует, однако у 10% больных выявляется клинически значимая гемолитическая анемия.

Этиология. Причина заболевания не выяснена. При обследовании членов семьи больного ребенка обычно у одного из родителей выявляют эллиптоцитоз, не сопровождающийся гемолитическим синдромом, другой родитель обычно здоров. В небольшом числе случаев это результат гомозиготного наследования. У некоторых лиц ген эллиптоцитоза сцеплен с локусом Rh. Биохимические изменения в эритроцитах не обнаружены; высказано предположение о первичной аномалии мембраны с вовлечением в процесс ее спектринов. Недавно полученные результаты исследований свидетельствуют о взаимосвязи гемолитического эллиптоцитоза и пиропойкилоцитоза.

Клинические проявления. Гемолитический эллиптоцитоз может вызвать желтуху в неонатальном периоде, даже если морфологические признаки его еще отсутствуют; в крови у новорожденного

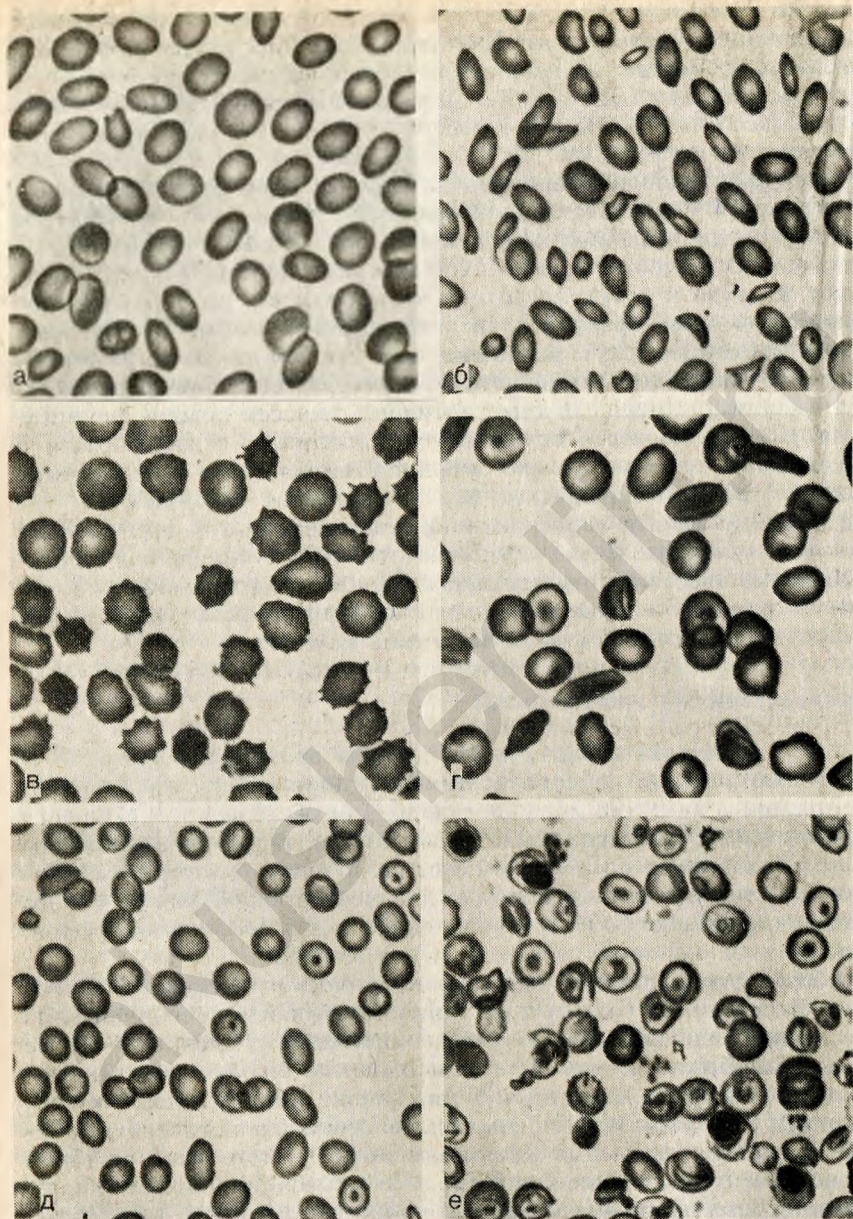


Рис. 18-3. Морфологические аномалии эритроцитов.

а — эритроциты при носительстве признака талассемии; б — клетки при большой талассемии; в — акантоциты при абетапопротеинемии; г — клетки при серповидно-клеточной анемии; д — эллиптоциты при наследственном эллиптоцитозе; е — разнообразные формы эллиптоцитов при гемолитическом эллиптоцитозе.

присутствуют причудливой формы пойкило- и пикноциты. Признаки хронического гемолитического процесса проявляются в более позднем возрасте анемией, желтухой, спленомегалией и изменениями в костной системе. Дети старших возрастных групп могут страдать желчнокаменной болезнью, иногда отмечаются апластические кризы.

Данные лабораторных исследований. К наиболее важным диагностическим признакам относятся изменения морфологии эритроцитов (см. рис. 18-3, в). Большое место занимают эллипсоидные клетки, однако при явном гемолитическом процессе присутствуют многочисленные причудливой формы пойкило-, микро- и сфероциты. Число ретикулоцитов увеличено. В костном мозге выявляют эритроидную гиперплазию, однако предшественники эритроцитов не имеют эллиптоидной формы. Структура гемоглобина не изменена. Гены аномальных гемоглобинов, талассемии или дефицита Г-6-ФД не взаимодействуют с геном эллиптоцитоза, в связи с чем одновременное их присутствие не утяжеляет течения заболевания.

Лечение. После спленэктомии уменьшается гемолитический компонент в картине заболевания, хотя гемолиз до некоторой степени сохраняется. Вопрос об операции следует решать только при выраженном хроническом гемолитическом процессе. Она не способствует коррекции морфологических изменений в эритроцитах, которые у оперированного больного могут быть более выражены.

Другие структурные дефекты

Параксизмальная ночная гемоглобинурия. Патология относится к редкой форме хронической анемии, сопровождающейся выраженным внутрисосудистым гемолизом. Для нее характерны усиление гемолитического процесса во время сна, ночная и утренняя гемоглобинурия. Это не врожденное состояние, причиной его служит малоизученный внутренний дефект мембраны эритроцитов, обуславливающий подверженность их гемолизу при воздействии комплемента сыворотки. Помимо хронического гемолитического процесса, у больного отмечают тромбоцито- и/или лейкопению. Из заслуживающих внимание осложнений следует отметить гнойные инфекции, тромбоз и тромбоэмболию. Больные предъявляют жалобы на боли в животе, спине и головные боли. Поскольку состояние встречается у больных, перенесших апластическую анемию, было высказано предположение, что фактор, вызвавший ее, может предрасполагать к пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Диагноз основан на положительных результатах теста Хэма или тромбоиновых тестов. Проба на лизис сахарозы также может оказаться полезной. Может заметно снижаться активность ацетилхолинэстеразы в эритроцитах. Спленэктомия не показана. При тромбозе положительный эффект может быть получен после дли-

тельного лечения антикоагулянтами. В связи с тем что у больных происходит постоянная потеря железа и гемоглобина с мочой, может появиться необходимость в лечении препаратами железа. Иногда лечебного эффекта достигают при пересадке костного мозга.

Наследственный стоматоцитоз. При этом редко встречающемся морфологическом дефекте происходит набухание эритроцитов, приобретающих бокаловидную форму; в окрашенном мазке крови в эритроцитах вместо обычной светлой центральной зоны выявляют ротоподобную щелевую зону. Может присоединиться гемолитическая анемия. Кроме того, мембрана эритроцитов становится проницаемой для катионов. Спленэктомия обычно неэффективна, однако может быть показана больным с тяжело протекающим гемолитическим процессом. Приобретенный стоматоцитоз может сопровождать целый ряд заболеваний, особенно печени.

Акантоцитоз. Этот редкий дефект метаболизма липидов характеризуется нарушениями всасывания, изменениями нервно-мышечного аппарата и пигментным ретинитом. В эритроцитах измененной формы появляются острые выросты (см. рис. 18-3, в), однако выраженная гемолитическая анемия обычно отсутствует. Столь выраженные морфологические изменения, по-видимому, связаны с пониженным уровнем холестерина и бета-липопротеинов в сыворотке.

Пиропойкилоцитоз. Этот вид анемии наследуется по рецессивному типу, по своей природе относится к гемолитической и характеризуется причудливой формой фрагментированных и пойкилоцитарных эритроцитов и сфероцитов. Изменяется осмотическая резистентность эритроцитов, снижается их термостабильность. У некоторых больных пиропойкилоцитоз сочетается с эллиптоцитозом. Спленэктомия может оказаться эффективной, однако после операции морфологические изменения становятся более выраженными.

Ферментные дефекты эритроцитов

Разработка методов количественной оценки ферментов эритроцитов позволила выделить целый ряд специфических заболеваний, объединенных под названием врожденных несфероцитарных гемолитических анемий, поскольку при них отсутствует сфероцитоз и не изменяется осмотическая резистентность эритроцитов. Аномалии ферментов могут распространяться на основные пути катаболизма глюкозы, анаэробный путь Эмбдена — Мейерхофа, или окислительный пентозофосфатный шунт. Изменения Г-6-ФД встречаются более чем у 100 млн жителей всех стран; число больных с недостаточностью пируваткиназы, по-видимому, достигает нескольких тысяч; всеми остальными типами ферментных дефектов эритроцитов, вероятно, страдают не более ста человек.

К биохимическим критериям, на основании которых диагностируют эти заболевания, следует отнести заметное снижение активности ферментов в эритроцитах, выявляемое с помощью специальных методов исследования. Кроме того, необходимо повышение уровня медиаторов гликолиза, что предшествует ферментному блоку. Характерно также снижение уровня веществ, образование которых зависит от активности соответствующего фермента. В настоящее время широкодоступны методы исследования большинства важных ферментов (например, Г-6-ФДЗа, пируваткиназа); некоторые исследовательские лаборатории обладают возможностями количественно оценивать все гликолитические ферменты и их медиаторы.

Дефицит пируваткиназы

Врожденная гемолитическая анемия встречается у лиц, гомозиготных по аутосомно-рецессивному гену, обуславливающему значительное снижение уровня пируваткиназы в эритроцитах или образование аномального фермента со сниженной активностью. При этом снижаются способность эритроцита к генерации АТФ и уровни АТФ, пирувата и NAD. Количество 2,3-ДФГ увеличивается. В результате снижения уровня АТФ начинается более интенсивный выход калия из эритроцитов, в связи с чем продолжительность их жизни значительно сокращается.

Клинические проявления и данные лабораторных исследований. Клинические проявления варьируют от тяжело протекающего врожденного гемолитического процесса до легко протекающей, полностью компенсированной анемии, впервые выявляемой у взрослого. Желтуха и анемия могут быть уже в неонатальном периоде. Есть сообщения о случаях ядерной желтухи. Выраженность гемолитического компонента в позднем периоде заболевания варьирует у разных больных, однако бледность кожных покровов, желтуха и спленомегалия обычно определяются у всех. Тяжелая форма заболевания относительно часто встречается у лиц, проживающих на Среднем Западе США.

Макроцитоз и полихроматофилия в периферической крови отражают увеличение числа ретикулоцитов. Сфероцитарные формы встречаются редко, однако обычно присутствуют малочисленные шиповидные пикноциты. Осмотическая резистентность неинкубированных эритроцитов не изменяется. Аутогемолиз умеренно выражен или значителен, однако добавление глюкозы отнюдь не всегда приводит к коррекции изменений, что бывает при наследственном сфероцитозе.

Диагноз устанавливают на основании результатов спектрофотометрических методов исследования, позволяющих выявить заметное снижение активности пируваткиназы эритроцитов. Активность других ферментов не изменяется или повышена.

Структурные аномалии гемоглобина отсутствуют. Активность пируваткиназы лейкоцитов находится в пределах нормы, в связи с чем их следует удалять из крови при исследовании ее на активность этого фермента. У гетерозиготных носителей заболевания активность фермента снижена умеренно.

Лечение. Для коррекции у новорожденного гипербилирубинемии может появиться необходимость в обменном переливании крови. При тяжело протекающей анемии или апластических кризах показаны трансфузии эритроцитарной массы. При длительном ее течении или необходимости частых гемотрансфузий по достижении больным возраста 5—6 лет следует произвести операцию脾切除术. Несмотря на то что она не сопровождается полным излечением больного, в послеоперационный период уровень гемоглобина повышается. После脾切除术 увеличивается число ретикулоцитов (30—60%). Иногда может развиваться генерализованный пневмококковый сепсис, приводящий к смерти.

Дефицит других гликолитических ферментов

Врожденные несфероцитарные анемии могут быть обусловлены недостаточностью гексокиназы, глюкофосфатизомеразы, фосфофруктокиназы, глицеральдегидтрифосфатдегидрогеназы, триозофосфатизомеразы и 2,3-дифосфоглицераткиназы и мутазы; эти дефекты наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Известен случай, когда у мальчика с отставанием умственного развития недостаточность фосфоглицераткиназы была связана с дефектом, наследуемым по X-сцепленному типу. У детей с гомозиготной формой недостаточности триозофосфатизомеразы, выживших в течение первых месяцев, прогрессируют дисфункция нервной системы, отставание умственного развития и аномалии сердца.

При этих состояниях отсутствуют выраженные морфологические изменения в эритроцитах, если не считать полихромазию и макроцитоз. Осмотическая резистентность не подвергшихся инкубации эритроцитов находится в пределах нормы. Эффективность脾切除术 варьибельна. Она показана при тяжело протекающем гемолитическом процессе.

Кроме указанных гликолитических энзимопатий, иногда встречаются больные с гемолитической анемией, связанной с пиридин-5-нуклеотидазой или АТФазой, а также с наследуемой недостаточностью других эритроцитарных ферментов (лактатгидрогеназа, метгемоглобинредуктаза, каталаза и др.), сопровождающейся гемолизом.

Дефицит ферментов и других соединений, участвующих в пентозофосфатном цикле

Наиболее важная функция пентозного цикла, в котором перерабатывается около 10% глюкозы, поступающей в эритроцит, состоит в обеспечении NADPH или восстановленного трифосфоли-

ридиннуклеотида (TPNH) для превращения окисленной формы глутатиона в восстановленную. Этот процесс имеет наибольшее значение для физиологической дезактивации соединений окислителей, таких как перекись водорода, накапливающихся в эритроците. При снижении уровня глутатиона или любых других соединений или ферментов, необходимых для поддержания его в восстановленной форме, гемоглобин может денатурироваться и преципитироваться и находится в эритроците в виде включений, называемых тельцами Гейнца. В этом случае эритроцит быстро удаляется из системы кровообращения; острый гемолитический процесс может быть результатом повреждения мембраны эритроцита преципитированным гемоглобином и разрушающего воздействия селезенки.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Недостаточность Г-6-ФД, представляющая собой наиболее важное заболевание в этой группе, приводит к развитию двух клинических синдромов: эпизодической гемолитической анемии, индуцированной инфекциями или некоторыми лекарственными препаратами, и спонтанной хронической несфероцитарной гемолитической анемии. Недостаточность обусловлена наследованием одного из многочисленных аномальных аллелей гена, ответственного за синтез молекулы Г-6-ФД. Функционально полноценный фермент, встречающийся у большинства лиц в популяции, обозначают Г-6-ФД В⁺. У лиц негроидной расы, проживающих на территории США, часто выявляют нормальный ее вариант, обозначаемый Г-6-ФД А⁺. Известно около 100 вариантов фермента, ответственных за широкий спектр болезней крови.

Лекарственная гемолитическая анемия при дефиците Г-6-ФД (чувствительность к примахину)

Синтез Г-6-ФД в эритроците детерминируется генами, расположенными на X-хромосоме. Следовательно, заболевания, связанные с дефектом этого фермента, чаще встречаются у лиц мужского пола. Почти у 13% мужчин и 2% женщин негроидной расы, проживающих в США, выявляют мутантный фермент (Г-6-ФД А⁻), что выражается в недостаточности активности Г-6-ФД эритроцита. У жителей Италии и других стран средиземноморского бассейна, Ближнего Востока, Африки и Азии также высока частота варианта Г-6-ФД В⁻, названного средиземноморским, активность которого колеблется в пределах 5—40%. Активность Г-6-ФД у гомозиготной женщины или гетерозиготного мужчины составляет менее 5% от нормы. У гетерозиготных женщин активность его средняя, а в качестве примера произвольной инактивации X-хромосомы (гипотеза Лиона) можно привести две популяции эритроцитов: неизменные и отличающиеся недостаточностью активности Г-6-ФД.

Тем не менее у гетерозиготных женщин, получающих окисляющие лекарственные средства, клинические признаки гемолиза отсутствуют.

Выраженность дефекта значительно варьирует у представительниц разных этнических групп: он менее выражен у лиц негроидной расы по сравнению с европеоидной. У первых недостаточность фермента связана с его вариантом, обладающим отличительными электрофоретическими свойствами (Г-6-ФД А⁻) и 5—15% активности по сравнению с нормой. Кроме того, он нестабилен в условиях *in vivo*, а в стареющих эритроцитах, находящихся в кровеносном русле, активность его снижается. У лиц европеоидной расы встречается вариант, обозначаемый Г-6-ФД В⁻ (средиземноморский). Активность эритроцитов, содержащих этот фермент, крайне низка (частота менее 1% от нормы). Третий распространенный мутантный фермент со значительно сниженной активностью (Г-6-ФД Canton) встречается примерно у 5% жителей Китая. Лекарственный гемолиз был связан с рядом других редких вариантов фермента. Основной дефект, по-видимому, заключается в продукции нестабильного фермента, который быстрее по сравнению с нормальным переходит в неактивную форму.

При обычной форме недостаточности Г-6-ФД признаки гемолиза появляются лишь через 48—96 ч после приема больным лекарственного вещества, обладающего окислительными свойствами. К таким препаратам относятся антипиретики, сульфаниламиды, противомаларийные средства и нафтахинолоны. Бобы сорта Fava, относящиеся к распространенным пищевым продуктам в странах Средиземноморья, в этом отношении особенно сильно действуют, вызывая острый и тяжело протекающий гемолитический синдром, вызываемый фавизмом. Выраженность гемолиза варьирует в зависимости от принятого препарата, его количества и степени недостаточности фермента. В тяжелых случаях появляются гемоглинурия и желтуха, а уровень гемоглобина снижается до 60—70%. Смерть может наступить в результате выраженного гемолиза. Однако, как правило, даже при продолжающемся приеме лекарственного средства наступает выздоровление, сопровождающееся признаками компенсации гемолитического процесса. При гемолизе может развиться инфекция. Он представляет собой важную причину развития гипербилирубинемии и ядерной желтухи у новорожденных (в Греции и Китае) с средиземноморским (Г-6-ФД В⁻) и Canton типами фермента. Гемолиз может быть выражен даже в том случае, если не удастся установить его связи с приемом лекарственного средства. При Г-6-ФД А⁻ гемолитический процесс, развивающийся после приема медикаментозного средства, обычно носит преходящий характер и протекает легко в связи с тем, что активность ферментов в юных эритроцитах, поступающих в кровеносное русло, почти не изменена и они резистентны к гемолизу. Спонтанный гемолиз происходит лишь у преждевременно рожден-

ных детей негроидной расы и дефицитом Г-6-ФД. Сульфаниламиды или нафталаны, принимаемые беременной, могут проникать в организм плода с недостаточностью Г-6-ФД, в связи с чем у ребенка могут развиваться гемолитическая анемия и желтуха.

Данные лабораторного исследования. Острое тяжело протекающее заболевание сопровождается гемоглобинемией (уровень гемоглобина снижается до 20—100 г/л) и гемоглобинурией. В неокрашенных мазках крови или препаратах, приготовленных суправитально, в эритроцитах можно видеть многочисленные округлые включения (тельца Гейнца), которые не выявляются при окрашивании мазков крови по Райту. Поскольку клетки с этими включениями быстро удаляются из кровеносного русла, их обычно не удается обнаружить через 3—4 дня после начала заболевания. О процессе выздоровления свидетельствуют ретикулоцитоз и повышение уровня гемоглобина.

Диагноз. Диагностика основывается на прямом или косвенном выявлении сниженной активности Г-6-ФД в эритроцитах. Прямое измерение позволяет определить 10% его активности или менее по сравнению с нормой. Снижение активности фермента более выражено у лиц европеоидной и азиатской, нежели негроидной, популяции. Разработаны вполне приемлемые скрининг-тесты, основанные на обесцвечивании метиленового синего и восстановлении метгемоглобина. Непосредственно после эпизода гемолиза в крови доминируют ретикулоциты и юные эритроциты. Ферментативная активность их значительно превышает таковую стареющих клеток; таким образом, скринирующее обследование следует отложить на несколько недель для того, чтобы удалось выявить снижение активности фермента, что имеет диагностическое значение. Заболевание может быть заподозрено при активности Г-6-ФД, находящейся на нижней границе нормы, на фоне большого количества ретикулоцитов. Кроме того, варианты Г-6-ФД могут быть обнаружены при электрофоретическом анализе крови.

Лечение. К наиболее важным терапевтическим мероприятиям относится предупреждение гемолиза. В соответствующих условиях перед началом лечения лекарственными средствами, обладающими окислительными свойствами, мужчин, принадлежащих к этническим группам, в которых повышена частота недостаточности Г-6-ФД (жители Греции, юга Италии, Филиппин, юга Китая, евреи-сефарды, лица негроидного происхождения и др.), необходимо обследовать на предмет выявления ферментного дефекта. При гемолизе поддерживающая терапия может включать в себя гемотрансфузии. Как правило, гемолиз разрешается спонтанно.

Другие виды гемолитических анемий, обусловленные дефицитом Г-6-ФД и других веществ

В редких случаях хронические гемолитические анемии связаны с выраженным дефицитом Г-6-ФД, обусловленным наследованием

вариантов фермента, отличающихся неполноценностью активности и стабильности. Иногда совершенно неожиданно у лиц с недостаточностью Г-6-ФД В⁻ (средиземноморский тип) обнаруживали хронический гемолиз. Этот вид анемии наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу. Часто заболевают мужчины, проживающие в странах Северной Европы. Анемия у них отличается стабильностью, и течение ее может утяжелиться после приема лекарственных средств, обладающих окислительными свойствами. Спленэктомия малоэффективна. Встречаются больные с легкой формой хронической несфероцитарной анемии, сопровождающейся генетически обусловленной недостаточностью глутатиона эритроцитов. Лекарственный гемолиз сочетался иногда с недостаточностью б-фосфоглюконатдегидрогеназы. У некоторых новорожденных гипербилирубинемия была связана с недостаточностью глутатионпероксидазы.

ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

Молекулярные и биохимические характеристики гемоглобинов достаточно изучены. Было выяснено, что гены, контролирующие их полипептидные цепи, локализуются на хромосомах 11 и 16. Были изолированы реальные генные участки и определена молекулярная последовательность структуры ДНК этих генов. Альфа- и бета-цепи состоят примерно из 150 аминокислот. Выяснена их точная последовательность в структуре полипептидных цепей. В настоящее время есть возможность выявить и точно локализовать в любом положении замену одной аминокислоты на другую, что лежит в основе образования аномальных гемоглобинов.

Клинически значимые синдромы, связанные с аномальными гемоглобинами, обусловлены заменой одной аминокислоты на другую в структуре альфа- или бета-цепей взрослого типа гемоглобина. Известны разные варианты гемоглобинов, лишь немногие из них относительно широко распространены у человека. Обычно они идентифицируются с помощью электрофореза.

Серповидно-клеточные гемоглинопатии

Серповидно-клеточные гемоглинопатии представляют собой превосходную модель молекулярных болезней, причем на уровне как структуры генов и механизмов их действия, так и конечного клинического синдрома. Основной дефект заключается в присутствии мутантного аутосомного гена, вызывающего замену валина на глутаминовую кислоту в положении б бета-полипептидной цепи ($\alpha_2\beta_2^{6\text{Вал}}$). Эта небольшая замена сопровождается глубокими физико-химическими процессами: дезоксигенация приводит к изменениям, способствующим откладыванию дезоксигенированных молекул серповидного гемоглобина в виде мононитей; послед-

ние в результате агрегации превращаются в кристаллы продолговатой формы, изменяя тем самым мембрану эритроцитов, что в конечном итоге приводит к формированию серповидных клеток.

В настоящее время серповидно-клеточную анемию возможно диагностировать уже у плода в возрасте 16—20 нед. С этой целью кровь, аспирированную из плаценты или полученную из вены плода, инкубируют с ^{14}C -лейцином и оценивают синтез полипептидных цепей ретикулоцитами. Если у плода имеются гены серповидно-клеточной анемии, синтезируются только альфа-, гамма- и бета-полипептидные цепи. С помощью методов с использованием рекомбинантной ДНК и ферментов, ограничивающих эндонуклеазу, было показано, что сегмент ДНК, несущий ген HbS, часто отличается от сегмента, несущего ген HbA; этот признак позволяет диагностировать серповидно-клеточную анемию при исследовании фибробластов амниотической жидкости. При биопсии трофобласта можно получить достаточное количество ткани, чтобы поставить диагноз у плода в возрасте 10—12 нед. Возможности пренатальной диагностики помогают в генетическом консультировании по поводу гемоглобинопатий.

Носительство гена серповидно-клеточной анемии

Ген серповидно-клеточной анемии у гетерозигот обычно не проявляется клинически. Около 8% лиц негроидной популяции в США являются носителями гена, в некоторых районах Африки они встречаются значительно чаще. Типичные случаи встречаются и в других этнических группах средиземноморского бассейна и в районах Среднего и Ближнего Востока. Считается, что ген серповидно-клеточной анемии обеспечивает определенную резистентность к малярии. В отдельных эритроцитах носителей гена содержится смесь гемоглобинов HbA и HbS. На долю HbS приходится 35—45%. При таком низком его уровне в физиологических условиях процесс «серпления» не наступает. В редких случаях тяжелая гипоксия, обусловленная шоком или гипооксигенацией (полет на большой высоте в разгерметизированном воздушном транспортном средстве), может привести к развитию феноменов, связанных с окклюзией сосудов. Кроме того, могут присоединиться спонтанная гематурия, обычно из левой почки, и умеренная гипостенурия; однако анемия, гемолиз и другие клинические признаки, как правило, не сопровождают неосложненное носительство гена серповидно-клеточной анемии. Вероятность его выявления и других состояний у лиц негроидной расы составляет 8%. Носительство не влияет на продолжительность жизни. В этом случае следует избегать ситуаций, которые могут сопровождаться гипоксией, другие изменения образа жизни не требуются.

Серповидно-клеточная анемия

Заболевание относится к тяжелой форме хронической гемолитической анемии у лиц, гомозиготных по серповидному гену. Его течение характеризуется болевыми приступами, связанными с окклюзией мельчайших кровеносных сосудов в результате спонтанного «серпления» эритроцитов. Традиционно эти приступы называют кризами. Различают несколько их вариантов, и, кроме того, само понятие «криз» не отражает специфики заболевания.

Клинические проявления. Признаки болезни обычно появляются к концу первого года жизни. Большое количество HbF в эритроцитах новорожденного препятствует выявлению небольших количеств нефетальных гемоглобинов. Для точной диагностики в ранние периоды жизни необходимо прибегать к помощи специальных методов исследования, например электрофореза на агаровом геле в кислой среде или хроматографии с использованием микроколонок. По мере снижения в постнатальном периоде уровня HbF повышается уровень HbS. Внутрисосудистое «серпление» и признаки гемолитического процесса определяются уже в возрасте 6—8 нед, однако клинические проявления отсутствуют до возраста 5—6 мес.

Болезненные вазоокклюзионные кризы, наиболее частый вариант заболевания, сопровождающиеся ишемией и инфарктами, могут быть спровоцированы инфекциями или появляются спонтанно в любом участке тела. Первым проявлением серповидно-клеточной анемии у ребенка раннего возраста может стать симметричный болезненный отек в области кистей и стоп (синдром кисть — стопа, или серповидно-клеточный дактилит). На рентгенограммах можно видеть деструкцию костной ткани, сопровождающуюся периостальной реакцией (рис. 18-4). У больных старшего возраста становятся болезненными и отечными крупные суставы и окружающие их ткани. Инфаркты органов брюшной полости могут сопровождаться болями, симулирующими острый живот. Серьезную опасность, хотя и не всегда приводящую к немедленному летальному исходу, представляют собой инсульты, связанные с окклюзией мозговых сосудов. При этом в качестве остаточных явлений могут сохраняться гемиплегии. Обширные инфаркты легочной ткани трудно отифференцировать от пневмонии. Вазоокклюзионные кризы не сопровождаются выраженными изменениями состава крови.

К другому типу кризов, наблюдаемых только у больных молодого возраста, относится так называемый секвестрационный. По непонятным причинам большие количества крови внезапно скапливаются в сосудах печени и селезенки. Последняя значительно увеличивается в размерах, быстро развиваются признаки циркуляторного коллапса. Если быстро начато поддерживающее лечение, заключающееся в гидратационных мероприятиях и гемо-

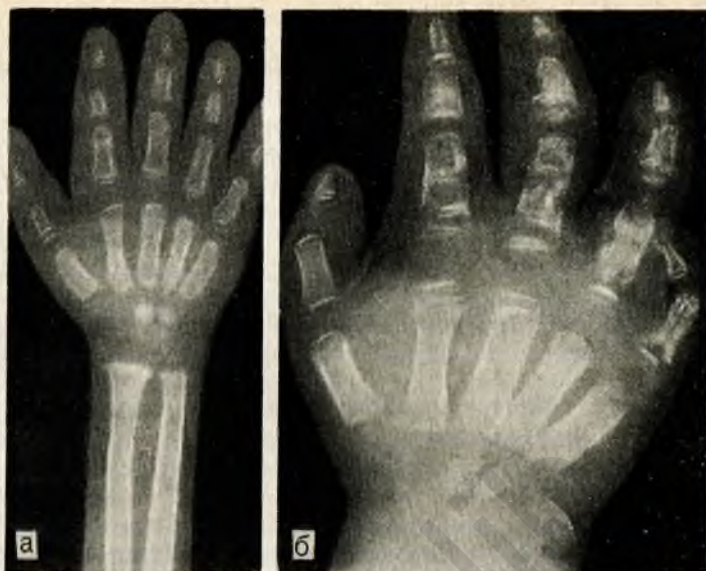


Рис. 18-4. Рентгенограмма костей руки ребенка с серповидно-клеточной анемией. Следует обратить внимание на отсутствие изменений в костях в начале заболевания (а) и ее деструкцию и изменения в тканях периоста через 2 нед (б).

трансфузиях, большая часть секвестрированной крови ремобилизуется. Подобные эпизоды часто становятся причиной смерти детей раннего возраста с серповидно-клеточной анемией и наступают у больных старших возрастных групп с переменным течением болезни, у которых спленомегалия сохраняется в более поздние периоды жизни.

К наиболее изученным типам относятся апластические кризы, о которых уже упоминалось.

Гипергемолитические кризы встречаются редко и в основном у лиц, гомозиготных по серповидно-клеточному гену с недостаточностью Г-6-ФД. Криз развивается после употребления лекарственных средств, обладающих окислительными свойствами. Он может быть спровоцирован инфекцией.

Гемолитическая анемия и хронические вазоокклюзионные нарушения, помимо острых кризов, проявляются разнообразной симптоматикой. Прогрессирующее снижение функции печени сопровождается развитием желтухи. Встречаются больные, у которых желчнокаменная болезнь была зарегистрирована уже в возрасте 3 лет. Инфаркты разных отделов центральной нервной системы, проявляющиеся инсультами, отмечаются у 5—10% детей, иногда с необратимыми последствиями, например с гемиплегией.

Диффузный фиброз клубочкового и канальцевого аппарата почек приводит к прогрессирующему снижению их функции; в отдельных случаях могут некротизироваться почечные сосочки и развиваться нефротический синдром.

Вначале селезенка значительно увеличена в размерах. Клинически увеличенная селезенка характеризуется заметным снижением фагоцитарной и ретикулоэндотелиальной функций, что приводит к функциональному гипоспленизму. В более поздние стадии болезни из-за повторных инфарктов селезенка уменьшается в размерах за счет фиброза, в связи с чем редко у больного в возрасте после 5—6 лет при пальпации обнаруживают увеличенную селезенку. Случаи тяжело протекающих процессов в легких (за счет инфарктов) встречаются как в сочетании с инфекцией, так и без таковой.

Больные с серповидно-клеточной анемией, а также перенесшие операцию спленэктомии, особенно в первые годы жизни, подвержены заболеванию пневмококковым менингитом и развитию септицемии. Почти у 30% детей с серповидно-клеточной анемией сепсис и менингит развиваются в первые 5 лет жизни; уровень смертности при этом достигает 25%. Повышенный риск инфекции обусловлен функциональной гипоспленией и недостаточностью в сыроворотке опсопинов, направленных против пневмококков. Кроме того, больные подвержены развитию остеомиелита, вызванного сальмонеллами.

В конце периода детства большинство больных, особенно мальчиков, отличаются отставанием физического и полового развития. У подростков и юношей на ногах часто развиваются незаживающие язвы.

Данные лабораторных исследований. Уровень гемоглобина составляет 50—90 г/л. В мазках, приготовленных из периферической крови, обычно видны серповидной формы эритроциты (см. рис. 18-3, г). Спонтанное «серпление» эритроцитов капиллярной крови почти всегда свидетельствует о классической, гомозиготной, серповидно-клеточной болезни; этот феномен не встречается у носителей признака и редко встречается при вариантах серповидно-клеточных состояний. В мазках крови можно видеть мишеневидные клетки и пойкилоциты. Число ретикулоцитов колеблется от 5 до 15%, кроме того, обычно обнаруживаются нормобласты и тельца Хауэлла — Жолли. Общее число лейкоцитов достигает $12—20 \cdot 10^9$ /л с преобладанием нейтрофилов. Отмечается тромбоцитоз, СОЭ снижается. Из других изменений следует отметить аномальные печеночные пробы, гипербилирубинемия и диффузную гипергаммаглобулинемию. В костном мозге выражена гиперплазия с преобладанием эритроидного ростка. На рентгенограммах выявляют расширенные костномозговые пространства и остеопороз.

Для диагностики решающее значение имеют результаты иссле-

дования эритроцитов и гемоглобина. К простым и быстро выполненным пробам на присутствие HbS относится препа­рация серповидной клетки, когда эритроциты подвергают дезоксигенации или же воздействию восстановителей, таких как метабисульфит натрия. При этом в процесс «серпления» вовлекается практически 100% эритроцитов как при серповидно-клеточном заболевании, так и у носителей признака, однако в первом случае оно происходит более интенсивно и выражено в большей степени. Почти в 100% случаев «серпление» происходит после гемотрансфузии или в раннем возрасте. Для выявления HbS в эритроцитах доступны экспресс-пробы на растворимость, основанные на том, что восстановленная форма этого гемоглобина представляет собой нерастворимое вещество, преципитаты которого вызывают помутнение растворов. Пробы на «серпление» и растворимость нельзя рассматривать как достоверные с точки зрения генетики, так как при их выполнении могут быть получены как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Окончательный вывод о принадлежности гемоглобина можно сделать с помощью электрофоретического исследования. У детей, вышедших из младенческого возраста, в эритроцитах при серповидно-клеточной анемии содержится приблизительно 90% HbS, 2—10% HbF и не изменено количество HbA₂, но отсутствует HbA. Каждый родитель больного ребенка обязательно является носителем либо серповидного признака, либо одного из серповидных вариантов, либо признака талассемии.

Дифференциальный диагноз. Серповидно-клеточная анемия может сопровождаться широким спектром клинических признаков и симптомов. Болезненность суставов в сочетании с шумами в сердце, обусловленными анемией, может вызвать подозрение на ревматизм или ревматоидный артрит. Иногда появляются трудности при дифференцировании серповидно-клеточной анемии с пневмонией, остеомиелитом и лейкозом. В связи с большой вариабельностью признаков и симптомов серповидно-клеточной анемии становится очевидной необходимость в проведении электрофоретических исследований, когда речь идет о больных негроидной расы.

Лечение. Требуют лечения лишь больные, находящиеся в остром периоде. Целесообразность назначения дополнительных доз витаминов или гематиновых средств не доказана, хотя в некоторых лечебных центрах принято назначать препараты фолиевой кислоты. Отсутствуют показания к лечению препаратами железа, за исключением больных с установленным железодефицитным состоянием. До сих пор не получены данные, свидетельствующие о безопасности и достоверной эффективности фармакологических методов лечения при болевых кризах, в том числе внутривенными инфузиями препаратов мочевины и приемом цианата. Для снятия чувства дискомфорта и болевого синдрома обычно с успехом могут

быть использованы анальгетики, такие как кодеин и препараты группы фенотиазинов. Следует избегать регулярного применения наркотиков в связи с возможностью развития привыкания к ним. С помощью внутривенной инфузионной терапии следует интенсивно корригировать состояние дегидратации и ацидоза. При присоединении бактериальных инфекций необходимо проводить лечение соответствующими противобактериальными средствами. При обычных болевых кризах отсутствуют показания для гемотрансфузий, однако при длительных и крайне выраженных болях они могут быть показаны так же, как при обширном вовлечении в процесс легких или центральной нервной системы, подготовке больного к общей анестезии или женщине в конце III триместра беременности. Для разведения эритроцитов больного эритроцитами здорового человека переливают эритроцитную массу. При уменьшении после этого числа эритроцитов, несущих HbS, до 40% симптомы, связанные с окклюзией сосудов, обычно ликвидируются. Частичное заменное переливание крови позволяет быстро снизить уровень клеток, подвергшихся «серпленiu». Гемотрансфузии играют решающую роль при лечении больных с секвестрационными и апластическими кризами. Спленэктомия обычно не показана, за исключением больных с повторными секвестрационными кризами или гиперспленизмом.

Другие виды гемоглинопатий

Гемоглибин С ($\alpha_2\beta_2^{6\text{лгс}}$). Этот тип гемоглибина встречается приблизительно у 2% американцев негроидной популяции. У гетерозигот (HbAC) отсутствуют проявления анемий или заболевания, однако в периферической крови увеличено число мишеневидных клеток. У гомозиготных лиц (HbCC заболевание) выявляют гемолитическую анемию средней тяжести с уровнем гемоглибина 80—110 г/л, ретикулоцитозом (5—10%) и спленомегалией. В периферической крови встречается большое число мишеневидных клеток и сфероцитов (см. рис. 18-2).

Гемоглибин D. Этот тип гемоглибина представлен несколькими вариантами аномальных гемоглибинов, электрофоретическая подвижность которых аналогична таковой HbS, однако обладающих отличными от последнего биохимическими и физическими свойствами. При синдромах этого вида гемоглинопатии процесс «серпления» не происходит. Гомозиготное состояние (HbDD) характеризуется умеренно протекающей гемолитической анемией в сочетании со спленомегалией.

Гемоглибин E ($\alpha_2\beta_2^{26\text{лгс}}$). Гемоглибин E преобладает в крови лиц, проживающих в Юго-Восточной Азии, особенно в Таиланде. Гомозиготное состояние по HbE проявляется умеренно протекающей гемолитической анемией, сопровождающейся появлением в крови большого числа мишеневидных клеток, микроцитозом и спленомегалией.

Гемоглобин SC. Если у человека присутствуют гены как для HbS, так и для HbC, у него развивается умеренно выраженная анемия в сочетании со спленомегалией. Могут наступать приступы окклюзии сосудов, однако они менее часты и протекают более умеренно, нежели при серповидно-клеточной анемии. Иногда в качестве осложнения может произойти асептический некроз головки бедренной кости или тяжелое повреждение сетчатки. В среднем уровень гемоглобина составляет 0,9—1 г/л. У больного в крови встречаются многочисленные мишеневидные клетки, однако эритроциты, подвергшиеся необратимому процессу «серпления», в периферической крови обычно не обнаруживаются. При электрофоретическом исследовании гемоглобина определяется примерно равное количество HbS и HbC и умеренно повышен уровень HbF. Заболевание обычно не влияет на рост, больной, как правило, достигает зрелого возраста. Потенциальную угрозу для жизни представляют апластические и секвестрационные кризы.

Нестабильные гемоглобины

В группе, представленной по меньшей мере 50 вариантами аномальных гемоглобинов, замена аминокислот в α - или β -цепях сопровождается молекулярной нестабильностью, ведущей к денатурации и преципитации гемоглобина. Преципитированный гемоглобин прикрепляется к мембране эритроцита, что обуславливает его разрушение. Подобные хронические гемолитические процессы характеризуются появлением в эритроцитах включений (тельца Гейнца), а также выделением мочи темно-коричневого цвета, содержащей дипирроловые соединения, особенно после спленэктомии. Эти анемии наследуются по аутосомно-доминантному типу. Обычно каждый вариант болезни носит название города, в котором он впервые был обнаружен.

При β -вариантах гемолиз обычно становится очевидным у ребенка через 3—6 мес после рождения. Тяжесть заболевания обычно варьирует от компенсированной, умеренно протекающей анемии до тяжелого гемолитического процесса. Для этих состояний характерно снижение среднего уровня гемоглобина в эритроците. Как правило, появляются желтуха и спленомегалия. Аномальный гемоглобин составляет 30—40% от его общего количества. С помощью метода электрофореза эти виды гемоглобинов обнаруживаются непостоянно, однако при нагревании гемолизата до 50°C в течение 1 ч аномальные гемоглобины преципитируются, в то время как обычный остается интактным. Присутствие нестабильных гемоглобинов может быть продемонстрировано, если добавить свежий гемолизат в 17% забуференный раствор изопропанола. При инкубации цельной крови в течение 48 ч перед суправитальным окрашиванием ее бриллиантовым голубым крезилом образуются тельца Гейнца, число которых значительно увеличи-

вается после спленэктомии. При некоторых вариантах (Hb Цюрих, Hb Торонто) выраженный гемолиз происходит после употребления сульфаниламидных препаратов. Спленэктомия, по-видимому, способствует улучшению состояния больных с умеренно протекающим заболеванием, однако при выраженном гемолизе эффект ее сомнителен.

Гемоглобины, обуславливающие цианоз (HbM)

Группу из пяти аномальных гемоглобинов называют гемоглобином MS. Эти гемоглобины связаны с доминантно наследуемой семейной формой цианоза, обусловленного метгемоглобинемией. Типичная для них замена аминокислот в стратегически важных участках рядом с прикреплением гемовых групп обуславливает внутреннее окисление железа гема до трехвалентной (феррической) формы. Заболевания, связанные с HbM, характеризуются цианозом и умеренной полицитемией. При вариантах HbM, связанных с заменой в β -цепях, таких как HbM Saskatoon, цианоз не появляется до возраста 4—6 мес, тогда как при α -вариантах, например при HbM Boston, он врожденный. Заболевание первоначально часто трактуют как врожденный цианотический порок сердца.

Метгемоглобинемии, обусловленные HbM, могут быть дифференцированы от других ее форм по характерным изменениям в спектре поглощения растворов гемоглобина и нормальной активности метгемоглобинредуктазы (диафоразы). С помощью метода электрофореза можно продемонстрировать и количественно оценить аномальные гемоглобины. При этих заболеваниях нет показаний к проведению лечения; метиленовый синий или аскорбиновая кислота неэффективны.

Гемоглобины с измененным сродством к кислороду

Известно более 20 видов аномальных гемоглобинов с заметно увеличенным сродством к кислороду, о чем свидетельствуют смещение кривой диссоциации кислорода влево и низкое значение P_{50} (12—18 мм рт. ст.). В результате повышенного сродства к гемоглобину меньшее количество кислорода высвобождается в ткани, что приводит к их гипоксии. Она обуславливает повышенную продукцию эритропоэтина и вторичную полицитемию. Большинство этих вариантов гемоглобина может быть выявлено с помощью электрофореза.

Описано шесть вариантов гемоглобина, характеризующихся заметным снижением сродства к кислороду. Они связаны с семейной формой хронического цианоза, или «псевдоанемией». Кривая диссоциации кислорода при этом смещена вправо, а P_{50} превышает 30 мм рт. ст.

ТАЛАССЕМИИ

Талассемии представляют собой гетерогенную группу наследственно обусловленных гипохромных анемий, тяжесть которых варьирует. У некоторых больных генетический дефект заключается в том, что в их клетках функционирует аномальная мРНК, тогда как у других больных происходит делеция генетического материала. И в том и в другом случае недостаточное количество мРНК приводит к снижению синтеза полипептидных цепей гемоглобина. Разнообразные типы талассемий с разнообразными клиническими и биохимическими проявлениями связаны с дефектом в любой из полипептидных цепей (α , β , γ , δ). В отличие от гемоглобинопатий при талассемиях отсутствуют какие бы то ни было нарушения в химической структуре того или иного вида гемоглобина, хотя может быть изменено количественное соотношение HbA_2 в HbF . При некоторых типах α -талассемий встречаются тетрамерные формы, такие как HbH (β -4) и Hb Bart's (γ -4) (см. далее). Кроме того, синтез полипептидных цепей может полностью отсутствовать, что наблюдают при β^0 типе β -талассемии, или характеризоваться частичной недостаточностью (β^+ тип).

Чаще всего встречающаяся форма талассемии выражается в снижении продукции β -цепей (β -талассемия). Этот ген распространен среди представителей этнических групп, проживающих в средиземноморском бассейне, особенно в Италии, Греции и на средиземноморских островах. Очаги высокого уровня заболеваемости встречаются в Индии и Юго-Восточной Азии. От 3 до 8% американцев итальянского или греческого происхождения и 0,5% американцев негроидной популяции являются носителями гена β -талассемии. Ее частота среди представителей большинства несредиземноморских народностей невелика, однако типичные случаи встречаются в разных этнических группах населения земного шара. Подобно серповидно-клеточному гену ген талассемии, по-видимому, сочетается с повышенной резистентностью к малярии, что может объяснять географический характер распространенности этого состояния. Большинство случаев с клинической точки зрения можно классифицировать как большую и малую талассемии, что в целом соответствует гомозиготному или гетерозиготному генотипу.

Малая талассемия (носительство признака β -талассемии)

Гетерозиготная форма β -талассемии сопровождается незначительной анемией. Уровень гемоглобина в среднем на 20—30 г/л ниже возрастной нормы. Эритроциты гипохромны, отличаются микроцитарностью, отмечаются пойкило- и овалоцитоз и часто грубые базофильные включения (см. рис. 18-3, а). Встречаются мишеневидные клетки, но в небольшом количестве; их не следует считать специфическим для талассемии признаком. Средний объем

эритроцитов составляет примерно 65 фл, средний уровень гемоглобина в эритроците также снижен (менее 26 пг). Может умеренно сокращаться продолжительность жизни эритроцитов, однако явные признаки гемолиза, как правило, отсутствуют. Уровень железа в сыворотке не изменен или повышен.

У носителей гена талассемии нередко ошибочно ставят диагноз железодефицитной анемии, по поводу чего их в течение длительного времени лечат препаратами железа. Более чем у 90% лиц, носителей гена, уровень HbA_2 повышен до 3,4—7,0%, что имеет диагностическое значение. Почти у половины из них несколько повышен (в пределах 2—6%) уровень HbF. В наибольшей части типичных во всех других отношениях случаев выявляют нормальный уровень HbA_2 и уровень Hb в пределах 5—15% (так называемый вариант β , δ -талассемии с высоким уровнем фетального гемоглобина). В редких случаях у ребенка, носителя гена талассемии, изменения крови отсутствуют («молчащий носитель»). Гемоглобин Lароге относится к молекулярному варианту, представляющему собой комбинацию β - и δ -цепей. У гетерозиготных носителей гемоглобина Lароге отмечаются клинические и гематологические признаки малой талассемии.

Помимо того что заболевание может быть ошибочно принято за железодефицитную анемию, важные соображения в отношении носительства гена талассемии возникают с генетической точки зрения. Если и мать, и отец являются носителями гена, при каждой беременности риск развития большой талассемии составляет 25%. Методики, позволяющие произвести забор крови плода, создают возможность ее пренатальной диагностики. С помощью прямой аспирации крови из вен плаценты при фетоскопии, выполняемой в 16—20 нед беременности, может быть получена небольшая проба крови плода. Ее инкубируют с лейцином ^{14}C , после чего можно количественно оценить синтез α -, β - и γ -цепей. У гомозиготных по β -талассемии плодов с помощью этого метода удается продемонстрировать заметное снижение синтеза β -цепей. В будущем выявление пораженных плодов сможет быть осуществлено при использовании ферментов, ограничивающих эндонуклеазу, для анализа ДНК фибробластов, полученных из амниотической жидкости. Биопсия трофобласта позволяет устанавливать диагноз у плода в возрасте 10—12 нед.

Большая талассемия (анемия Кули)

Симптомы гомозиготной β -талассемии в виде тяжело протекающей прогрессирующей гемолитической анемии обычно появляются в течение 2-го полугодия жизни. Для предупреждения выраженной слабости и сердечной недостаточности, обусловленных анемией, необходимо проводить больному регулярные гемотрансфузии. В противном случае продолжительность его жизни не

превышает нескольких лет. У нелеченых больных или у больных, которым гемотрансфузии проводились только в периоды обострения анемии и гемолиза и недостаточно часто, наступает гипертрофия эритропоэтической ткани, локализованной как в костном мозге, так и вне его. Кости истончаются, в результате чего могут происходить их переломы. Массивная экспансия костного мозга в костях лицевого и свода черепа (рис. 18-5, 18-6) придает лицу больного характерные черты. Гемосидероз и желтуха на фоне бледности кожи обуславливают ее зеленовато-коричневый оттенок. Селезенка и печень увеличиваются за счет экстрамедуллярного гемопоэза и гемосидероза. У больных старшего возраста селезенка может достичь столь больших размеров, что у них появляется чувство дискомфорта и развивается вторичный гиперспленизм. У детей старшего возраста задерживается рост; вследствие эндокринных нарушений у них редко наступает период половой зрелости. Часто в результате сидероза поджелудочной железы развивается сахарный диабет. К терминальному состоянию нередко приводят такие осложнения, как перикардит и застойная хроническая сердечная недостаточность, обусловленные сидерозом миокарда. Смерть больного, находящегося в зависимости от постоянных гемотрансфузий, обычно наступает в течение 2-го десятилетия жизни; лишь немногие из них доживают до 3-го десятилетия.

Данные лабораторных исследований. Изменения эритроцитов при большой талассемии крайне выражены. Помимо гипохромии и микроцитоза (см. рис. 18-3, б), в крови можно видеть многочисленные причудливой формы фрагментированные пойкилоциты и мишеневидные клетки. В ней свободно циркулирует большое число нормобластов, особенно после спленэктомии. После нее отмечается также внутриэритроцитарная преципитация, которую считают результатом избытка α -цепей. В типичных случаях до начала коррекции анемии с помощью гемотрансфузий уровень гемоглобина прогрессивно снижается и становится менее 50 г/л. Почти у 10 % больных гомозиготной формой талассемии уровень гемоглобина без гемотрансфузий поддерживается на цифрах 60—80 г/л (промежуточная талассемия). Уровень непрямого билирубина в сыворотке повышен. В ней повышаются также уровень железа и насыщающая способность. Уровень ЛДГ также очень высок, что отражает неэффективность эритропоэза. Характерной биохимической чертой могут служить большие количества фетального гемоглобина в эритроцитах. Уровень его превышает 70 % в течение первых лет жизни, однако по мере роста ребенка он начинает снижаться. Количественно оценить с большой степенью точности действительный уровень фетального гемоглобина невозможно из-за частых гемотрансфузий. Уровень HbA_2 обычно составляет примерно 3%, однако отношение HbA_2 и HbA значи-

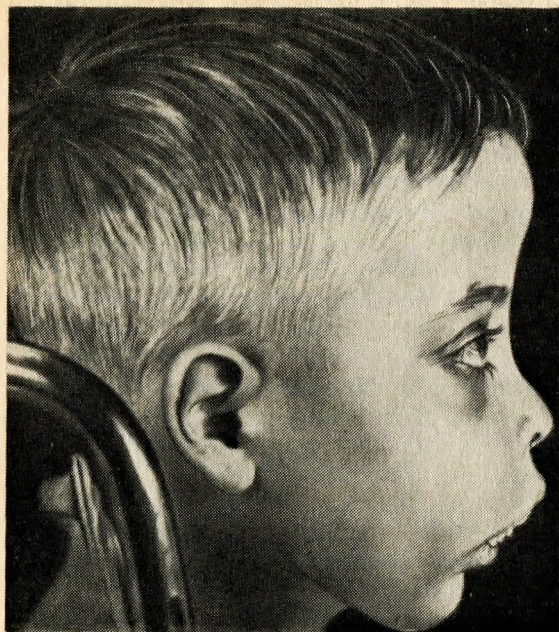


Рис. 18-5. Внешний вид больного большой талассемией (анемия Кули).

Следует обратить внимание на гиперплазию верхней челюсти и обусловленную ею патологию зубов; эти изменения можно предотвратить путем массивной трансфузионной терапии.

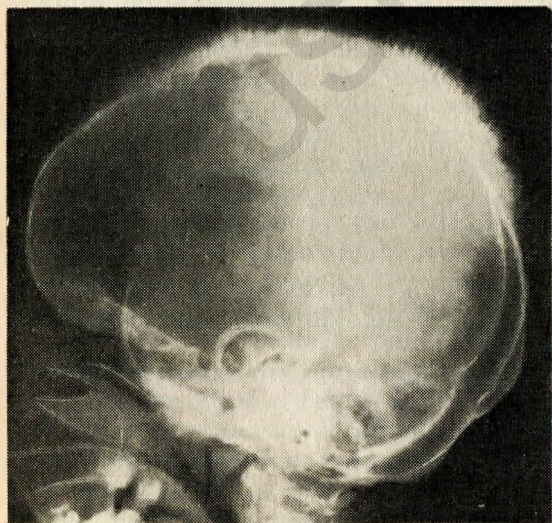


Рис. 18-6. Рентгенограмма костей черепа, на которой можно видеть увеличенную верхнюю челюсть и затемнение синусов.

Отмечается расширение диплоического пространства; выраженные вертикальные трабекулы придают поверхности черепа вид щетки.

тельно увеличивается. Дипирроловые соединения, особенно после спленэктомии, придают моче темно-коричневый цвет.

Лечение. Гемотрансфузии производят с целью поддержания гемоглобина на уровне выше 100 г/л. Подобная «гипертрансфузионная» тактика позволяет получить клинически выраженный эффект: большой способен вести нормальный образ жизни, у него предупреждается развитие прогрессирующей экспансии костного мозга, приводящей к появлению «косметических» проблем, связанных с изменениями костей лицевого черепа, минимизируются расширение камер сердца и проявления остеопороза. Обычно необходимо вводить эритроцитную массу в дозе 15 мл/кг каждые 4—5 нед. Рекомендуются еще более интенсивные трансфузионные программы («супертрансфузии») для поддержания гемоглобина на уровне 120 г/л и полного подавления процесса эритропоэза.

Подбор доноров следует осуществлять с особой тщательностью, чтобы максимально отдалить реакцию изоиммунизации и предупредить развитие посттрансфузионных реакций. Для этих целей желательно переливать свежую эритроцитную массу. Даже при соблюдении всех мер предосторожности у больного часты фебрильные реакции, связанные с гемотрансфузиями. Их частота может быть снижена при вливании эритроцитов, полученных из замороженной крови, или препаратов эритроцитов с малым количеством лейкоцитов. Этому способствует и введение перед гемотрансфузией салицилатов.

В результате длительной трансфузионной терапии развивается гемосидероз, поскольку с каждыми 250 мл крови в ткани поступает примерно 200 мг железа, которое не выводится из организма с помощью физиологических механизмов. Осложнения со стороны сердца, которые становятся обычно причиной смерти больных, по видимому, непосредственно связаны с сидерозом миокарда. Он может быть уменьшен при введении железосвязывающих препаратов. Наиболее обещающим из них представляется деферроксамин для парентерального введения. Однократные ежедневные внутримышечные его инъекции обычно не способствуют удалению из организма железа в количествах, эквивалентных поступающим в ткани во время гемотрансфузии. Эффективность деферроксамина можно заметно повысить, если его вводить во время сна в течение 8—12 ч в дозе 1,5—2,0 г подкожно с помощью портативной, действующей от батареек инфузионной помпы (5—6 ночей в течение недели). У большинства больных в возрасте старше 7 лет таким способом удается поддерживать «отрицательный» баланс железа. Подобные программы, к помощи которых прибегают постоянно, способствуют изменению неблагоприятного при этом заболевании прогноза.

Неограниченные гемотрансфузии позволяют предупредить массивную спленомегалию, связанную с развитием экстрамедуллярного эритропоэза. Из-за увеличения размеров селезенки и вторич-

ного гиперспленизма часто возникают показания к спленэктомии, которая, однако, не оказывает влияния на основной гематологический процесс. У некоторых больных после спленэктомии может развиваться тяжело протекающий сепсис. По этим причинам операцию следует проводить только при строгих показаниях и как можно в более позднем периоде жизни. Наиболее важным показанием к ней служит увеличивающаяся потребность в гемотрансфузии, что представляет собой элемент гиперспленизма. Потребность в переливании эритроцитной массы в объеме 180—200 мл/кг в течение года может свидетельствовать о гиперспленизме и быть аргументом в пользу спленэктомии. В некоторых авторитетных источниках высказываются доводы в пользу иммунизации больных с помощью пневмококковой полисахаридной вакцины и профилактического проведения пенициллинотерапии.

Другие синдромы талассемии

Промежуточная талассемия

Этот термин часто используют, когда речь идет о больных, у которых клинические проявления заболевания занимают промежуточное положение по отношению к таковым при большой и малой талассемии. У больного появляются желтуха и умеренная спленомегалия, а уровень гемоглобина составляет 70—80 г/л. Отсутствие выраженной анемии позволяет вести больного, не прибегая к помощи постоянных гемотрансфузий, однако трансфузионная терапия у них может способствовать предупреждению заметных косметических дефектов и других костных аномалий. Даже без регулярных гемотрансфузий в организме этих больных задерживаются большие количества железа, в связи с чем может развиваться гемоsiderоз. С целью предупреждения этих явлений им рекомендуется во время приема пищи пить чай, значительно снижающий всасывание железа. Часто появляются показания к спленэктомии.

Больные образуют гетерогенную группу: некоторые из них явно страдают гомозиготными формами заболевания, другие представляют собой гетерозиготных носителей его гена в сочетании с генами других вариантов талассемии, таких как β , δ или Лепор.

Гемоглобин S β -талассемия

Комбинация гена талассемии с геном, ответственным за аномальные β -цепи гемоглобина, обуславливает более тяжелое заболевание, чем каждый из этих признаков в отдельности. HbS β -талассемия представляет собой умеренно выраженную гемолитическую анемию, сопровождающуюся незначительными или умеренными признаками, обусловленными окклюзией сосудов и выражен-

ной спленомегалией. В присутствии гена β^+ талассемии при электрофоретическом исследовании гемоглобина выявляют преобладание гемоглобина S (60—80%), остальная часть гемоглобина представлена HbF и HbA. В некоторых случаях, когда присутствует ген β^0 талассемии, HbA вообще не определяется и электрофоретическая картина напоминает картину серповидно-клеточной анемии. Однако при последней эритроциты отличаются нормохромностью, тогда как при HbS-талассемии отмечаются их микроцитоз и средний объем менее 75 фл. Кроме того, при обследовании семьи больного обычно удается выявить, что один из его родителей является носителем гена талассемии, а другой — гена серповидно-клеточной анемии.

Гемоглобин C β - и D β -талассемия

Гемоглобин C β - и D β -талассемии проявляется незначительной гемолитической анемией и выраженной спленомегалией. При электрофоретическом исследовании гемоглобина обнаруживается, что аномальные гемоглобины (C или D) составляют более 60% от общего его количества.

Гемоглобин E β -талассемия

Как HbE-, так и β -талассемия широко распространены среди жителей Юго-Восточной Азии. Эмиграция населения из этого региона в США привела к повышению в этой стране уровня заболеваемости HbE β -талассемией. По клинике она напоминает большую талассемию, при ней выявляются только гемоглобины E и F.

Альфа-талассемия

Группа заболеваний, особенно распространенная на юго-востоке Азии и в Китае, представляет собой результат генетических делеций с генетически обусловленной блокадой синтеза α -цепей (α -талассемия). Понимание механизмов, лежащих в основе синдромов, достаточно затруднено в связи с тем, что генетические основы их весьма сложны. Различают четыре вида генов, регулирующих синтез α -цепей. У представителей желтой расы удается выделить четыре варианта синдромов: бессимптомное носительство, носительство гена, болезнь HbH и водянку плода. Считают, что эти синдромы соответствуют увеличению числа генов α -талассемии с 1 до 4. При первых двух состояниях отсутствуют специфические изменения в соотношениях малых фракций гемоглобина A₂ или F. С помощью специальных методов удается обнаружить следовые количества гемоглобиновых тетрамеров, не содержащих α -цепей. К таким гемоглобинам относятся HbH (β_4) и Barts (γ_4). В период новорожденности 3—6% гемоглобина представлено

Hb Barts. У ребенка в возрасте после 6 мес его не обнаруживают, за исключением отдельных случаев, когда могут быть выявлены его следы. Наиболее тяжелая форма заболевания связана с делецией четырех генов α -талассемии, при которой появляется клиника водянки плода. В подобных случаях преобладает Hb Barts (γ_4). Этот гемоглобин характеризуется аномальными свойствами диссоциации кислорода, в результате чего он недоступен для тканей в физиологических условиях.

Альфа-талассемия играет роль в возникновении HbH-синдромов. Умеренно выраженная анемия при них сходна с анемией Кули, однако характеризуется нестабильностью гемоглобинов (HbH, или β_4). Лица негроидной расы заболевают редко, а тот факт, что синдром водянки плода у них вообще не был описан, свидетельствует о том, что генетические основы α -талассемии у представителей этой этнической группы отличны от таковых у жителей средиземноморского бассейна и лиц азиатского происхождения. Сочетание α -талассемии с присутствием генов, обуславливающих аномалии β -цепей гемоглобина (β -талассемия), не сопровождается утяжелением гематологического процесса по сравнению с тем, что наблюдают при изолированном существовании этих признаков.

Наследуемый высокий уровень фетального гемоглобина

Это интересное состояние характеризуется высоким уровнем нормального фетального гемоглобина без каких бы то ни было других аномалий. Считается, что оно обусловлено генетической делецией, в результате которой у ребенка после рождения нарушается процесс перевода синтеза γ -цепей на синтез β -цепей. Чаще всего это состояние встречается у лиц негроидной расы, жителей Италии и Греции. У гетерозиготных лиц уровень HbF составляет 15—30%. У лиц негроидной расы по сравнению с жителями средиземноморского бассейна более высока пропорция HbF. При этом фетальный гемоглобин равномерно распределяется среди популяций эритроцитов в отличие от талассемий, при которых его уровень варьирует в разных клетках. Описаны случаи гомозиготных состояний по гену, ответственному за высокий уровень фетального гемоглобина. У больных этой группы гемоглобин полностью представлен HbF, однако клинически значимая анемия или какие-либо гематологические проявления не обнаруживаются. При одновременном присутствии гена, ответственного за высокий уровень фетального гемоглобина, и гена серповидно-клеточной анемии гематологические проявления весьма умеренны. Как и при серповидно-клеточной анемии, при электрофорезе выявляют только гемоглобины S и F. Равномерно распределенные среди популяции эритроцитов большие количества HbF препятствуют процессу «серпления».

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ АНОМАЛИЯМИ ЭРИТРОЦИТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ

Целый ряд факторов может вызывать преждевременное разрушение эритроцитов. Из наиболее изученных агентов следует отметить антитела, с которыми связаны иммунные гемолитические анемии. Направленные против специфических внутренних антигенов, они воздействуют на эритроцит таким образом, что его жизнедеятельность уже не может быть обеспечена, в связи с чем он быстро разрушается в ретикулоэндотелиальных тканях селезенки и печени. К типичным признакам этой группы заболеваний относится положительная проба Кумбса, с помощью которой на поверхности эритроцита выявляют скопления иммуноглобулинов или компонентов комплемента. Наиболее важным гемолитическим процессом иммунного происхождения у детей является гемолитическая болезнь новорожденных, вызываемая трансплацентарным переносом материнских антител, активных против эритроцитов плода.

Аутоиммунные гемолитические анемии, связанные с тепловыми антителами

При аутоиммунных гемолитических анемиях в организме больного вырабатываются аномальные антитела, направленные против собственных эритроцитов больного. Патогенетический механизм этих нарушений остается невыясненным. Согласно одной из теорий, основной причиной становится автономная пролиферация «запретного» клона, представленного иммунологически компетентными клетками, утратившими способность распознавать собственные антигены. Альтернативным объяснением служит предположение, согласно которому лекарственные препараты или инфекционные агенты тем или иным образом изменяют мембрану эритроцита, после чего он воспринимается организмом хозяина как инородный или антигенный.

Аутоиммунные гемолитические анемии, связанные с одним из проявлений основного патологического процесса, например с лимфомой, системной красной волчанкой или иммунодефицитным состоянием, рассматривают как вторичные, или симптоматические. У других больных не удается обнаружить их причин (идиопатические формы). В 20% случаев при иммунном гемолизе может быть выявлена роль лекарственных препаратов. Целый их ряд, например пенициллины и цефалоспорины, прикрепляется к мембране эритроцита, изменяя его антигенные свойства, что приводит к выработке антител, направленных против комплекса эритроцит — лекарственный препарат. Другие препараты, такие как фенацетин и хинидин, образуют иммунные комплексы, которые, прикрепляясь к

эритроциту, вызывают его разрушение. Альфа-метилдофа провоцирует аутоиммунный гемолитический процесс по невыясненным механизмам.

Клинические проявления. По клиническому течению аутоиммунные гемолитические анемии могут быть подразделены на две обширные группы. Первая из них представлена острыми транзиторными анемиями у детей раннего возраста, часто после инфекции дыхательных путей. Начинаются они, как правило, остро, сопровождаются слабостью, бледностью кожных покровов, желтухой, пирексией и гемоглобинурией. Селезенка обычно значительно увеличена. Какие-либо основные системные заболевания не типичны. Отличительной чертой служат неизменная эффективность кортикостероидов, низкий уровень смертности и полное выздоровление в течение 3 мес после начала заболевания.

Второй тип аутоиммунных гемолитических анемий характеризуется длительным, хроническим, течением. Явления гемолиза сохраняются на протяжении многих месяцев или даже лет. Часто происходят изменения других форменных элементов крови. Реакция на лечение кортикостероидами выражена в разной степени и непостоянна. Уровень смертности составляет 10%. Часто смерть наступает в связи с основным системным заболеванием.

Данные лабораторных исследований. У многих больных выявляют выраженную анемию с уровнем гемоглобина ниже 60 г/л. Значительны сфероцитоз и полихромазия. Более 50% циркулирующих эритроцитов представлено ретикулоцитами, кроме того, могут встречаться нормобласты. В некоторых случаях первоначально низкий уровень ретикулоцитов свидетельствует о такой остроте процесса, при которой костный мозг еще просто не успел отреагировать на него. Часто отмечается лейкоцитоз. Число тромбоцитов обычно не изменяется; иногда может сопутствовать иммунная тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса). Прогноз при синдроме Эванса неблагоприятный: заболевание часто приобретает хроническое течение.

У больных этой группы резко положительна прямая проба Кумбса, в сыворотке иногда определяются свободные антитела. Активность их проявляется при температуре 37°C («тепловые» антитела); они относятся к классу IgG. Для проявления активности этих антител не требуется присутствие комплемента, кроме того, *in vitro* они могут не вызывать реакции агглютинации. Сывороточные антитела и антитела, отмые с эритроцитов, реагируют с эритроцитами многих лиц, а не только самого больного. Несмотря на то что эти антитела часто рассматривали как неспецифические панагглютинины, результаты тщательно проведенных исследований позволили выявить специфичность многих из них для определенных эритроцитарных антигенов, которые обычно входят в состав системы Rh. Целый ряд таких антител характеризуется анти-е (hr¹¹)-специфичностью. Поскольку более 95% населения — носи-

тели эритроцитарного антигена «е», антитела можно было бы продолжать рассматривать как панагглютинины, если бы не результаты проведенных исследований. В других случаях обнаруживают антитела, специфичные для столь распространенного антигена LW. Иногда у больного происходит спонтанная агглютинация собственных эритроцитов во всех исследуемых пробах сыворотки, в связи с чем его кровь можно ошибочно отнести к группе АВ, положительной по Rh-фактору. Во многих случаях на поверхности эритроцита обнаруживается только комплемент, представленный главным образом компонентами C_3 и C_4 . Для выявления покрытых комплементом эритроцитов следует использовать сыворотку Кумбса «широкого спектра». У 80% больных с острым транзиторным течением анемии положительные результаты пробы Кумбса комплементарного типа, тогда как при хроническом течении более чем у 80% больных реакция протекает по типу IgG или результат пробы Кумбса носит смешанный характер. В отдельных случаях проба Кумбса отрицательна, что может быть связано с ее ограниченной чувствительностью (для положительной реакции на поверхности мембраны эритроцита должно находиться не менее 250—500 молекул IgG). Для выявления антител у больного аутоиммунной гемолитической анемией при отрицательной пробе Кумбса возникает необходимость в проведении специальных тестов.

Лечение. Гемотрансфузии обычно сопровождаются преходящим эффектом, однако выраженность анемии может обусловить их необходимость. Подбор совместимой крови может быть сопряжен с большими трудностями; для гемотрансфузии следует брать кровь, с эритроцитами которой реакция Кумбса *in vitro* наименее выражена. Иногда появляется необходимость в переливании даже не идеально совместимой по «кроссмету» крови. Если не перелить кровь глубоко анемизированному ребенку, его состояние может значительно ухудшиться вплоть до наступления смерти. Основное место в лечении занимают кортикостероиды. Преднизолон или другой эквивалентный кортикостероид следует назначать в дозе 2,5 мг/кг в сутки. В некоторых случаях при выраженном гемолизе могут потребоваться более высокие дозы преднизолона (до 6 мг/кг в сутки). Лечение следует продолжать до тех пор, пока не станет очевидным затухание процесса, после чего дозу препарата можно постепенно снижать. При обострении заболевания необходимо вернуться к введению исходной полной дозы кортикостероида. В течение нескольких недель или месяцев намечается тенденция к спонтанной ремиссии. Положительная проба Кумбса может сохраняться даже после затухания процесса. У больных, у которых, несмотря на лечение кортикостероидами, гемолитическая анемия не корригируется, или если для поддержания гемоглобина на допустимом уровне необходимы крайне высокие дозы препаратов, эффект можно ожидать от спленэктомии. При хроническом течении рефрактерной к обычным терапевтическим средствам анемии опре-

деленный эффект наступает после применения иммунодепрессантов.

Течение и прогноз. Острая идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия у детей может протекать тяжело, однако, как правило, не оставляет последствий. Она может протекать молниеносно; у тяжелобольных отмечается рефрактерность к кортикостероидам, иммунодепрессантам, неэффективна ни сплен-, ни тимэктомия. При вторичной по отношению к лимфоме или системной красной волчанке иммунной гемолитической анемии прогноз определяется основным заболеванием.

Аутоиммунные гемолитические анемии, связанные с холодowymi антителами

Эритроцитарные антитела, активность которых усиливается при низкой температуре тела, получили название холодowych. Они относятся к классу IgM и для проявления активности требуют присутствия комплемента.

Болезнь холодowych агглютининов

Низкий уровень холодowych антител может определяться и в крови здорового человека. После вирусных инфекций или микоплазменной пневмонии их уровень может значительно повышаться, а в отдельных случаях достигает необычайной величины (были зарегистрированы титры 1/30 000 и более). Антитела специфичны к антигену i и слабо реагируют с эритроцитами пуповинной крови человека, несущими этот антиген. В мазках крови могут выявляться спонтанная агглютинация и феномен образования монетных столбиков.

При крайне высоком титре холодowych антител после воздействия на больного холода может наступить выраженный внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинемией и гемоглобинурией.

В отдельных случаях у больных инфекционным мононуклеозом развивается острая иммуногемолитическая анемия. В подобных случаях антитела обладают анти-i специфичностью.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия

Эта форма гемолитической анемии сопровождается присутствием специфических холодowych антител (гемолизин Доната — Ландштейнера), обладающих анти-P специфичностью. Почти у $\frac{1}{3}$ больных она связана с врожденным или приобретенным сифилисом. При выраженной анемии показаны гемотрансфузии. Больной должен избегать переохлаждения.

Гемолитические анемии при интоксикациях и инфекциях

В достаточно больших дозах мышьяк и фенилгидразин способны вызывать гемолиз.

Гемолитические анемии могут выступать в качестве осложнения целого ряда инфекций. В основе гемолитического процесса, сопровождающего септицемию, может лежать непосредственное повреждение эритроцитов микроорганизмами или их токсинами. Паразиты в эритроцитах встречаются при малярии и бартонеллезе.

Список литературы

Общие вопросы

- Miller D. R., Bachner R. E., McMillan O.* Blood Diseases of Infancy and Childhood.— Ed.5.— St. Louis: CV Mosby, 1984.
Nathan D. G., Oski F. A. Hematology of Infancy and Childhood.— Ed.4.— Philadelphia: WB Saunders, 1986.
Oski F. A., Naiman J. L. Hematologic Problems of the Newborn.— Ed.3.— Philadelphia: WB Saunders, 1982.
Wintrobe M. D. Clinical Hematology.— Ed.8.— Philadelphia: Lea and Febiger, 1981.

Эритроциты

- Harris J. W., Kellermeyer R. W.* The Red Cell.— Ed.2.— Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1970.

Частичная эритробластическая реакция

- Alter B. P.* Childhood red cell aplasia.— Am. J. Pediatr. Hematol., 1980, 2, 121.
Diamond L. K., Wang W. S., Alter B. P. Congenital hypoplastic anemia.— Adv. Pediatr., 1976, 22, 349.
Glader B., Backer K., Diamond L. K. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in congenital hypoplastic anemia.— N. Engl. J. Med., 1983, 309, 1486.
Nathan D. G., Clarke B. J. et al. Erythroid precursors in congenital hypoplastic (Diamond-Blackfan) anemia.— J. Clin. Invest., 1978, 61, 489.
Wang W. C., Mentzer W. C. Differentiation of transient erythroblastopenia of childhood from congenital hypoplastic anemia.— J. Pediatr., 1976, 88, 784.

Анемии при хронических инфекциях, воспалении и почечных заболеваниях

- Cartwright G. E.* The anemia of chronic disorders.— Semin. Hematol., 1966, 3, 351.
Douglas S. W., Adamson J. W. The anemia of chronic disorders: Studies of marrow regulation and iron metabolism.— Blood, 1975, 45, 55.
Koerper M. A., Stempel D. A., Dallmar P. R. Anemia in patients with juvenile rheumatoid arthritis.— J. Pediatr., 1978, 91, 878.

Физиологическая анемия у детей первого года жизни

- O'Brien R. T., Pearson H. A.* Physiologic anemia of infancy.— J. Pediatr., 1971, 79, 132.
Stockman J. A., Graeber J. E., Clark D. A. et al. Anemia of prematurity: Determinants of the erythropoietin response.— J. Pediatr., 1984, 105, 786.
Williams M. L., Shott R. L., O'Neal P. L. et al. Role of dietary iron and fat in vitamin E deficiency of infancy.— Engl. J. Med., 1975, 292, 887.

Мегалобластная анемия

- Haggard M. E., Lockhart L. H.* Megaloblastic anemia and orotic aciduria: an hereditary

disorder of pyrimidine metabolism responsive to uridine.—*Am. J. Dis. Child.*, 1967, 113, 733.

- Hakani N., Neiman P. E.* Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings.—*N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 1163.
- Heisil M. A., Siegel S. E., Falk R. E.* et al. Congenital pernicious anemia: report of seven patients with study of an extended family.—*J. Pediatr.*, 1984, 105, 564.
- Higgenbottom M. C., Swertman L., Nyhan W. L.* A syndrome of methylmalonic aciduria, homocystinuria megaloblastic anemia and neurologic abnormalities in a vitamin B₁₂ deficient breast fed infant of a strict vegetarian.—*N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 317.
- Hoffbrand A. V.* Megaloblastic anaemia.—*Clin. Haematol.*, 1976, 5, 52.
- Lampkin B. C., Shore N. A., Chadwick D.* Megaloblastic anemia of infancy secondary to maternal pernicious anemia.—*N. Engl. J. Med.*, 1966, 274, 1168.
- Vrana M. B., Carvalho R. J.* Thiamine responsive megaloblastic anemia. Sensori-neural deafness and diabetes mellitus: A new syndrome.—*J. Pediatr.*, 1978, 93, 235.

Микроцитарные анемии

- Dallman P. R., Siimes M. A., Stekel A.* Iron deficiency in infancy and childhood.—*Am. J. Clin. Nutr.*, 1980, 33, 86.
- Oski F. A., Honig A. S., Helu B.* Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, nondeficient infants.—*Pediatr.*, 1983, 71, 877.
- Reeves J. D., Vichinsky E., Addiego J., Jr.* et al. Iron deficiency in health and disease.—*Adv. Pediatr.*, 1983, 30, 281.
- Siimes M. A., Addiego J. E., Jr., Dallman P. R.* Ferritin in serum Diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children.—*Blood*, 1974, 43, 581.
- Wilson J. F., Lahey M. E., Heiner D. C.* Studies on iron metabolism. V. Further observations on cow's milk induced gastrointestinal bleeding.—*J. Pediatr.*, 1974, 84, 355.

Гемолитические анемии

- Dacie J. V.* The Haemolytic Anemias.—Ed.3.—New York: Grune and Stratton, 1985.

Наследственный сфероцитоз

- Bellingham A. J., Prankerd T. A. J.* Hereditary spherocytosis.—*Clin. Haematol.*, 1975, 4, 139.
- Kelleher J. H., Lerban N. L. C., Nortimer P. P.* Human serum «parvovirus»: A specific cause of aplastic crisis in children with hereditary spherocytosis.—*J. Pediatr.*, 1983, 102, 722.
- Kruger H. C., Burgert E. O.* Hereditary spherocytosis in 100 children.—*Mayo Clin. Proc.*, 1966, 41, 921.
- Trucco J. T., Brown A. K.* Neonatal manifestations of hereditary spherocytosis.—*Am. J. Dis. Child.*, 1967, 113, 263.
- Valentine W. N.* The molecular lesion of hereditary spherocytosis: A continuing enigma.—*Blood*, 1977, 49, 241.

Наследственный сфероцитоз

- Austin R. F., Desforges J. F.* Hereditary elliptocytosis: An unusual presentation of hemolysis in the newborn associated with transient morphologic abnormalities.—*Pediatrics*, 1969, 44, 196.
- Jensson O., Jonasson T., Olafsson O.* Hereditary elliptocytosis in Iceland.—*Br. J. Haematol.*, 1967, 13, 884.
- Pearson H. A.* The genetic basis of hereditary elliptocytosis with hemolysis.—*Blood*, 1968, 32, 972.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

- Dacie J. V., Lewis S. M.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Clinical manifestations, hematologic and nature of the disease.—*Ser. Haematol.*, 1972, 5, 3.

Miller D. R., Baehner R. L., Diamond L. K. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence.— *Pediatrics*, 1967, 39, 675.

Наследственный стоматоцитоз

Mentzer W. C., Smith W. B., Goldstone J. et al. Hereditary stomatocytosis: Membrane and metabolism studies.— *Blood*, 1975, 46, 659.

Ферментные аномалии эритроцитов

Beutler E. Abnormalities of the hexose monophosphate shunt.— *Semin. Hematol.*, 1971, 8, 311.

Gilman P. A. Hemolysis in the newborn resulting from deficiencies of red blood cell enzymes: Diagnosis and management.— *J. Pediatr.*, 1974, 84, 625.

Jaffe E. R. Hereditary hemolytic disorders and enzymatic deficiencies of human erythrocytes.— *Blood*, 1970, 35, 116.

Tanaka K. R., Paglia D. E. Deficiency of pyruvate kinase.— *Semin. Hematol.*, 1971, 8, 367.

Аутоиммунные гемолитические анемии

Buchanan G. R., Boxer L. A., Nathan D. G. The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood.— *J. Pediatr.*, 1976, 88, 780.

Dacie J. V., Worledge S. M. Autoimmune hemolytic anemias.— *Prog. Hematol.*, 1969, 6, 82.

Garratty G., Petz L. D. Drug induced immune hemolytic anemia.— *Am. J. Med.*, 1975, 58, 398.

Habibi B., Homberg J. C., Schaison G. et al. Autoimmune hemolytic anemia in children.— *Am. J. Med.*, 1974, 56, 61.

Zuelzer W. W., Mastrangelo R., Shulberg C. S. et al. Autoimmune hemolytic anemia; Natural history and viral-immunologic interactions in childhood.— *Am. J. Med.*, 1970, 49, 80.

Гемоглобинопатии

Bunn H. F., Forgst B. G., Ranney H. M. Hemoglobinopathies.— *Major Probl. Int. Med.*, 1977, 13, 1.

Chang J. C., Kan G. W. A sensitive new prenatal test for sickle cell anemia.— *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307, 30.

Charach S., Lubin B., Reid C. D. (eds.) Management and Therapy of Sickle Cell Disease.— Washington, DC: U. S. Dept. of Health and Human Services. NIH Pub. № 84-2127, Sept. 1984.

Davis J. K., Vichinsky E. P., Lubin B. L. Current treatment of sickle cell disease.— *Curr. Probl. Pediatr.*, 1980, 10, 1.

Goosens M., Dumey Y., Kaplan L. Prenatal diagnosis of sickle cell anemia in the first trimester of pregnancy.— *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 831.

O'Brien R. T., McIntosh S., Aspnes G. T. et al. Prospective study of sickle cell anemia in infancy.— *J. Pediatr.*, 1976, 89, 205.

Pearson H. A., Diamond L. K. Sickle cell disease crises and their management.— In: *The Critically Ill Child* / Ed. C. A. Smith.— Ed. 3.— Philadelphia: WB Saunders, 1985.

Pearson H. A., Spencer R. P., Cornelius E. A. Functional asplenia in sickle cell anemia.— *N. Engl. J. Med.*, 1969, 281, 293.

Pirastu M., Kan Y. W., Cao A. Prenatal diagnosis of β -thalassemia.— *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 284.

Powers D. R. Natural history of sickle cell disease — the first ten years.— *Semin. Hematol.*, 1975, 12, 267.

Serjeant G. R. *Sickle Cell Disease*.— Oxford: Oxford Univ. Press, 1985.

Талассемия

Alter B. P. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies and other hematologic diseases.— *J. Pediatr.*, 1979, 95, 701.

- Cerami A.* «Proper» use of desferrioxamine.—N. Engl. J. Med., 1976, 294, 1456.
- Orkin S. H., Nathan D. G.* Current Concepts: The Thalassemias.—N. Engl. J. Med., 1976, 295, 710.
- Pearson H. A., O'Brien R. T.* Management of thalassemia major.—Semin. Hematol., 1975, 12, 255.
- Problems of Cooley's anemia.*—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, 119, 371; 1969, 165, 1; 1974, 1, 232; 1980, 344, 1; 1985, 441, 1.
- Wetherall D. J., Clegg J. B.* The Thalassemia Syndromes.—Ed. 2.—London: Blackwell Scientific Publications, 1972.

ЭРИТРОЦИТОЗ (ПОЛИЦИТЕМИЯ)

Об эритроцитозе говорят в том случае, если число эритроцитов, уровни гемоглобина и гематокрита и общий объем эритроцитов значительно превосходят верхние границы нормы. У детей старшего возраста уровни гемоглобина и гематокрита, позволяющие ставить вопрос об эритроцитозе, составляют соответственно 160 г/л и 55%, что наблюдается при общей массе эритроцитов более 35 мл/кг. Уменьшение объема плазмы при остро наступившем обезвоживании и ожогах может сопровождаться непропорционально высокими уровнями гемоглобина и гематокрита. Однако в этих случаях целесообразнее использовать термин «гемоконцентрация», нежели «относительный эритроцитоз». Объем массы эритроцитов при этих состояниях не увеличивается; восстановление объема плазмы или регидратация сопровождается нормализацией уровня гематокрита.

Измерение общего объема эритроцитов с помощью радиоизотопных методов имеет решающее значение в дифференциальной диагностике. Истинный эритроцитоз характеризуется увеличением как общего числа эритроцитов, так и общего объема крови.

ВТОРИЧНЫЙ ЭРИТРОЦИТОЗ

Эритроцитоз может сопровождать любое состояние, протекающее с хроническим недонасыщением кислородом артериальной крови. Гипоксия почек приводит к усиленной выработке эритропоэтина, стимулирующего увеличение продукции эритроцитов, что в конечном итоге способствует увеличению их массы. Самыми частыми причинами вторичного эритроцитоза служат аномалии сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся праволевыми шунтами, и болезни легких, препятствующие нормальной оксигенации. В качестве примера можно привести врожденные синие пороки сердца, эмфизему и бронхоэктатическую болезнь. Из клинических признаков обычно отмечают цианоз, гиперемию склер и слизистых оболочек и деформацию пальцев по типу барабанных палочек. При этом число эритроцитов и уровни гемоглобина и гематокрита превышают норму. Насыщение артериальной крови кислородом сни-

жено. У детей с пороками сердца, сопровождающимися выраженным цианозом, по мере повышения уровня гематокрита более 65% могут появиться симптомы, связанные с увеличением вязкости крови, что может обусловить необходимость кровопускания. С другой стороны, у ребенка одновременно может быть дефицит железа (о чем свидетельствует микроцитоз и относительно низкий уровень гемоглобина); анемия такого типа повышает риск тромбоза внутричерепных сосудов, в связи с чем больного следует начать лечить препаратами железа. К причинам вторичного эритроцитоза относятся и проживание в условиях высокогорья: при подъеме на высоту на каждые 1000 м уровень гемоглобина повышается приблизительно на 4%.

Менее выраженная гипоксия также может вызвать развитие эритроцитоза. Врожденная метгемоглобинемия, обусловленная недостаточностью NADH-реактивной диафоразы, может стать причиной семейной формы цианоза и эритроцитоза. Это состояние наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При доминантно наследуемых формах цианоза и эритроцитоза у гемоглобинов может быть нарушено сродство к кислороду (см. ранее). Имеются сообщения о том, что у здоровых подростков может наблюдаться транзиторная форма доброкачественного эритроцитоза; этот синдром не был изучен в достаточной степени, для того чтобы выяснить его причины и распространенность. В целом ряде семей характер наследования доброкачественной формы эритроцитоза соответствовал доминантным или рецессивным состояниям. Механизмы, лежащие в их основе, не изучены.

Была отмечена взаимосвязь эритроцитоза с опухолевыми и кистозными поражениями почек и сосудистыми опухолями мозжечка, если эти опухоли секретировали эритропоэтин.

При уровнях гематокрита, превышающих 65—70 %, значительно увеличивается вязкость крови. При этом возникает необходимость в периодических кровопусканиях и замещении удаленной крови плазмой или физиологическим раствором.

ЭРИТРОЦИТОЗ АБСОЛЮТНЫЙ (ЭРИТРЕМИЯ, ПОЛИЦИТЕМИЯ ИСТИННАЯ) И ПЛЕТОРА НОВОРОЖДЕННЫХ

Заболевание, сопровождающееся полицитемией, лейкоцитозом, тромбоцитозом и гиперплазией костного мозга, было зарегистрировано у небольшого числа детей. Для него характерны высокая активность щелочной фосфатазы лейкоцитов и повышенный уровень витамина В₁₂ в сыворотке. В противоположность эритроидным предшественникам у здоровых их культуры, полученные от больных, для стимуляции роста не требуют добавления к ним эритропоэтина.

У новорожденных обычно повышены уровни гемоглобина и гематокрита. В норме уровень гемоглобина у них составляет

147—210 г/л, а гематокрита — 45—65%. У здорового доношенного новорожденного объем крови равен 70—100 мл/кг, объем массы эритроцитов — 40—60 мл/кг. Иногда эти уровни могут значительно превышать указанные пределы. У некоторых новорожденных с плеторой появляются судороги, респираторный дистресс-синдром, тахикардия, застойная сердечная недостаточность и гипербилирубинемия. Гипогликемия и гипокальциемия также могут стать причиной синдрома. У монозиготных близнецов, у которых плацентарные сосуды связаны анастомозами, циркулирующая кровь может распределяться неравномерно, в результате чего один из близнецов рождается с анемией и гиповолемией, в то время как другой страдает плеторой. Иногда эритроцитоз у новорожденных может быть обусловлен внутриутробной трансфузией материнской крови или врожденной гиперплазией надпочечников. Известно о повышенной частоте неонатального эритроцитоза при синдромах Дауна и Беквита и у детей, родившихся с очень низкой массой тела, поскольку внутриутробный рост у них был замедлен. В большинстве случаев причину этого состояния установить не удается. При появлении у такого ребенка тахипноэ, застойной сердечной недостаточности, гипогликемии или желтухи для уменьшения числа эритроцитов и вязкости крови могут потребоваться кровопускания в количестве 10—15 мл/кг с заменой удаленной крови равным объемом плазмы или физиологического раствора.

ПАНЦИТОПЕНИИ

При аплазии костного мозга или замещении его гемопоэтических элементов другими тканями угнетается образование всех форменных элементов крови. При этом клиническая картина проявляется анемией, тромбоцитопеническими кровотечениями и снижением резистентности к инфекциям, обусловленным нейтропенией. Традиционно панцитопении объединяют с анемиями, однако последствия тромбоцито- и нейтропении более драматичны и серьезны. Среди панцитопений выделяют конституциональные и генетически обусловленные формы. Панцитопении могут быть приобретенными, например при повреждении костного мозга химическими и другими агентами, в том числе вирусами, или при инвазии в костный мозг патологических тканей. Снижение в этих случаях продукции эритроцитов обусловлено гипоцеллюлярностью костного мозга или же его замещением. Для диагностики решающее значение имеют результаты гистологического исследования костного мозга, полученного при стерильной пункции или биопсии.

АНЕМИЯ ФАНКОНИ (КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ ПАНЦИТОПЕНИЯ, СИНДРОМ ФАНКОНИ)

Конституциональные апластические анемии представляют собой семейные формы заболеваний, которые, как считают, наследуются по аутосомно-рецессивному типу и характеризуются варьирующей пенетрантностью. Под влиянием других генетических факторов и факторов окружающей среды экспрессивность этих состояний может меняться. Приблизительно у $1/3$ больных детей отмечаются явные врожденные аномалии развития, особенно микроцефалия, микрофтальмия, отсутствие лучевой кости и больших пальцев кистей (рис. 18-7); пороки развития сердца и почек также относительно часты. Более $2/3$ больных детей отличаются небольшим ростом и генерализованной гиперпигментацией кожных покровов. У некоторых детей выраженные анатомические дефекты отсутствуют.

Сразу после рождения, а также в течение раннего периода жизни проявления панцитемии обычно отсутствуют. Клиническая картина развивается в возрасте $1\frac{1}{2}$ —22 лет, в среднем в возрасте 6—8 лет. Первоначально обращает на себя внимание спонтанное появление кровоподтеков, что обусловлено тромбоцитопенией, затем присоединяются признаки прогрессирующей анемии и лейкопении.

Данные лабораторных исследований. Картина периферической крови свидетельствует о выраженной панцитопении. Эритроциты отличаются макроцитарностью, их средний объем составляет 95—105 фл. Обращает на себя внимание выраженная гипоцеллюлярность костного мозга, сочетающаяся с угнетением всех клеточных типов и разрастанием жировой ткани. В нем увеличено число ретикулярных, плазматических и тучных клеток. В клеточных культурах костного мозга значительно уменьшено число миелоидных и эритроидных предшественников. Полезным дополнением к результатам исследования стерильного пунктата служат биоптат и трепанобиоптат костного мозга, так как с их помощью получают достаточное по объему количество материала, что необходимо для точной оценки клеточности костного мозга. Уровень HbF повышен до 5—15% еще до развития аплазии костного мозга или цитопении. Очаговый характер его распределения можно выявить с помощью метода Клейхаузера — Бетке. При исследовании культур костного мозга *in vitro* удастся определить уменьшение числа предшественников клеток как эритроидного, так и гранулоцитарного ряда. При хромосомных исследованиях лимфоцитов крови в большом проценте случаев (10—70) выявляют аномалии в виде разрывов хроматид, брешей, перестроек, обменов и эндоредупликаций (у здоровых лиц эти изменения встречаются менее чем в 10% случаев), которые могут определяться до появления явных признаков панцитопении. Аналогичные изменения обнаруживаются и в куль-

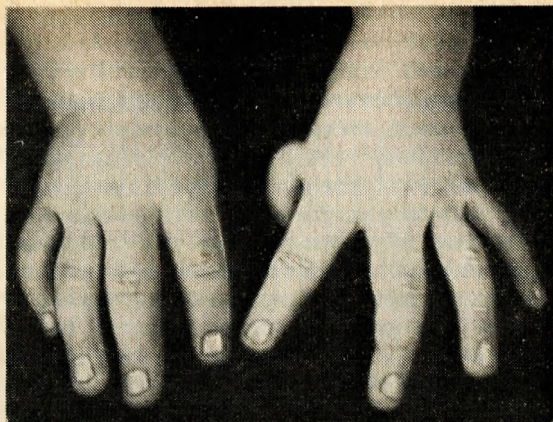


Рис. 18-7. Кисти рук ребенка, страдающего конституционной формой апластической панцитопении.

На правой руке I палец отсутствует, на левой он рудиментирован.

турах тканевых фибробластов, что свидетельствует о возможности постановки пренатального диагноза с помощью амниоцентеза (сообщения в печати еще отсутствуют).

Лечение. Помимо симптоматического лечения с помощью гемотрансфузий и антибиотиками, эффект можно получить при применении стероидов. Пропионат тестостерона назначают в виде сублингвальных таблеток по 1—2 мг/кг в сутки при максимальной суточной дозе 60 мг. Препарат можно вводить внутримышечно в дозе 400—600 мг однократно через 4 нед. Эффективны также синтетические производные андрогенов. В связи с тенденцией к кровоточивости и кровоизлияниям в мягкие ткани, а также с целью замедления ускоренного процесса закрытия костных ростковых зон больному назначают относительно небольшие дозы кортикостероидных препаратов, например 5—10 мг преднизолона или другого кортикостероида в эквивалентных количествах. В большинстве случаев положительная реакция становится очевидной в течение 2—4 мес. При этом повышаются клеточность костного мозга и уровень гемоглобина. Реакция со стороны нейтрофилов обычно менее выражена, число тромбоцитов увеличивается умеренно. После нормализации уровня гемоглобина часто становится возможным снизить дозу андрогена. Однако при слишком быстром или резком снижении дозы заболевание может рецидивировать. Для поддержания полученной гематологической реакции большинству больных необходимо проводить постоянную поддерживающую терапию, однако у многих из них в конце концов развивается рефрактерность к андрогенам.

При лечении андрогенами в указанных дозах, необходимых для достижения терапевтического эффекта, у больного появляются признаки и симптомы маскулинизации, в том числе акне, гирсутизм, низкий тембр голоса и увеличение размеров полового члена

или клитора. Синтетические производные андрогенов оказывают менее выраженное побочное действие, однако процесс маскулинизации той или иной степени, по-видимому, неизбежен и при их использовании. Некоторые препараты тестостерона оказывают токсическое воздействие на печень. До их внедрения в клиническую практику больные обычно погибали в позднем детском периоде от кровоизлияний, инфекций или осложнений, связанных с многократными гемотрансфузиями. Накопленный в отношении лечения андрогенами опыт все еще недостаточно велик, для того чтобы с уверенностью оценить окончательный прогноз при их использовании. У больных, длительно получающих внутрь большие дозы синтетических андрогенов, чаще встречается геморрагические кисты печени и злокачественные гепатомы. Если у больного есть гистосовместимый сиблинг, может быть рассмотрен вопрос о трансплантации костного мозга. У 5—10% больных анемией Фанкони развивается острый миелогенный лейкоз, риск которого повышен у их родственников.

Анимию Фанкони следует дифференцировать от врожденного дискератоза—редкой формы эктодермальной дисплазии. При том и другом состоянии гиперпигментированы кожные покровы, отмечаются панцитопения и низкорослость. Аномалии костной системы и почек при врожденном дискератозе непостоянны.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ ПАНЦИТОПЕНИИ

Разнообразные физические, химические и инфекционные агенты могут заметно повреждать костный мозг и обусловить развитие выраженной панцитопении. Некоторые из них способны вызвать аплазию костного мозга у любого человека, подвергшегося их воздействию в соответствующей дозе. К таким облигатным депрессантам костного мозга относятся ионизирующая радиация, химиотерапевтические средства, например эмбихин, 6-меркаптопурин и метотрексат, некоторые органические растворители, особенно бензин. Агенты другой группы способны вызвать апластическую панцитопению лишь у небольшой (часто весьма малочисленной) группы лиц. Побочные реакции со стороны крови в этих случаях, по-видимому, относятся к идиосинкразиям. Из лекарственных препаратов левомизетин чаще всего обуславливает развитие апластической панцитопении. Судя по результатам оценок, лишь у одного из 24 000—60 000 больных, получающих его, развивается аплазия костного мозга; с другой стороны, именно этот препарат был ответствен за развитие более чем 50% случаев апластических лекарственных панцитопений. Из других лекарственных препаратов, с действием которых сопряжена значительная частота аплазии костного мозга, следует отметить сульфаниламиды, бутадион и некоторые противосудорожные средства. Тяжело протекающие инфекции также могут вызывать заметное повреждение кост-

ного мозга, однако часто бывает трудно выяснить, служат они причиной или следствием этого состояния. Нередко аплазия встречается при явных признаках инфекционного гепатита, после инфекционного мононуклеоза или в качестве осложнения беременности. Приблизительно в 50% случаев при апластических панцитопениях не удается установить контакта с токсинами или другими повреждающими агентами; в этом случае их принято относить к группе идиопатических, однако при этом не следует исключать воздействия факторов окружающей среды.

Клинические признаки и данные лабораторных исследований. Обычно первым клиническим проявлением становятся кровоизлияния, связанные с тромбоцитопенией. Затем присоединяется симптоматика анемии и нейтропении. Селезенка и лимфатические узлы не увеличиваются, заметно уменьшается число эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов. Уровень фетального гемоглобина может превышать норму. Аспират костного мозга беден клеточными элементами; в нем определяется в основном жировая ткань, а из клеточных элементов преобладают лимфоциты, плазматические и ретикулярные клетки. В культуре клеток уменьшено число стволовых клеток-предшественников эритроидного и гранулоцитарного рядов. Хромосомные аномалии, как правило, отсутствуют. Уровень HbF может превышать 2%. Данные о том, что повышенный его уровень может служить признаком благоприятного прогноза заболевания, не получили подтверждения. У некоторых больных с апластической анемией находят Т-клетки, угнетающие рост как эритроидных, так и гранулоцитарных колоний.

Лечение. Следует обеспечить немедленное прекращение контакта больного с любым потенциально токсичным лекарственным препаратом или другим повреждающим агентом. При остром начале заболевания, сопровождающемся массивными кровотечениями и сепсисом, необходимо приступить к интенсивному лечению с использованием концентратов тромбоцитов и антибиотиков; выбор последних должен основываться на результатах исследования бактериальных культур и проб на чувствительность к антибиотикам. Даже при обеспечении наиболее оптимальной поддерживающей терапии прогноз при тяжело протекающей апластической панцитопении остается крайне неблагоприятным. Почти $\frac{2}{3}$ больных умирают в течение 6 мес с момента диагностирования заболевания. Выздоровливают менее 10—20% больных. Сообщения об успешном лечении больных приобретенной апластической панцитопенией андрогенами и кортикостероидными препаратами не были подтверждены результатами недавно проведенных исследований. Ценность других видов лечения весьма сомнительна.

Результаты контролируемых исследований свидетельствуют о том, что методом выбора лечения при этих заболеваниях следует считать трансплантацию костного мозга, если в качестве донора может выступать сиблинг с совместимостью по системе HLA. Боль-

ных с выраженными панцитопенией и гипоцеллюлярностью костного мозга необходимо обследовать на совместимость не только по HLA, но и по смешанной культуре лимфоцитов. После установления совместимости у больного и сиблинга и проведения соответствующей иммунодепрессивной терапии показана трансплантация костного мозга. Приблизительно у 50% больных костный мозг донора приживается и нормализуется периферическая кровь. Часто развивается реакция по типу трансплантат против хозяина, которая может протекать очень тяжело.

Коррекция гематологических показателей после неудачной трансплантации костного мозга и интенсивного лечения иммунодепрессивными препаратами свидетельствует о том, что у некоторых больных в основе угнетения функции костного мозга лежат иммунологические механизмы. Критерии, на основании которых могут быть выявлены больные, которым показано лечение только иммунодепрессантами, не разработаны. Однако все чаще появляются сообщения об успешном лечении антитимоцитарным и антилимфоцитарным глобулинами или дексаметазоном в больших дозах.

Течение заболевания. Если невозможно заселить костный мозг донорскими клетками, в результате неуправляемых кровотечений и инфекций умирают около $\frac{1}{3}$ больных. Частой причиной смерти становится септицемия, обусловленная псевдомонас и стафилококками. У остальных $\frac{2}{3}$ детей заболевание приобретает подострое течение. У некоторых из них определенный эффект может быть получен от лечения андрогенами. Половина детей выздоравливает, у другой половины заболевание переходит в хроническую форму, и через несколько месяцев или лет после его начала они умирают от сепсиса или кровотечений. После выздоровления у некоторых детей развиваются лейкозы и пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

ПАНЦИТОПЕНИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЗАМЕЩЕНИЕМ КОСТНОГО МОЗГА

Диффузное замещение костного мозга негематопозитическими тканями сопровождается панцитопенией периферической крови. У детей в костный мозг чаще всего метастазирует нейробластома. Остеопетроз, или мраморная болезнь, часто сопровождается анемией и тромбоцитопенией вследствие облитерации костномозговых пространств; кроме того, могут присоединяться элементы гиперспленизма. При этих заболеваниях морфология эритроцитов часто изменена, они имеют форму слезы и овала. В периферической крови встречаются нормобласты. У небольшой части больных с выраженным остеопетрозом эффективна трансплантация костного мозга. Острый лейкоз в отдельных случаях проявляется панцитопенией. При этом первоначально в аспиратах костного мозга отмечают ретикулярную струк-

туру. Получение адекватных проб или биопсия костного мозга другой локализации обычно позволяет установить правильный диагноз. Быстрая нормализация гематологических показателей в результате короткого пробного курса лечения кортикостероидами свидетельствует в пользу лейкоза.

У небольшого числа детей раннего и старшего возраста, у которых заболевание проявлялось выраженной анемией с аномальными формами эритроцитов (в виде слезы или овала), нормобластами и большим числом лейкоцитов (лейкоэритробластная анемия), был выявлен миелофиброз. Кроме того, у них были увеличены печень и селезенка, что обусловлено экстрамедуллярным эритропоэзом.

ГЕМОТРАНСФУЗИИ

К основным показаниям к гемотрансфузии относятся уменьшение объема циркулирующей крови, острый геморрагический шок и уменьшение числа эритроцитов, приводящие к снижению уровня гемоглобина. Вместо цельной крови часто с успехом могут быть использованы отдельные ее компоненты, например эритроцитная и тромбоцитная массы, плазма и препараты крови, содержащие специфические белки.

ОСТРАЯ КРОВОПОТЕРЯ

Признаки и симптомы кровотечения весьма варьируют в зависимости от размеров и скорости кровопотери. При острой потере 15—20% всего объема циркулирующей крови появляется тахикардия, гипотензия и может развиться шок, сопровождающийся слабостью, беспокойством и утратой сознания. Сразу же после острой кровопотери гемоглобин и гематокрит могут находиться на обманчиво высоком уровне, однако вскоре за счет гемодилюции он снижается до значений, отражающих размеры кровопотери. В течение нескольких часов развиваются тромбоцитоз и нейтрофилия, а в течение ближайших дней — ретикулоцитоз. Самыми частыми причинами тяжелых острых кровопотерь служат травма и желудочно-кишечные кровотечения при язвенной болезни, дивертикуле подвздошной кишки и варикозном расширении вен пищевода. У больных с нарушениями гемостатического механизма носовые кровотечения или гастрит могут привести к обескровливающей кровопотере.

Тяжелое кровотечение в перинатальном периоде может вызвать белую асфиксию. Кожные покровы у ребенка становятся бледными, он находится в состоянии шока, у него определяются тахикардия и низкое венозное давление. Источником наружных кровотечений могут служить пуповина и желудочно-кишечный тракт. До начала родов и в родах кровь плода может поступать в систему

кровообращения роженицы; нередко происходят фетофетальные трансфузии между однойяцовыми близнецами.

Данные лабораторных исследований. Анемия при острой кровопотере, как правило, носит нормохромный и нормоцитарный характер. В зависимости от длительности кровотечения и момента забора проб крови могут отмечаться ретикулоцитоз и нормобластемия. У новорожденных, как правило, результаты пробы Кумбса отрицательны, а уровень билирубина снижен. При поступлении крови плода в систему материнского кровообращения в последней можно выявить популяцию эритроцитов, содержащих HbF (метод Клейхауэра — Бетке).

Лечение. Во всех случаях, когда это возможно, необходимо прибегать к помощи мероприятий, направленных на прекращение кровотечения. Для лечения шокового больного с целью восстановления у него объема циркулирующей крови следует перелить цельную кровь (вначале в количестве 20 мл/кг). Вопрос о необходимости дополнительных трансфузий целесообразно решить на основании данных осмотра и лабораторных исследований. До получения крови для гемотрансфузии жизненные функции организма во время шока следует поддерживать путем введения пострадавшему плазмы и плазмозамещающих растворов, однако при массивной кровопотере обязательно замещение эритроцитов.

ХРОНИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

При медленно развивающихся анемиях, гемоглобин при которых стабилизируется на уровне 60—90 г/л, у больных может быть крайне скудная симптоматика, а трансфузии обычно не показаны. Если причиной анемии становится недостаточность какого-либо специфического фактора, например фолиевой кислоты или железа, то после начала соответствующей заместительной терапии наступает быстрая ответная реакция. Переливания крови показаны только при тяжелой протекающей анемии, инфекциях или других осложнениях. Твердых критериев относительно уровня гемоглобина, при котором показана гемотрансфузия, не существует. У некоторых детей с железodefицитной анемией его уровень 40—50 г/л может не сопровождаться выраженными нарушениями общего состояния или сердечно-сосудистой системы. Для удобства оценки эффективности переливания эритроцитной массы на уровень гематокрита допускается, что прирост последнего (в процентах) равен количеству введенной эритроцитной массы (в миллилитрах на 1 кг). Так, при введении ее в количестве 5 мл/кг уровень гематокрита у реципиента повысится примерно на 5%. При составлении этой формулы подразумевают, что объем крови реципиента равен 75 мл/кг, а уровень гематокрита — 75% от уплотненной массы эритроцитов. При прогрессирующих рефрактерных анемиях, таких как талассемия или гипопластические анемии с избиратель-

ным нарушением эритропоэза, для поддержания жизни больного необходимы гемотрансфузии. Для этого предпочтительно вводить эритроцитную массу, замороженные в глицерине препараты крови или кровь, обедненную лейкоцитами. При использовании последней реже развиваются фебрильные реакции, связанные с образованием лейкоагглютининов. Эритроцитную массу при однократном введении вводят в количестве 15 мл/кг. Если есть признаки развития сердечной недостаточности или ее возможности, следует значительно уменьшить объем вводимой жидкости. При крайне тяжело протекающей анемии с явлениями вторичной сердечной недостаточности могут оказаться полезными многократные дробные трансфузии эритроцитной массы по 2—4 мл/кг; при этом следует решить вопрос о целесообразности одновременного введения фуросемида. При явной сердечной недостаточности целесообразно провести обменное переливание эритроцитной массы. Препараты наперстянки имеют в подобных ситуациях ограниченную ценность.

Переливание тромбоцитной массы

Переливание тромбоцитов обеспечивает временный гемостатический эффект у некоторых больных с тромбоцитопеническими кровотечениями. Продолжительность жизни перелитых тромбоцитов в норме составляет 9—10 дней. Несмотря на то что при переливании теплой донорской крови уровень тромбоцитов у реципиентов повышается крайне незначительно, клинически выраженное кровотечение может быть остановлено. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы или концентратов тромбоцитов, полученных из свежей крови и помещенных в пластиковые контейнеры, позволяет достичь уровня тромбоцитов, приближающегося к норме. Несмотря на то что представляется целесообразным применение тромбоцитов, совместимых по системе АВ0 и Rh-фактору, выполнить это часто не удается. При переливании концентратов тромбоцитов несовместимой крови доноров проблемы возникают редко, однако, поскольку в концентратах содержатся эритроциты, полученные от положительных по Rh-фактору доноров, они не должны переливаться Rh-отрицательным реципиентам. Переливание тромбоцитов, совместимых с клетками реципиента по системе HLA, обуславливает сдерживание процессов изоиммунизации и обеспечивает выживаемость перелитых тромбоцитов. Их трансфузии оказывают временный эффект при тромбоцитопениях, связанных с неадекватностью продукции клеток, например при гипопластической панцитопении и лейкозе. Трансфузии бесполезны либо эффект от них преходящ при усиленном разрушении тромбоцитов в периферической крови, например при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. Кроме того, в результате введения тромбоцитов от нескольких доноров в организме реципиента образуются изоантитела

против тромбоцитарных антигенов. При последующих трансфузиях тромбоцитов выраженность терапевтического ответа снижается.

Переливание гранулоцитов

В связи с малой продолжительностью жизни гранулоцитов в сосудистой сети, их малой концентрацией в крови здорового человека переливание цельной крови здорового донора не имеет практической ценности для обеспечения реципиента лейкоцитами. Преходящий клинический и гематологический эффект наблюдали при переливании больным нейтропенией крови от доноров, страдающих хроническим гранулоцитарным лейкозом с очень высоким уровнем лейкоцитов в крови. Извлечение больших количеств нейтрофильных лейкоцитов из крови здоровых доноров может быть осуществлено в сепараторах с постоянным током крови, работающих на принципе дифференцированного центрифугирования и оснащенных волоконными фильтрами из нейлона. Плазмаферез с двойным током крови и метод центрифугирования при постоянном токе крови также используют для получения больших количеств гранулоцитов от одного донора. После трансфузии лейкоцитов уменьшается число летальных исходов среди больных с сепсисом, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, на фоне выраженной лейкопении. Этот метод лечения получил распространение при фебрилитете и инфекциях, сопровождающихся выраженной, но потенциально преходящей нейтропенией, обусловленной противоопухолевыми препаратами или трансплантацией костного мозга. Трансфузия гранулоцитов рекомендуется при сепсисе новорожденных с нейтропенией и сниженным гранулоцитарным резервом.

Плазма и ее концентрированные препараты

При остром обезвоживании организма, когда уменьшается объем плазмы, но сохраняется адекватное количество эритроцитов, переливание плазмы обеспечивает увеличение объема циркулирующей крови, восстановление циркуляции и почечного кровотока. Обычно плазму вливают в количестве 10 мл/кг. Применение свежей плазмы и ее концентрированных препаратов, таких как фактор VIII и фибриноген, при состояниях, сопровождающихся повышенной кровоточивостью, обсуждается в других разделах главы. Обычные препараты гамма-глобулина не могут быть использованы для внутривенного введения, так как при этом образуются крупные реактивные агрегаты, вызывающие снижение артериального давления и шок. Однако были разработаны более современные препараты гамма-глобулина, которые можно безопасно вводить внутривенно.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМОТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Выбор крови для трансфузии. В крови, содержащейся при температуре 4 °С, жизнеспособность эритроцитов снижается пропорционально сроку ее хранения. Для гемотрансфузий по поводу острого кровотечения это не имеет значения, однако, если речь идет о детях, нуждающихся в повторных гемотрансфузиях, следует выбирать наиболее свежую кровь.

В качестве стандартного антикоагулянта в настоящее время вместо АСД используют ЦФД (цитратфосфатдекстроза) в связи с тем, что она эффективнее обеспечивает жизнеспособность и функциональную полноценность эритроцитов.

Кровь, предназначенная для переливания, должна относиться к той же группе (0, А, В или АВ), что и кровь реципиента. Следует всегда проводить пробу на совместимость с эритроцитами донора и плазмой реципиента (основная проба на совместимость) по методу Кумбса. Желательно убедиться в совместимости крови донора и больного по Rh-антигенам. Лица с отрицательной по Rh-фактору кровью (d/d) никогда не должны получать Rh-положительную кровь; обратная ситуация допустима. Несмотря на то что большой опыт, приобретенный в военно-полевых условиях, свидетельствует о безопасности вливания так называемой универсальной донорской крови (группа 0, отрицательная по Rh-фактору, с низким титром анти-А- и анти-В-изогемагглютенина), необходимость в ее использовании появляется крайне редко (за исключением экстремальных ситуаций), поскольку в настоящее время созданы банки крови.

Риск осложнений, сопровождающих гемотрансфузии. Несмотря на современные технологические методы, превратившие переливание крови в относительно безопасную процедуру, определенный риск осложнений все же существует. Следовательно, гемотрансфузии следует проводить лишь в том случае, если польза от них значительно превышает возможные осложнения. Приблизительно у одного из 2000 лиц развиваются тяжелые реакции в результате как самой процедуры, так и ее отдаленных последствий. Источником проблем, связанных с гемотрансфузиями, могут служить следующие причины.

Ошибки технического персонала. Ошибки при маркировке, неправильная идентификация контейнеров с кровью могут стать причиной того, что больной получит несовместимую кровь. Например, если больному с группой крови 0 ввести кровь группы А или В, у него может наступить внутрисосудистый гемолиз, приводящий к летальному исходу.

Изоиммунизация эритроцитами. Почти каждый раз при гемотрансфузии реципиент получает донорские эритроциты, несущие антигенные факторы, отсутствующие у реципиента. Многие из них представляют собой слабые антигены, однако они способны вызвать интенсивное образование антител, что при повторных трансфузиях увеличивает риск для иммунизированных лиц.

Гепатит. Некоторые лица представляют собой бессимптомных носителей агентов сывороточного гепатита. В США обязательная перед проведением трансфузии проверка крови на антиген HB_s способствовала заметному снижению риска заболевания реципиентов гепатитом В. Однако австралийский антиген (HB_sAg) обнаруживают в крови лишь у $1/3$ доноров. В связи с этим основной по частоте формой трансфузионного гепатита становится так называемый А ни В. Его инкубационный период варьирует, клинически он протекает легко, его проявления часто ограничиваются повышением уровней АСТ и АЛТ. Выявить всех носителей вируса или инактивировать его в препаратах крови нереально. Риск заражения при использовании консервированной плазмы пропорционален числу доноров. Применение замороженных эритроцитов, как полагают, способствует уменьшению риска передачи гепатита. При гемотрансфузиях могут передаваться также сифилис, малярия, токсоплазмоз и цитомегаловирусная инфекция.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Впервые СПИД был выявлен у мужчин-гомосексуалистов и больных наркоманией, вводивших наркотики внутривенно. Позднее он был диагностирован у реципиентов крови и больных гемофилией, которым вводили концентраты фактора VIII. Этиологическим агентом служит вирус, избирательно повреждающий Т-лимфоциты (HTLV-III).

Весной 1985 г. всю донорскую кровь, находящуюся в банках крови в США, начали исследовать на предмет выявления в ней антител к HTLV-III с помощью ферментного иммуносорбентного анализа, позволяющего, как полагают, достаточно надежно определить инфицированную кровь. Это мероприятие в сочетании с исключением из числа доноров лиц высокого риска инфицированности должно способствовать сокращению распространения заболевания при переливаниях крови.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция. Недоношенные дети, которым вводили сeroположительную по ЦМВ кровь, переносили тяжелое заболевание, характеризовавшееся пневмонией, гепатитом, тромбоцитопенией и гемолитической анемией. При использовании серонегативной по ЦМВ крови частота инфицирования реципиентов уменьшается.

Иммунизация при переливании лейкоцитов, тромбоцитов и препаратов белков плазмы. Лейкоциты, тромбоциты и некоторые протеины сыворотки несут в своей структуре полиморфные антигены; многократные трансфузии могут сопровождаться появлением антител против этих компонентов.

Перегрузка сосудистого русла (гиперволемиа). У больных с хронической анемией увеличиваются объем плазмы и сердечный выброс, поэтому введение крови может спровоцировать у них застойную сердечную недостаточность. Следовательно, быстро вводить большие объемы крови этим больным противопоказано.

Истощение запасов в консервированной крови лабильных

компонентов. При хранении в крови разрушаются тромбоциты и снижается активность лабильных факторов свертывания, таких как фактор VIII (активность его после хранения в течение 7 дней снижается на 75%). При массивных переливаниях консервированной крови или при проведении обменного переливания происходят сложные нарушения системы гемостаза. Применение свежей крови позволяет избежать их. Рекомендуется придерживаться следующего правила: при проведении многократных трансфузий в течение непродолжительного времени каждая четвертая порция крови должна быть свежеприготовленной. К эффективным методам относится и введение в дополнение к эритроцитной массе свежзамороженной плазмы. Острые токсические реакции могут быть связаны с присутствием цитрата.

Перегрузка организма железом. В каждых 500 мл крови содержится примерно 250 мг железа. У больных, страдающих рефрактерными формами анемии, по поводу которых им требуются частые трансфузии, в конечном итоге развивается гемосидероз. Накапливаясь в коже, печени, селезенке и других органах, железо может препятствовать их нормальной функции.

ПОСТГЕМОТРАНСФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА

Аллергические реакции. В 1—2% при гемотрансфузиях развиваются аллергические реакции, к основным клиническим проявлениям которых относится крапивница, сопровождающаяся зудом; в отдельных случаях могут присоединяться затрудненное дыхание и артралгии. Механизм развития этих реакций остается неясным, однако они могут быть связаны с аллергенами или антителами донорской плазмы. Появление только крапивницы не служит показанием к прекращению гемотрансфузии; антигистаминные препараты или кортикостероиды представляют собой эффективное лечебное и профилактическое средство при этих реакциях.

Фебрильные реакции. Введение в практику одноразовых систем для переливания крови из пластических масс позволило исключить попадание в организм реципиента большинства экзогенных пирогенных веществ. Сенсибилизация к лейкоцитарным антигенам может обусловить фебрильные реакции, проявляющиеся ознобом и повышением температуры тела на 1—2 °С. Они развиваются вскоре после гемотрансфузии и продолжаются в течение нескольких часов. Применение отмытых эритроцитов с небольшим числом лейкоцитов, широкое использование салицилатов позволяют снизить частоту этих реакций. Развития выраженных фебрильных реакций можно избежать, вводя больному восстановленные свежзамороженные эритроциты. В исключительных случаях порция крови может быть загрязнена бактериями. При переливании инфицированной крови могут наступить тяжелые фебрильные реакции, сопровождающиеся шоком, заканчивающимся смертью

больного. Поскольку отдифференцировать эти реакции от гемолитических весьма трудно, гемотрансфузию следует немедленно прекратить, как только у больного появится лихорадка или озноб.

Гемолитические трансфузионные реакции. Гемолитические реакции сопровождаются массивным внутрисосудистым разрушением эритроцитов, что проявляется лихорадкой, ознобом, головными болями и болями в области спины. У анестезированных больных эти симптомы отсутствуют. Тяжелые реакции заканчиваются развитием шока и острой почечной недостаточности. Обычно появляются гемоглобинемия и гемоглобинурия. При подозрении на гемолитическую реакцию гемотрансфузию следует немедленно прекратить. Диагноз подтверждается путем повторного определения группы крови донора и реципиента, повторных проб на совместимость и исследования плазмы и мочи на присутствие свободного гемоглобина. Для поддержания диуреза следует начать инфузионную терапию с применением маннитола. Как правило, больной переживает первый острый гемолитический эпизод; при адекватном лечении больного с острой почечной недостаточностью, как правило, наступает выздоровление.

Список литературы

Полицитемия

- Michael A. F., Jr., Mauer A. M.* Maternal-fetal transfusion as a cause of plethora in the neonatal period.— *Pediatrics*, 1961, 28, 458.
- Naeye R.* Human intrauterine paraneoplastic syndrome and its complications.— *N. Engl. J. Med.*, 1963, 268, 804.
- Natelson E. A., Lynch E. C.* Polycythemia vera in childhood.— *Am. J. Dis. Child.*, 1971, 122, 241.
- Ramamurth R. S., Brans Y. W.* Neonatal polycythemia. I. Criteria for diagnosis and therapy.— *Pediatrics*, 1981, 68, 168.
- Weinberger M. M., Oleinick A.* Congenital marrow dysfunction in Down's syndrome.— *J. Pediatr.*, 1970, 77, 273.

Панцитопении

- Alter B. P., Potter N. U.* Classification and aetiology of the aplastic anemias.— *Clin. Haematol.*, 1978, 7, 431.
- Beard M. E. J.* Fanconi anemia. Congenital disorders of erythropoiesis.— *Ciba Foundation Symposium № 37 (new series)*.— New York: Elsevier, Excerpta Medica, North-Holland, 1976.
- Bloom G. E., Warner S., Gerald P. S.* et al. Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia.— *N. Engl. J. Med.*, 1966, 274, 8.
- Camitta B. M., Thomas E. D., Nathan D. G.* Severe aplastic anemia: A prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality.— *Blood*, 1976, 48, 63.
- Williams D. M., Lynch R. E., Cartwright G. E.* Drug induced aplastic anemia.— *Semin. Hematol.*, 1973, 10, 195.

Гемотрансфузии

- Bove J. R.* Practical Blood transfusion.— Ed. 3.— Boston: Little Brown, 1986.
- Bucholz D. M.* Pediatric transfusion therapy.— *J. Pediatr.*, 1974, 84, 1.

- Champlain R., Ho W., Gale R. P.* Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia.—N. Engl. J. Med., 1983, 308, 113.
- Christiansen R. D., Rothstern C., Anstall H. B.* Granulocyte transfusions in neonates with bacterial infection, neutropenia, and depletion of mature marrow neutrophils.—Pediatrics, 1982, 70, 1.
- Gordon-Smith E. C.* Treatment of aplastic anemias.—Hosp. Pract., 1985, 20, 69.
- Herzig R. H., Herzig G. P., Graw R. G.* et al. Successful granulocyte transfusion therapy for gram-negative septicemia.—N. Engl. J. Med., 1977, 296, 701.
- Landesman S. H., Gruzburg H. M., Weiss S. H.* The AIDS epidemic.—N. Engl. J. Med., 1985, 312, 521.
- Mollison P. L.* Blood Transfusion in Clinical Medicine.—Ed. 6.—London: Blackwell, 1979.
- Race R. R., Sander R.* Blood Groups in Man.—Ed. 6.—London: Blackwell Scientific Publishers, 1975.
- Storb R.* Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia.—Semin. Hematol., 1984, 21, 27.
- Yeager A. S., Grumet F.C., Hafleigh E. B.* Prevention of transfusion acquired cytomegalovirus infections in newborn infants.—J. Pediatr., 1981, 98, 281.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

Изучение, подсчет и идентификация лейкоцитов периферической крови и их предшественников в костном мозге могут быть выполнены без затруднений. Наиболее важные их функции связаны с защитой от инфекции и удалением продуктов распада клеток. Изучение лейкоцитов и лейкоцитарной формулы можно рассматривать как важный скринирующий метод, поскольку при многих заболеваниях отмечаются их характерные изменения. В норме эти показатели перечислены в табл. 18-3.

Лейкоциты принято разделять на два основных класса: гранулоциты, представленные нейтрофилами, эозинофилами и базофилами, и агранулоциты, или мононуклеары, к которым относятся лимфоциты и моноциты. Клеточные антигены лейкоцитов отличаются от антигенов эритроцитов.

ТИПЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

Нейтрофилы. К преобладающему типу гранулоцитов относятся нейтрофилы. В их ядрах различают 1—5 сегментов, в связи с чем эти клетки называют полиморфно-нуклеарными лейкоцитами. Они отличаются амебоподобной подвижностью, хемотаксисом и активным фагоцитированием. При окрашивании по методу Райта в их цитоплазме выявляют мелкие гранулы со светло-фиолетовым (нейтрофильным) оттенком. Гранулы представляют собой лизосомы и содержат несколько видов расщепляющих ферментов, в том числе протеазы, катепсины и лизоцимы. При захвате нейтрофилом бактерий или других частиц начинается процесс дегрануляции, сопровождающийся высвобождением из гранул ферментов и проникновением их в вакуоли, формирующиеся в непосредственной близости к инородным частицам. Процесс фагоцитоза сопровождается

резким усилением («взрыв») метаболической активности и значительным увеличением поглощения кислорода. Метаболический «взрыв» сопровождается образованием перекиси водорода и заметным усилением активности пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы. Нарушение биохимических механизмов, лежащих в основе фагоцитоза и внутриклеточного переваривания, может приводить к выраженному ослаблению сопротивляемости организма.

Нейтрофилы локализируются в определенных пространствах, или пулах. Митотический пул представлен миелобластами, промиелоцитами и миелоцитами костного мозга. Созревающий пул состоит из метамиелоцитов и палочкоядерных форм, достигших относительно полной дифференциации и утративших способность к делению, но все еще локализующихся в костном мозге. Запасной пул костного мозга представлен резервом зрелых нейтрофильных форм, способных к быстрой мобилизации. Было выяснено, что на прохождение всех стадий дифференциации от миелобласта до зрелого нейтрофила, появляющегося в периферической крови, клетка затрачивает 6—11 дней.

В периферической крови нейтрофилы находятся в двух приблизительно равных по объему пулах, между которыми осуществляется обмен. Пул циркулирующих гранулоцитов находится в уравновешенном состоянии с маргинальным пулом, представленным нейтрофилами, секвестрированными в малые кровеносные сосуды. Физическая нагрузка, а также инъекция адреналина вызывают мобилизацию клеток из маргинального пула в систему кровообращения. Время полужизни гранулоцитов в ней составляет 6—9 ч, после чего они проникают в тканевый пул, где выполняют свою первичную функцию фагоцитоза. О дальнейшем их существовании в тканях известно мало.

Костномозговой митотический и созревающий пулы обычно оценивают при исследовании пунктата костного мозга. Гипертрофия нейтрофильного ряда проявляется изменением отношения между миелоидными и эритроидными элементами, или миелоэритроидного соотношения (М/Э). При хронических воспалительных процессах оно увеличивается до 5—10/1 (в норме М/Э составляет 2—4/1). Адекватность запасного пула костного мозга можно оценить при исследовании изменений числа периферических лейкоцитов после внутривенного введения экстрактов бактериальных эндотоксинов или стероидного соединения этиохоланолон. В норме стимулированный таким образом выброс клеток из запасного пула приводит к 2—4-кратному увеличению числа циркулирующих нейтрофилов. При гипоплазии костного мозга этого не происходит. С помощью радиоизотопных методов исследования можно оценить время, необходимое для созревания и выброса нейтрофилов из костного мозга, или скорость оборота нейтрофилов в крови.

Процессы регуляции образования нейтрофилов могут быть изу-

чены в культуре клеток в полужидком агаровом геле. В интактном костном мозге определяется небольшое число клеток, или единиц, образующих колонии (КОЕ). Под стимулирующим действием гормоноподобного гликопротеина, известного под названием колониестимулирующего фактора (КСФ) и вырабатываемого моноцитами крови и тканевыми макрофагами, КОЕ формируют агрегаты гранулоцитов. Методы измерения КОЕ и КСФ находят все более широкое применение для изучения состояний, сопровождающихся повреждением нейтрофилов, и для оценки их способности к подвижности и хемотаксису. Для изучения миграции и подвижности лейкоцитов *in vivo* может быть использован метод «кожного окна» Ребока.

Транзиторная нейтропения новорожденных

Нейтрофилез характерен для первых дней неонатального периода, однако при тяжелых инфекциях, например при цитомегаловирусной, токсоплазмозе, бактериальном сепсисе, описаны случаи бактериальной инфекции у новорожденных с семейной формой нейтропении. Матери некоторых детей также страдали нейтропенией, что свидетельствует о возможной передаче гуморального ингибитора или антител от матери к ребенку. Изоиммунизация беременной антигенами лейкоцитов плода аналогична механизмам Rh-сенсibilизации. Бактериальные инфекции обычно отвечают на самую интенсивную антибактериальную терапию. Длительность нейтропении может быть различной, но чаще составляет 2—4 нед.

Эозинофилы. При окраске по Романовскому в эозинофилах выявляют крупные грубые гранулы ярко-красного цвета и ядра, содержащие один-два сегмента. В норме эти клетки составляют менее 5% от всех циркулирующих лейкоцитов. Число эозинофилов уменьшается при высоких уровнях гормонов коры надпочечников и увеличивается при паразитарных и аллергических заболеваниях. Эозинофилия может сопровождать и болезнь Ходжкина. Умеренно их число может увеличиваться в период выздоровления после вирусных инфекций. В США наиболее выраженную эозинофилию выявляют при таких паразитарных заболеваниях, как висцеральная форма *larva migrans* и трихиноз, при которых происходит инвазия тканей гельминтами. Имеются сообщения о семейных и предположительно генетических формах эозинофилии.

Базофилы. Этот тип лейкоцитов различают по грубым темно-синего цвета гранулам, заполняющим цитоплазму и стирающим очертание ядра. В них содержатся большие количества гепарина и гистамина. В норме эти клетки составляют менее 1% от общего числа циркулирующих лейкоцитов. Их число увеличивается при хроническом миелолейкозе и генерализованной форме болезненных клеток.

Лимфоциты. Эти клетки составляют 30—60% от общего числа

лейкоцитов крови. Большинство из них имеют небольшие размеры (9 мкм в диаметре). Они отличаются темным округлой формы иссиня-черным ядром и слабо выраженной голубой цитоплазмой. Она более выражена в других клетках этого типа, возможно, представляющих собой юные формы. Лимфоциты могут активно передвигаться, однако не участвуют в процессах фагоцитоза. На основании физических и иммунологических свойств их подразделяют на Т- и В-клетки. Выраженный лимфоцитоз встречается при коклюше и синдроме инфекционного лимфоцитоза. Для инфекционного мононуклеоза характерны большие количества атипичных лимфоцитов. Алимфоплазия вилочковой железы сопровождается выраженной лимфопенией и иммуноглобулиновой недостаточностью.

Моноциты. Эти крупные фагоцитирующие клетки характеризуются крупным дольчатым ядром и обильно представленной серого цвета цитоплазмой, в которой определяются нежные азурофильные гранулы. В норме они составляют 1—5% от общего числа циркулирующих лейкоцитов; число их увеличивается при туберкулезе, системном микозе, бактериальном эндокардите и некоторых видах протозойных инфекций. Перед проникновением в ткани моноциты проводят в системе кровообращения приблизительно 8 ч. В тканях они превращаются в альвеолярные макрофаги, звездчатые ретикулоциты и другие виды тканевых макрофагов.

ИЗМЕНЕНИЕ ЧИСЛА НЕЙТРОФИЛОВ

Абсолютное число нейтрофилов широко варьирует у здоровых лиц, относительное число нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови зависит от возраста (см. табл. 18-1). У новорожденного они доминируют, однако их число быстро уменьшается в течение первых нескольких дней жизни. У детей грудного возраста нейтрофилы составляют 30—40% от общего числа циркулирующих лейкоцитов. К возрасту приблизительно 5 лет происходит уравнивание числа нейтрофилов и лимфоцитов, а преобладание нейтрофилов (примерно 70% от общего числа лейкоцитов), типичное для взрослых, устанавливается лишь после достижения периода половой зрелости. Таким образом, у здоровых детей 30—70% от общего числа циркулирующих лейкоцитов представлено нейтрофилами. В абсолютных значениях это составляет $2,5—6 \cdot 10^9/л$. При превышении этих пределов принято говорить о нейтрофилезе, или нейтрофильном лейкоцитозе.

Нейтрофилез сопровождается разнообразными локализованными и генерализованными формами гнойных инфекций, а также некоторые неинфекционные воспалительные процессы. При этом увеличивается как общее число лейкоцитов, так и относительное число нейтрофилов. Кроме того, могут появиться многочисленные несегментированные (палочкоядерные) нейтрофилы и менее зрелые клетки (метамиелоциты и миелоциты), так называемый сдвиг фор-

мулы крови влево. Как правило, у детей раннего возраста более выражена, чем у взрослых, реакция на инфекцию. Число лейкоцитов у них при этом значительно большее, в большем количестве присутствуют и незрелые (юные) формы. Если общее число лейкоцитов превышает $40 \cdot 10^9/\text{л}$, принято говорить о лейкомоидной реакции. Обычно ее причина, например инфекция, интоксикация и др., очевидна, однако иногда картина крови сходна с таковой при хроническом миелолейкозе. Отличительная черта лейкомоидных реакций заключается в усилении активности щелочной фосфатазы нейтрофилов, тогда как при хроническом миелолейкозе она слабая. Нейтрофилез при инфекциях или воспалениях сопровождается повышением активности и гипертрофией всех нейтрофильных пулов. С другой стороны, транзиторный нейтрофилез при острых стрессовых состояниях отражает изменения предварительно сформированных нейтрофилов в циркулирующем и маргинальном пулах, нежели действительное увеличение их продукции. Такая форма нейтрофилеза не сопровождается изменениями в костном мозге.

При нейтропении уменьшается число циркулирующих нейтрофилов. Она сопровождает разнообразные врожденные и приобретенные заболевания и представляет собой результат либо снижения продукции клеток, либо их усиленного разрушения на периферии. При числе нейтрофилов менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ больные становятся необычайно чувствительными к бактериальным инфекциям, особенно к инфекциям кожи и дыхательных путей. У них часто изъязвляются слизистые оболочки на внутренней поверхности щек и в прямой кишке.

Инфантильная форма летального агранулоцитоза. Отличительной чертой этого семейного заболевания служит его начало в раннем возрасте с повторными тяжело протекающими гнойными инфекциями, особенно кожи и легких. Нейтрофилы либо полностью отсутствуют в периферической крови, либо их число не превышает $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$; определяются абсолютный моноцитоз и эозинофилия. Число тромбоцитов не изменяется, признаки первичной анемии, как правило, отсутствуют. В костном мозге выявляют немногочисленные зрелые предшественники нейтрофилов. Нейтрофильный ряд представлен аномально вакуолизированными промиелоцитами и миелоцитами. Обычно не изменяются КОЕ и КСФ. Увеличивается число лимфоцитов и плазмочитов, число эритроцитарных и мегакариоцитарных элементов не изменяется.

Методы эффективного лечения не разработаны. Гематиновые препараты, кортикостероиды и спленэктомия неэффективны. Антибиотики могут оказать временное действие, однако из-за сепсиса ребенок часто умирает в раннем возрасте или в первые годы жизни. Результаты наблюдения за членами семьи больного позволяют считать, что заболевание наследуется по аутосомно-рецес-

сивному типу. Основной дефект, лежащий в основе заболевания, остается невыясненным.

Транзиторная нейтропения новорожденных. Для ребенка в неонатальном периоде характерен нейтрофилез, однако при инфекциях, например цитомегаловирусной, токсоплазмозе, бактериальном сепсисе, у него определяют нейтропению. Есть сообщения о случаях бактериальной инфекции у новорожденных с ее семейной формой. У матерей некоторых детей также была выявлена нейтропения, что свидетельствует о возможной передаче гуморального ингибитора или антител от матери ребенку. Механизмы изоиммунизации беременной к антигенам лейкоцитов плода аналогичны таковым Rh-сенсibilизации. Бактериальные инфекции обычно поддаются воздействию интенсивной антибактериальной терапии. Длительность нейтропении может варьировать, но чаще составляет 2—4 нед.

Хроническая нейтропения. При этом состоянии появляются относительно умеренные клинические признаки. От летального агранулоцитоза его отличают относительно легкое течение и спорадичность случаев. Ребенок часто страдает повторными пневмониями, кожными инфекциями и изъязвлением слизистой оболочки полости рта. Вследствие малого числа гранулоцитов в очагах воспаления обычные признаки инфекции, в том числе нагноение, могут быть слабо выражены. В периферической крови уменьшается число лейкоцитов и нейтрофилов; абсолютное число последних составляет $0-1 \cdot 10^9/\text{л}$. Анемия, как правило, не определяется, число тромбоцитов не изменяется. Обычно определяют компенсаторные моноцитоз и эозинофилию. В сыворотке выявляют диффузную гипергаммаглобулинемию, в костном мозге часто блокируется процесс созревания на стадии миелоцита или метамиелоцита, кроме того, отмечается плазмоцитоз. Изменения эритроцитарных и мегакариоцитарных элементов нехарактерны. У некоторых больных при больших гнойных инфекциях происходит мобилизация нейтрофильной реакции.

Инфекция может поддаваться воздействию соответствующих антибиотиков. Попытки стимулировать гранулопоэз с помощью кортикостероидов или других средств, как правило, оказываются малоэффективными. У некоторых больных с врожденной нейтропенией наступал парадоксальный эффект после лечения их левомицетином. С возрастом у ребенка появляется тенденция к улучшению состояния, а иногда в позднем периоде детства наступает полная ремиссия. Семейный характер заболевания позволяет предположить как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования. Некоторые случаи заболевания, по-видимому, относятся к спорадическим. При исследовании клеточных культур костного мозга детей с хронической нейтропенией не удается выявить какой-либо типичной картины; обычно определяют колониестимулирующий фактор (КСФ). Нейтропения может

сопровождать разнообразные формы иммунодефицитных состояний. В подобных случаях показан анализ иммуноглобулинов.

Приобретенные нейтропении. Уменьшение общего числа лейкоцитов и нейтропения часто встречаются при многочисленных вирусных инфекциях, особенно при розеоле новорожденных, кори, краснухе и гриппе. Нейтропения характерна также для брюшнотифозной и паратифозной инфекции и бруцеллеза. При тяжелых гнойных заболеваниях она относится к важным прогностическим признакам, часто указывающим на их генерализованность. Иногда ее выявляют у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой; патогенез нейтропении при этих заболеваниях остается невыясненным, хотя не исключено, что она отражает периферическую секвестрацию или гиперутилизацию.

Приобретенные формы нейтропении могут иметь аутоиммунную природу. При серологических исследованиях на антинейтрофильные антитела могут быть получены положительные результаты. В подобных ситуациях эффект в виде увеличения числа циркулирующих нейтрофилов может быть получен от применения кортикостероидных препаратов. У детей раннего возраста с синдромом аутоиммунной нейтропении очень невелико число нейтрофилов (менее $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$) в крови. Обычно это выявляется случайно при обследовании ребенка с инфекцией. Нейтропения сохраняется в течение 6—24 мес, а затем спонтанно разрешается. Гамма-глобулин, введенный внутривенно в дозе 400 мг/кг, может способствовать быстрой, но относительно кратковременной нормализации числа нейтрофилов.

В литературе встречаются сообщения о нескольких случаях приобретенного дефицита меди, сопровождающегося выраженной нейтропенией и аномалиями костной системы. Уровень меди в сыворотке у этих детей был крайне низким, а кровь нормализовалась у них после лечения препаратами, содержащими медь, принимаемыми внутрь.

Как результат истощения запасов костного мозга нейтропения может сопровождать лейкозы, апластическую панцитопению и диссеминированные формы новообразований, например нейробластому. В далеко зашедших случаях мегалобластных анемий, обусловленных недостаточностью витамина B_{12} или фолиевой кислоты, она постоянна, что, возможно, связано с неэффективностью лейкопоэза. С другой стороны, увеличенная селезенка способна фильтровать или секвестрировать большие количества нейтрофилов из периферического кровообращения. Ионизирующая радиация и такие лекарственные препараты и химические вещества, как эмбин, метотрексат и бензин в соответствующих дозах, постоянно вызывают угнетение функции костного мозга.

Циклическая нейтропения. Заболевание проявляется приступами лихорадочного состояния и изъязвлением слизистой оболочки полости рта в сочетании с выраженной нейтропенией.

Чаще заболевают дети в возрасте около 10 лет. Нейтропения сохраняется в течение 5—10 дней, затем число лейкоцитов нормализуется, а симптоматика исчезает. Подобные эпизоды рецидивируют с периодичностью в 14—30 дней (чаще 19—21 день). В костном мозге в острый период уменьшается число предшественников нейтрофилов или нарушается их созревание. В период ремиссий кровь и костный мозг находятся в пределах нормы. Иногда нейтропении предшествует моноцитоз. Течение, как правило, доброкачественное, однако встречаются сообщения о развитии таких катастрофических осложнений, как перфорация кишечника и перитонит. Лечение симптоматическое, при инфекции вводят антибиотики.

Аналогичное генетически обусловленное заболевание зарегистрировано у собак породы серый колли.

Недостаточность функции поджелудочной железы и нейтропения (синдром Бодяна — Швахмана)

Этот семейный синдром проявляется выраженной хронической нейтропенией на фоне недостаточности функции поджелудочной железы, связанной с атрофией и жировым перерождением ее ткани. От кистозного фиброза (муковисцидоз) он отличается отсутствием изменений уровня электролитов в поте и изменений в легких. В периферической крови уменьшается число нейтрофилов, а иногда и тромбоцитов, больной становится анемичным. В костном мозге уменьшается число клеточных элементов. У некоторых больных при рентгенографическом обследовании выявляют метафизарный дизостоз. Наиболее выражены симптомы, связанные с недостаточностью функции поджелудочной железы, сопровождающейся нарушением всасывания, диареей и отставанием роста. Это состояние следует дифференцировать от синдрома рефрактерной сидеробластной анемии, для которой характерны вакуолизированные предшественники клеток в костном мозге и фиброз экзокринового отдела поджелудочной железы. Эффективные методы лечения не разработаны; заместительная терапия с помощью ферментов поджелудочной железы позволяет нивелировать нарушение всасывания.

НЕЙТРОПЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ (ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ АГРАНУЛОЦИТОЗ)

Синдром проявляется заметным уменьшением числа нейтрофилов в периферической крови и их предшественников в костном мозге на фоне тяжелых системных инфекций. Заболевание обычно бывает преходящим, однако в отдельных случаях может наступить летальный исход.

Этиология. Лекарственные препараты или факторы, способные вызывать это состояние, проявляют подобные свойства лишь в некоторых случаях, что свидетельствует о возможной идиосинкразии к ним. Иногда, например при нейтропении, обусловленной приемом амидопирин, возможна иммунологическая основа заболевания. Соединяясь с белком нейтрофила, этот препарат действует как гаптен, поскольку образуется антигенный комплекс, в свою очередь стимулирующий образование антител к лейкоцитарным антигенам. В последнее время лекарственным веществом, чаще всего вызывающим нейтропению, считают производное амидопирин дипирон (пиралгин). Применение этого потенциально опасного препарата в качестве симптоматического при лечении лихорадящего больного в настоящее время считается неоправданным. Нейтропения, развивающаяся после применения фенотиазин, обусловлена токсическим угнетением синтеза нуклеиновых кислот. Полусинтетические пенициллины (оксациллин, метициллин) в больших дозах через 3—4 нед лечения могут вызывать агранулоцитоз. После их отмены, как правило, быстро наступает выздоровление. К другим лекарственным препаратам, действие которых сопровождается выраженной нейтропенией, следует отнести производные тиомочевины и сульфаниламидные средства. Во многих случаях причину ее установить не удается.

Клинические проявления. Для нейтропении, индуцированной амидопирином, характерно острое начало с потрясающим ознобом. В других случаях она может развиваться исподволь. У больного часто изъязвляется слизистая оболочка полости рта и прямой кишки, присоединяются кожные инфекции и пневмония. Температурная кривая носит септический характер, нередко «температурные свечи», с другой стороны, отсутствуют очаги гнойного экссудата, в связи с чем обычные признаки гнойной инфекции могут отсутствовать. При неэффективности антибиотиков, назначаемых по поводу этих инфекций, около 20% больных умирают в 1-ю неделю заболевания в связи с развитием сепсиса. Может произойти перфорация кишечника.

Данные лабораторных исследований. Общее число лейкоцитов у больных уменьшается, число циркулирующих нейтрофилов не достигает $1 \cdot 10^9/\text{л}$, но нередко присоединяются компенсаторные моноцитоз и эозинофилия. Проявления анемии или тромбоцитопении отсутствуют. Изменения в костном мозге зависят от стадии заболевания. На его высоте костный мозг имеет клеточную структуру, число предшественников эритроидного ряда и мегакариоцитов находится в пределах нормы, а предшественников нейтрофильного ряда уменьшено. Из клеток, содержащих ядро, 5—20% представлены плазматическими клетками. Выздоровлению предшествует нормализация процесса гранулопоэза в костном мозге, выражающаяся созреванием клеток, проходящих целый ряд стадий развития. На этой стадии может создаться ложное представление о

том, что в костном мозге остановились процессы созревания клеток. Через 4—5 дней после появления в нем предшественников этих клеток в периферической крови появляются зрелые нейтрофилы, что сопровождается быстрым снижением температуры тела и улучшением состояния больного.

Лечение. К наиболее важным мероприятиям относится немедленная отмена лекарственных препаратов, которые могут иметь причинную связь с развитием заболевания. Больного с инфекцией необходимо лечить антибиотиками в терапевтических дозах. Выбор их должен основываться на результатах исследования культур и их чувствительности к антибиотикам (при соответствующих условиях следует использовать бактерицидные антибиотики). Показания к профилактическому применению последних отсутствуют. Ценность кортикостероидов невелика. Больным, у которых был зарегистрирован эпизод приобретенной лекарственной нейтропении, недопустимо вновь назначать вызвавший ее препарат или тесно связанные с ним другие лекарственные вещества. В качестве поддерживающей терапии в период выраженной нейтропении применялись трансфузии лейкоцитарной массы.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

У здоровых лиц 90% нейтрофилов в периферической крови имеют два — четыре сегмента. Лишь около 5% их представлено несегментированными (палочкоядерными) формами и менее 5% содержат пять сегментов или более. Увеличение числа несегментированных форм, или так называемый сдвиг формулы крови влево, обычно служит признаком инфекции или воспалительного процесса, в то время как гиперсегментация, или так называемый сдвиг формулы крови вправо, чаще встречается при мегалобластных анемиях, вызванных недостаточностью витамина В₁₂ или фолиевой кислоты.

Наследственная гипосегментация лейкоцитов (аномалия Пельгера — Хюэта). Этот дефект сегментации нейтрофилов наследуется по аутосомно-доминантному типу. У гетерозиготных лиц более 90% циркулирующих нейтрофилов и эозинофилов либо не сегментированы, либо имеют всего два сегмента. Фагоцитарная способность этих клеток не снижается. Кроме того, у больных не повышается склонность к инфекциям. Гомозиготные состояния, по видимому, могут быть летальными.

Наследственная гиперсегментация лейкоцитов (аномалия Унтрица). Эта редко встречающаяся аномалия, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, отличается преобладанием в крови нейтрофилов с четырьмя-пятью сегментами или более. Клинические проявления при этом отсутствуют.

Аномалия Мэйя — Хегглина. Это доминантно наследуемое состояние связано с аномалиями нейтрофилов и тромбоцитов.

Встречается редко. Нейтрофилы в большинстве своем содержат цитоплазматические включения неправильной формы голубого цвета, аналогичные тельцам, описанным Dohle. Последние состоят из преципитированного материала рибосомного происхождения и обычно встречаются при тяжело протекающих системных инфекциях. У больных с аномалией Мэйя — Хегглина необязательно развитие инфекции. У них определяются аномально большие тромбоциты и иногда тромбоцитопения. Последняя поддается коррекции с помощью спленэктомии.

Аномалия Алдера. При этом состоянии, наследуемом, по-видимому, по аутосомно-рецессивному типу, нейтрофильные гранулы отличаются большим размером и окрашиваются более интенсивно, чем гранулы интактных нейтрофилов. Они имеют характерный цвет лаванды или синий оттенок, что позволяет легко дифференцировать их от эозинофилов. У небольшого числа больных с мукополисахаридозами могут встречаться до некоторой степени аналогичные гранулы в нейтрофилах (тельца Рейлли) или чаще метакромные гранулы в цитоплазме лимфоцитов (тельца Митвоха).

КАЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ

Целый ряд синдромов, сопровождающихся дефектами нейтрофилов, характеризуется повышенной чувствительностью к инфекциям, несмотря на адекватное число нейтрофильных клеток в периферической крови.

Болезнь Крона (хроническая гранулематозная болезнь) является метаболическим дефектом, а именно недостаточностью NADP-оксидазы, в результате чего нейтрофилы утрачивают способность к перевариванию некоторых видов бактерий после их фагоцитирования.

Недостаточность миелопероксидазы. У небольшого числа больных с повышенной восприимчивостью к гнойным инфекциям и нарушением способности нейтрофилов к перевариванию бактерий или его замедлением определяют недостаточность фермента миелопероксидазы.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. У детей как негроидной, так и европеидной расы с недостаточностью Г-6-ФД в эритроцитах активность последней в лейкоцитах обычно сохранена или несколько снижена. Однако у некоторых больных активность ее в лейкоцитах может составлять не более 1% от нормы. У них в течение всей жизни повышена восприимчивость к инфекциям, что типично для хронической гранулематозной болезни.

Синдром Жоба. К больным с этим синдромом относят лиц, страдающих повторными тяжело протекающими холодными стафилококковыми абсцессами на коже. Уровень IgE в сыворотке у них заметно повышается, а хемотаксис нейтрофилов угнетен.

Нарушение способности лейкоцитов к хемотаксису. Процесс миграции лейкоцитов в очаги воспаления и инфекции в определенной степени зависит от системы комплемента; следовательно, при врожденной или приобретенной недостаточности в любой ее фазе замедление процессов хемотаксиса может привести к развитию инфекций. Известны случаи изолированного нарушения способности к хемотаксису, связанного с клеточными аномалиями (синдром ленивых лейкоцитов).

Список литературы

Общие вопросы

Davidson W. M. Inherited variations in leukocytes.—Br. Med. Bull., 1961, 17, 190.
Robinson W. A., Mangalik A. The kinetics and regulation of granulopoiesis.—Semin. Hematol., 1975, 12, 7.

Нейтропении

Adam E., Pearson H. A. Chloramphenicol-responsive congenital neutropenia.—N. Engl. J. Med., 1983, 309, 1039.
Al-Rashed R., Spangler J. Neonatal copper deficiency.—N. Engl. J. Med., 1971, 285, 841.
Boxer L. A., Greenberg M. S., Boxer G. J. Autoimmune neutropenia. N. Engl. J. Med., 1975, 293, 748.
Leventhal J. M., Silken A. B. Oxacillin-induced neutropenia in children.—J. Pediatr., 1976, 89, 769.
Pearson H. A., Lobel J. F., Kocoshis S. A. et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction.—J. Pediatr., 1979, 95, 976.
Pincus S. H., Boxer L. A., Stossel T. P. Chronic neutropenia in childhood.—Am. J. Med., 1976, 61, 849.
Shwachman H., Diamond L. K., Oski F. A. et al. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction.—J. Pediatr., 1964, 65, 645.

Качественные нарушения

Baehner R. L. Microbe ingestion and killing by neutrophils: Normal mechanisms and abnormalities.—Clin. Haematol., 1975, 4, 609.
Miller M. E. Pathology of chemotaxis and random mobility.—Semin. Hematol., 1975, 12, 59.
Quie P. G. Pathology of bactericidal power of neutrophils.—Semin. Hematol., 1975, 12, 143.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Жидкое состояние и свертываемость крови поддерживаются в динамическом равновесии с помощью точных регулирующих механизмов для того, чтобы после тривиальной травмы не наступало обескровливания организма и предотвращалось спонтанное тромбообразование. Гемостатический механизм по своей природе многокомпонентен: в него включены местная реакция кровеносных сосудов, разнообразная активность тромбоцитов и каскад взаимодействий циркулирующих специфических факторов свертывания.

Первым препятствием к кровотечению служит эндотелий сосудов. При нарушении целостности малых сосудов активные процессы их сужения и сдавления окружающими тканями обеспечивают контроль за мельчайшими очагами кровотечения. При этом не появляется необходимости в мобилизации процесса свертывания, однако для поддержания целостности малых сосудов и их эндотелиальной стабильности решающая роль принадлежит тромбоцитам. Гемостатические состояния, связанные с нарушениями тромбоцитов и растворимых белков, представляющих собой факторы свертывания, проявляются более драматично и приводят к ситуациям с более выраженным ургентным характером.

СХЕМА СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Согласно классической схеме, процесс свертывания крови протекает в три фазы: в фазе I в результате взаимодействия плазмы, тромбоцитов и тканевых соков формируется гипотетическое вещество, называемое тромбопластином; в фазе II протромбин в присутствии тромбопластина и кальция превращается в тромбин; последний в фазе III с помощью растворимого фибриногена превращается в различимый визуально фибриновый сгусток. Эта упрощенная схема, включающая в себя всего шесть веществ, была подвергнута дальнейшей разработке, в результате чего к настоящему времени выявлено около 12 факторов, и вполне обоснованно сохранить эту концепцию, в основе которой лежит представление о 3-фазной реакции. В табл. 18-4 перечислены известные факторы свертывания крови и часто употребляемые синонимы. Подробная схема системы свертывания представлена на рис. 18-8.

В фазе I, помимо все увеличивающегося числа открываемых факторов свертывания, были выделены внутренняя и внешняя система. Внутренний механизм связан с последовательным ферментативным превращением неактивных форм факторов XII, XI и IX. Активированный фактор IX взаимодействует с фактором VIII, тромбоцитарным фактором 3 и кальцием, что приводит к активации фактора X. Активированный фактор X взаимодействует с фактором V, называемым протромбиназой, способной превращать протромбин в тромбин, что сопровождается генерацией активности плазмы. Внешний механизм связан с превращением неактивной формы фактора VII в активное состояние с помощью вещества (тромбопластин), производного тканевой жидкости. Во внешней системе активированный фактор VII непосредственно активирует фактор X.

Фаза II связана с ферментативным расщеплением неактивного протромбина на более мелкие молекулы, одна из которых представляет собой активный тромбин. Для осуществления этого процесса необходимо присутствие в качестве субстрата фактора II, а также активированных факторов X и V и кальция.

Таблица 18-4. Факторы свертывания крови

Международное цифровое обозначение	Синоним	Примечания
I	Фибриноген	Цифровое обозначение используется редко; известна врожденная форма недостаточности (афибриногенемия)
II	Протромбин	Цифровое обозначение используется редко; известна врожденная форма недостаточности
III	Тромбопластин	Специфический фактор не выявлен
IV	Кальций	Цифровое обозначение используется редко
V	Лабильный фактор проакцелерин	Известна врожденная форма недостаточности (парагемофилия, болезнь Оврена)
VI	Активированный лабильный фактор акцелерин	В настоящее время не отделяется от фактора V
VII	Стабильный фактор проконвертин	Известна врожденная форма недостаточности
VIII	Антигемофильный фактор, или глобулин	Гемофилия A (классическая гемофилия); развивается при врожденной недостаточности
IX	Фактор Кристмаса, тромбопластический компонент плазмы	При врожденной недостаточности развивается гемофилия B
X	Фактор Стюарта — Прауэр	Известна врожденная форма недостаточности
XI	Предшественник тромбопластина плазмы	Известна врожденная форма недостаточности
XII	Фактор Хагемана	Врожденная форма недостаточности не сопровождается клиническими симптомами
XIII	Фактор, стабилизирующий фибрин	Известна врожденная форма недостаточности

И наконец, в фазу III тромбин отщепляет четыре небольших пептидных остатка от молекулы фибриногена, в результате чего обнажаются реактивные точки фибринового мономера. Момеры в дальнейшем спонтанно полимеризуются по типу как конец в конец, так и боковых ответвлений, в результате чего образуется фибрин. Фактор XIII способствует процессу образования латеральных мостиков с помощью специфических пептидных перекрестных связей между нитями фибрина, в результате чего образуется стабильный сгусток, имеющий трехмерную конфигурацию. Механизм свертывания крови находится во взаимодействии с другими системами, например с кинин-калликреиновой и фибринолитической.

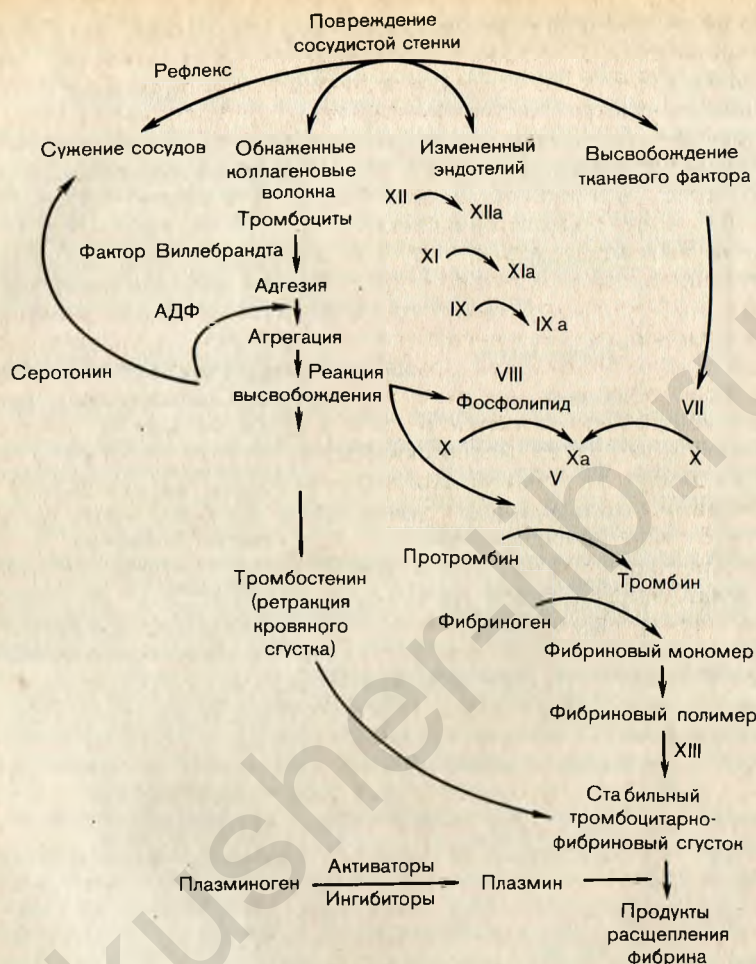


Рис. 18-8. Механизм гемостаза (схема) (по: Nathan D. G., Oski F. A. Hematology of Infance and child hood.—Ed. 2.—Philadelphia, W. B. Saunders, 1981).

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЗМА ГЕМОСТАЗА

Лабораторные пробы имеют важное значение для диагностики геморрагических заболеваний, однако трудно переоценить роль анамнеза, включая семейный, и данные физикального обследования. Большие врожденные дефекты системы свертывания крови почти всегда сопровождаются указаниями в анамнезе на склонность к кровоизлияниям и длительным кровотечениям после незначительных травм.

По числу тромбоцитов, результатам манжеточного теста и времени кровотечения оценивают состояние малых кровеносных сосудов. Манжеточный тест выполняют следующим образом: манжету тонометра раздувают до такой степени, чтобы стрелка прибора заняла на шкале среднее положение между цифрами, обозначающими систолическое и диастолическое давление, и оставалась в нем в течение 5 мин. В норме при сдавлении сосудов плеча на участке кожи площадью $2\frac{1}{2}$ см² образуется менее пяти петехиальных элементов. Большое число петехий свидетельствует о тромбоцитопении, нарушении функции тромбоцитов или повышенной ломкости (или дисфункции) малых сосудов. Определение времени кровотечения по Айви помогает оценить сосудистую и тромбоцитарную фазы системы гемостаза. Манжетку тонометра фиксируют на руке обследуемого и раздувают ее до того момента, пока стрелка не остановится на цифре, соответствующей 40 мм рт. ст. Затем скальпелем производят на коже разрез 2 мм длиной и глубиной. Появляющиеся капли крови удаляют с интервалами в 30 с. В норме кровотечение останавливается в течение 4—8 мин. Определение числа тромбоцитов очень важно для любого больного с подозрением на нарушение системы гемостаза. При их числе менее $40 \cdot 10^9$ /л тесты, на результаты которых влияет функция тромбоцитов, например время кровотечения и манжеточный, обычно позволяют выявить отклонения от нормы. К методам оценки функции тромбоцитов следует отнести и тесты на ретракцию кровяного сгустка, адгезию тромбоцитов стеклянными бусинами (тест Зальцеманна) и агрегацию тромбоцитов.

По времени свертывания крови можно оценить состояние всего механизма свертывания. Время, необходимое для образования плотного сгустка в стеклянной пробирке, в норме составляет 8—12 мин; при особенно тщательном исследовании в трех пробирках верхняя граница нормы составляет 15—19 мин. Эта проба относится к методам грубой оценки гемостатического механизма; при выраженных дефектах свертывающей системы время свертывания крови может не изменяться. Его оценка с помощью капиллярных трубок ненадежна.

Существуют простые и точные методы оценки свертывания крови в каждой фазе. При любом геморрагическом состоянии прежде всего необходимо оценить адекватность фазы III. При отсутствии адекватного количества фибриногена кровь не свертывается, поэтому результаты других лабораторных проб, при которых должен образоваться видимый сгусток, будут свидетельствовать об отклонении от нормы. Фаза III может быть оценена по тромбиновому времени, т. е. времени, необходимому для свертывания плазмы после добавления к ней бычьего тромбина. В норме оно составляет 15—20 с, а его увеличение свидетельствует о гипофибриногемии или о циркулирующем в крови анти-

коагулянте. Уровень фибриногена можно определить с помощью химических и иммунологических методов.

Фазу II достаточно просто можно оценить с помощью протромбинового времени, т. е. времени, необходимого для свертывания плазмы после добавления тромбoplastина и кальция. В норме оно составляет 12—14 с. При интактности фазы III его увеличение указывает на недостаточность факторов II, V, VII и X как по отдельности, так и в их комбинации. Разбросаны и доступны специфические методы оценки этих факторов. Для нарушения процессов коагуляции уровень ионизированного кальция должен быть ниже 1,25 ммоль/л.

Фазу I, наиболее сложный участок механизма свертывания, можно оценить с помощью целого ряда тестов. Под активированным частичным тромбoplastиновым временем (АЧТВ) подразумевают время, необходимое для свертывания плазмы, активированной путем инкубации с каолином, т. е. при исключении воздействия кальция и тромбоцитов или липидного фактора 3 (парциальный тромбoplastин). В норме АЧТВ составляет 25—40 с. Его определение несложно, это дешевый и надежный метод оценки адекватности факторов XII, XI, IX и VIII. Время потребления протромбина представляет собой стандартный метод оценки протромбина с использованием сыворотки вместо плазмы. Поскольку в процессе коагуляции крови расходуется протромбин, в сыворотке в норме содержится небольшое его количество, а протромбиновое время в ней увеличено до 35 с или более. Недостаточность разнообразных факторов фазы I сопровождается сниженной утилизацией протромбина. Если протромбиновое время сыворотки существенно не отличается от протромбинового времени плазмы, весьма вероятно недостаточность одного из факторов фазы I.

Определение генерации тромбoplastина относится к наиболее чувствительным методам из всех существующих для оценки фазы I. После инкубации смеси, состоящей из плазмы, сыворотки и субстрата тромбоцитов, через регулярные интервалы оценивают тромбoplastическую активность. Недостаточность любого фактора фазы I проявится изменением генерации тромбoplastина. При определенной модификации теста можно произвести точную количественную оценку факторов VIII и IX.

Чувствительность этих тестов широко варьирует. Так, например, количество фактора VIII в плазме всего 1—2% от нормы оказывается вполне достаточным для поддержания времени свертывания крови в физиологических пределах. Уровень фактора VIII, составляющий 3—5% от нормы, не влияет на результаты определения потребления протромбина. Отклонения от нормы результатов проб на АЧТВ и генерацию тромбoplastина становятся очевидными при снижении фактора VIII до уровня 15—20% от нормы.

При изменениях АЧТВ, потребления протромбина или генера-

ции тромбопластина способы их коррекции позволяют идентифицировать специфику недостаточности факторов свертывания. При абсорбции интактной плазмы сульфатом бария в ней сохраняются факторы VIII и XI. В интактной сыворотке содержатся факторы IX и XI. Следовательно, если эти изменения могут быть скорригированы при добавлении абсорбированной плазмы, но не при добавлении сыворотки, можно считать доказанным недостаточность фактора VIII. Если же они нормализуются при добавлении сыворотки, а не адсорбированной плазмы, диагностируют недостаточность фактора IX. Нормализация этих показателей при добавлении как сыворотки, так и плазмы свидетельствует о недостаточности фактора XI.

НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ КОАГУЛЯЦИИ. ИЗМЕНЕНИЯ ФАЗЫ I

Гемофилии относятся к наиболее часто встречающимся и серьезным формам врожденных нарушений процессов свертывания крови. Они связаны с генетически обусловленной недостаточностью факторов VIII, IX или XI.

ГЕМОФИЛИЯ А (НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАКТОРА VIII, КЛАССИЧЕСКАЯ ГЕМОФИЛИЯ, НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АНТИГЕМОФИЛЬНОГО ФАКТОРА

Около 8% случаев заболеваний гемофилией связано с присутствием на X-хромосоме гена, ответственного за выраженное снижение активности в плазме фактора VIII (антигемофильный фактор, АГФ). Молекула последнего состоит, по-видимому, из двух участков: высокомолекулярного, обозначаемого VIIIa_г и содержащего фактор Виллебранда и антигенную детерминанту, и второго, низкомолекулярного, обозначаемого VIIIк и обладающего прокоагулянтной, или свертывающей, активностью. Были получены специфические антитела, направленные против того и другого участка молекулы. Следовательно, есть возможность измерять уровни в плазме VIIIa_г и VIIIк; у здоровых лиц уровень их уравновешен.

У больных гемофилией А уровень в крови VIIIa_г находится в пределах нормы, а уровень VIIIк снижен до 0—5%. Заболевают обычно мальчики, матери которых являются носительницами признака. При носительстве сохраняется в пределах нормы уровень антигена VIIIa_г, но на 50—60% от нормы снижен уровень VIIIк. В настоящее время это позволяет идентифицировать с большой точностью женщин-носительниц и дает возможность проводить генетические консультации. В 80% случаев в семейном анамнезе выявляют характерные признаки. Спорадические случаи могут

представлять собой новые мутации и отличаются тенденцией к тяжелому течению заболевания. Выраженность клинических проявлений зависит от уровня фактора VIII в плазме. У тяжелобольных он составляет 1—2% от нормы, при умеренном течении заболевания снижается до 2—5% от нормы, а при легком — до 6—30%. Как правило, клиника его отличается постоянством у членов одной и той же семьи.

Клинические проявления. Поскольку фактор VIII не проникает через плаценту, тенденция к кровотечениям может стать очевидной уже в неонатальном периоде. Обычно после инъекций образуются гематомы, а операция обрезания сопровождается кровотечением. С другой стороны, во многих случаях клинические признаки отсутствуют. По мере повышения активности у растущего ребенка появляются тенденции к чрезмерному образованию кровоизлияний. Минимальные травмы у него сопровождаются развитием обширных внутримышечных гематом. Относительно легкие повреждения, например языка или слизистой оболочки губ, сопровождаются кровотечениями, продолжающимися в течение нескольких часов или даже дней, и часто становятся именно тем событием, которое обуславливает установление диагноза. У 90% больных при выраженной патологии уже к возрасту 3—4 лет появляются отчетливые клинические признаки повышенной кровоточивости.

Отличительной чертой гемофилии служит гемартроз. Кровоизлияния в локтевые, коленные и голеностопные суставы сопровождаются болями в них, отеком и ограничением движений. Это может быть вызвано относительно небольшой травмой, и часто создается впечатление, что они появились спонтанно. Повторные геморрагии могут привести к дегенеративным изменениям в суставе, сопровождающимся остеопорозом, атрофией мышц и в конечном итоге приводящим к неподвижности суставов. Определенное беспокойство больному доставляют периоды спонтанной гематурии, однако обычно она не бывает выраженной. Неотложные состояния, угрожающие жизни, обуславливаются внутрочерепными кровоизлияниями и кровотечениями в области шеи.

У больных с уровнем фактора VIII, превышающим 6% от нормы, выраженная симптоматика может отсутствовать. «Легкая форма гемофилии» в этом случае может проявляться лишь склонностью к длительным кровотечениям после удаления зубов, других хирургических вмешательств или травмы.

Данные лабораторных исследований. Характерные изменения, имеющие значение для диагностики и выявляемые при проведении тестов на коагуляцию, обусловлены выраженной недостаточностью фактора VIII. Активированное частичное тромбопластиновое время значительно удлиняется. Потребление протромбина изменяется столь значительно, что протромбиновое время становится практически однозначным как для плазмы, так и для сыворотки. Значительно нарушается генерация тромбопластина. Измененные

показатели корригируются при добавлении интактной плазмы, адсорбированной сульфатом бария. Добавление сыворотки не сопровождается эффектом. При более легком течении заболевания изменения могут быть только АЧТВ и генерация тромбопластина.

Лечение. Большое значение в уходе за больными детьми, страдающими гемофилией, имеет предупреждение травм. В период раннего детства кровать и манеж ребенка следует обкладывать подушками, а обучение его ходьбе должно проходить при тщательном наблюдении за ним. По мере роста ребенка следует поощрять к участию в некоторых видах физической активности, не сопровождающихся повышенным риском травматизации. Весьма важно придерживаться тактики, заключающейся в нечто среднем между чрезмерной опекой и вседозволенностью. Ацетилсалициловая кислота и другие лекарственные препараты, влияющие на функцию тромбоцитов, могут спровоцировать сильное кровотечение, в связи с чем они строго противопоказаны больным гемофилией. Поскольку больной ребенок может получать препараты крови в течение всей жизни, его следует в возрасте 3—6 мес иммунизировать к вирусу гепатита В.

При кровотечении решающее значение приобретают заместительная терапия, позволяющая предупредить болевой синдром, недееспособность и кровотечения, угрожающие жизни. Цель ее состоит в том, чтобы довести уровень в плазме фактора VIII до таких значений, при которых создается надежность системы гемостаза. На современном этапе это может быть осуществлено лишь с помощью внутривенных инфузий свежей плазмы или ее концентрированных препаратов (свежую или свежемороженную плазму вводят в количестве 10—15 мл/кг через 12 ч). Соблюдая этот режим введений, удастся поддерживать фактор VIII на уровне выше 10—25% по сравнению с нормой. В связи с опасностью перегрузки системы кровообращения в течение 24 ч не следует вводить более 30 мл/кг плазмы.

Возможности лечения больных гемофилией увеличились после того, как были разработаны концентрированные препараты фактора VIII. Они позволяют точно рассчитать дозу, необходимую для создания гемостатического уровня фактора. Согласно результатам исследования, в 1 мл плазмы содержится 1 ЕД фактора VIII. Следовательно, поскольку объем плазмы составляет примерно 45 мл/кг, для повышения уровня фактора VIII при гемофилии с 0 до 100% необходимо ввести 45 ЕД/кг его концентрата. Обычно для того чтобы уровень фактора VIII у реципиента повысился до 50—100%, его приходится вводить в дозе 25—50 ЕД/кг. Поскольку время его полураспада в плазме составляет 8—12 ч, для поддержания желаемого уровня необходимо проводить повторные инфузии.

Существует несколько видов концентратов фактора VIII. Наиболее дешевый из них — криопреципитат, который может быть приготовлен в обычной банке крови из свежей плазмы. Из 250 мл ее

обычно удается получить одну упаковку криопреципитата, содержащую 75—125 ЕД фактора VIII. Однако его количество в разных упаковках может весьма варьировать. Введение криопреципитата в количестве содержимого одной упаковки на 5 кг массы тела может обусловить повышение уровня фактора в плазме реципиента до 50% от нормы. Поскольку криопреципитат готовится из одной заготовки крови, т. е. полученной от одного донора, то риск таких трансфузионных инфекций, как гепатит В или СПИД, после его введения значительно меньший, чем после введения концентратов, приготовляемых из больших объемов плазмы. Некоторые исследователи рекомендуют использовать криопреципитат для лечения детей раннего возраста. Применяемые в последнее время концентраты АГГ проверены на отсутствие в них вирусов гепатита и СПИДа. Риск инфицирования ими можно снизить еще более, если концентрат перед введением нагреть.

В настоящее время доступны коммерческие препараты, содержащие большие количества относительно чистого фактора VIII. Они выпускаются в виде лиофилизированных порошков, расфасованных во флаконы по 250—500 ЕД, причем раствор для инфузии может быть приготовлен непосредственно перед ней. Эти препараты чрезвычайно удобны и просты в обращении. Их действие и низкий уровень в них белка позволяют быстро нормализовать гемостатические уровни фактора VIII при введении в очень небольших объемах.

В коммерческих концентратах фактора VIII содержатся также анти-А и анти-В изогемагглютинины, поэтому при введении их большого объема у лиц с группой крови А или В может произойти гемолиз крови. Присутствующий в концентратах фибриноген может стать причиной гиперфибриногенемии.

При сильном кровотечении у ребенка, больного гемофилией, необходимо немедленно приступить к заместительной терапии. Местное лечение должно заключаться в наложении давящей повязки и применении холода, однако этими мероприятиями ни в коем случае нельзя подменять заместительную терапию. При гемартрозе следует обеспечить больному повышение уровня фактора VIII до 50%, а затем, по меньшей мере в течение следующих 48—72 ч, поддерживать его хотя бы на уровне, превышающем 5% от нормы. Для этого при ординарных кровотечениях достаточным оказывается однократное введение концентрата фактора VIII в дозе 20—30 ЕД/кг. В начале кровотечения показана иммобилизация, однако в течение 48 ч с целью предупреждения фиброза и анкилоза сустава следует приступить к пассивным физическим упражнениям. Вопрос о необходимости аспирации крови из сустава остается спорным. Если в результате несвоевременного начала заместительной терапии кожа над суставом напряжена, аспирация крови, выполненная после проведения адекватного лечения препаратами фактора VIII, может способствовать снятию болевого син-

дрома. Ведущей в ведении больного с гемартрозом все же остается заместительная терапия, о чем свидетельствуют равноценные результаты лечения, проведенного как с аспирацией крови из сустава, так и без нее. Интенсивная заместительная терапия препаратами фактора VIII в сочетании с адекватным ортопедическим ведением больных с гемартрозом во многих случаях позволяет предупредить деформацию сустава и инвалидизацию больного. Лица с подобными осложнениями в настоящее время встречаются значительно реже. При кровоизлияниях в жизненно важные органы, например в головной мозг или область шеи, а также при подготовке больного к большой операции показана интенсивная заместительная терапия, направленная на поддержание уровня в плазме фактора VIII выше 75% в течение 2 нед. Постоянное его внутривенное введение в дозе 2 ЕД/(кг · ч) обеспечивает постоянный уровень 50%. При кровоточивости слизистых оболочек, при экстракции зубов заместительную терапию можно проводить на фоне введения эpsilon-аминокапроновой кислоты (100 мг/кг через 6 ч). Пунктировать допускается только поверхностные вены; аспирация крови из бедренной и яремной вен очень опасна: после нее возможен летальный исход. Накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что рано начатое лечение препаратами фактора VIII сопровождается снижением уровня заболеваемости и инвалидизации и способствует уменьшению дозы вводимого препарата и сокращению сроков лечения при кровотечениях. Родители больного и дети старших возрастных групп могут быть обучены методам внутривенного введения концентратов в домашних условиях, что позволяет существенно снизить продолжительность госпитализации, уровень заболеваемости и значительно экономить средства.

Основными препятствиями к проведению лечения в домашних условиях служат недоступность концентратов и их цена. Вряд ли вызывает сомнение тот факт, что лечение на дому с периодической оценкой его результатов и консультацией лечащего врача представляет собой оптимальный подход к ведению ребенка, страдающего гемофилией, и членов его семьи, но позволяет надеяться на то, что это позволит нынешнему поколению больных детей перейти в старшие возрастные группы без выраженной физической и психической инвалидизации. С другой стороны, в результате этого могут развиваться отдаленные осложнения. Нарушение активности печеночных ферментов обнаруживают у 50% больных. Известны случаи развития хронического активного гепатита и цирроза печени. У многих больных выявляют антитела к вирусам гепатита В и СПИДа (HTLV-III). Это подтверждает необходимость активной иммунизации против гепатита В. Многие взрослые больные страдают гипертонзией и патологией почек, сопровождающейся гематурией; причины их остаются невыясненными. Согласно недавно полученным данным, при гемофилии легкой и средней

тяжести уровень фактора VIII в крови повышается после введения десмопрессина и даназола.

Ингибиторы фактора VIII. У 5—10% больных развивается рефрактерность к лечению фактором VIII, что связано с образованием в крови ингибиторов и антител. Образование ингибиторов не зависит от числа трансфузий плазмы, в связи с чем заместительную терапию не следует прерывать в надежде предотвратить этот процесс. Они относятся к IgG и характеризуются специфической активностью против фактора VIII. Их титр может колебаться от весьма низкого до крайне высокого, само присутствие ингибиторов может носить как транзиторный, так и весьма постоянный характер. Единицей ингибирования считают ингибирующую активность в 1 мл плазмы, в результате действия которой уровень фактора VIII в 1 мл интактной плазмы снижается с 1 до 0,5 ЕД. Если титр ингибитора высок, его действие преодолеть практически невозможно. Однако при кровотечении необходимо начать введение массивных доз концентрата фактора VIII или приступить к обмену переливанию свежей крови. Даже в присутствии ингибитора это может оказать временное действие. Подобная заместительная терапия должна ограничиваться лишь случаями кровотечений, угрожающих жизни. Попытки проведения иммунодепрессивной терапии в подобных ситуациях оказались безуспешными.

Новый подход к лечению детей, страдающих гемофилией, в организме которых образуется ингибитор фактора VIII, заключается в применении концентратов фактора IX (Konupe, Proplex), содержащих небольшие примеси активированного фактора VII и других факторов свертывания. Эта группа активированных факторов включается в каскад системы свертывания дистальнее уровня фактора VIII (см. рис. 18-8) и, таким образом, не поддается действию ингибитора.

Пренатальная диагностика. Риск передачи плоду мужского пола от матери-носительницы гена гемофилии составляет 50%. Пренатальная диагностика возможна с помощью исследования крови плода (мужского пола), получаемой при фетоскопии. В его плазме определяют уровень VIIIaг и VIIIк; как и у больных более старшего возраста, уровень VIIIaг, значительно превышающий уровень VIIIк, свидетельствует о поражении плода (мужского пола). С недавнего времени стало возможно распознавать гемофилию у плода по полиморфизму ДНК в фибробластах амниотической жидкости. Биопсия трофобласта позволяет поставить диагноз у 10—12-недельного плода.

ГЕМОФИЛИЯ В (НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАКТОРА IX, БОЛЕЗНЬ КРИСТМАСА)

Почти у 15% больных гемофилия генетически обусловлена недостаточностью фактора IX. Клинически она не отличается от

таковой при недостаточности фактора VIII. Наследуется эта форма гемофилии по X-сцепленному рецессивному типу. По тяжести клинических проявлений она широко варьирует в соответствии с уровнем фактора IX в сыворотке.

Данные лабораторных исследований. У больного обычно изменяются АЧТВ, потребление протромбина и генерация тромбопластина. *In vitro* эти изменения корректируются при добавлении интактной сыворотки, но не адсорбированной плазмы.

Лечение. Заместительная терапия заключается в инфузиях плазмы. При кровотечении необходимо вводить ее в количестве 10—15 мл/кг через 12—24 ч. Реакция на лечение более выражена при использовании свежей или свежемороженой, чем консервированной плазмы; криопреципитат и концентраты фактора VIII неэффективны.

Коммерческие концентраты факторов II, VII, IX и X (Копупе, Proplex) богаты фактором IX (около 250 ЕД в одном флаконе), в связи с чем их можно вводить в тех же дозах, что и препараты фактора VIII. Поскольку период полураспада фактора IX составляет около 24 ч, его можно вводить реже, чем препараты фактора VIII. Некоторые коммерческие концентраты загрязнены вирусом сывороточного гепатита, поэтому их (особенно при заболеваниях печени) следует использовать с большой осторожностью. Кроме того, после лечения этими концентратами у больных, особенно в послеоперационном периоде, может произойти тромбоз сосудов, что, по-видимому, обусловлено присутствием в них активированных факторов свертывания крови.

ДРУГИЕ ВИДЫ ГЕМОФИЛИЙ

Гемофилия С (недостаточность фактора XI, недостаточность в плазме предшественника тромбопластина). Это обычно легко протекающее заболевание наследуется по аутосомно-доминантному или полностью рецессивному типу. Характерные случаи отмечены среди представителей обоего пола. Обычные клинические проявления, в том числе кровотечения из носа, как правило, выражены умеренно, сильные кровотечения и гемартрозы регистрируются редко. При тяжело протекающем заболевании изменяются АЧТВ, потребление протромбина и генерация тромбопластина. Состояние может быть скорригировано при введении интактных плазмы и сыворотки. При значительном кровотечении плазму следует вводить в количестве 10—15 мл/кг через 12—24 ч.

Дефект Хагемана (недостаточность фактора XII). Заболевание обусловлено гомозиготным наследованием аутосомного гена, что сопровождается выраженной недостаточностью фактора XII. Несмотря на заметные изменения, выявляемые в фазе I системы свертывания крови (АЧТВ и время свертывания), клинические проявления кровоточивости отсутствуют. У некоторых больных отмечают склонность к тромбозам.

Ангиогемофилия (болезнь Виллебранда). Это доминантно наследуемое заболевание отличается сложностью своей природы и характеризуется снижением уровня фактора VIII в сочетании с сосудистыми нарушениями, обуславливающими увеличение времени кровотечения. В противоположность классической форме гемофилии при нем отсутствуют различия в уровнях компонентов VIIIк и VIIIаг: уровень как первого, так и второго снижен. Снижается и адгезивность тромбоцитов, которые в отличие от тромбоцитов здоровых лиц не образуют агрегатов при добавлении в обогащенную ими плазму антибиотика ристоцетина. Этот дефект тромбоцитов обусловлен недостаточностью в плазме фактора VIII, необходимого для их функции.

Из клинических проявлений следует отметить кровотечения из носа и десен, меноррагии, длительные кровотечения из тканей после их разреза и их повышенную кровоточивость после травмы или во время операции. Время кровотечения обычно увеличено. Инфузии свежей плазмы способствуют повышению уровня фактора VIII, который поддерживается в течение нескольких дней за счет синтеза *de novo*, однако во время кровотечения они оказывают непостоянный эффект. Оно может быть скорректировано с помощью криопреципитата, что, по-видимому, более предпочтительно в качестве заместительной терапии при кровотечениях или при подготовке к операции. Препарат рекомендуется вводить из расчета содержимое трех — четырех упаковок на 10 кг массы тела через 12 ч в течение 2 дней, а затем содержимое двух упаковок на 10 кг массы тела в течение 24 ч в течение 4—6 дней. Как и при гемофилии, показано лечение десмопрессинном.

ФАЗА II СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Факторы II, V, VII и X входят в состав фазы II свертывающей системы; их принято обозначать как протромбиновый комплекс. Они продуцируются в печени, за исключением фактора V, для их нормального синтеза необходимо присутствие витамина К. Он необходим для реакции α -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты. При этом неактивные предшественники факторов II и VII переходят в активную форму. Лабораторная диагностика этих видов недостаточности основывается на выявлении увеличенного протромбинового времени. Клинически значимые кровотечения обычно не наступают до тех пор, пока протромбиновое время не будет более 20—25 с, что соответствует уровню этих факторов, составляющему 10—15% от нормы.

Известны случаи генетически обусловленных врожденных видов недостаточности факторов II, V и VII. Чаще всего встречаются больные с недостаточностью фактора V (парагемофилия, болезнь Оврена). Из клинических проявлений при этих видах

недостаточности отмечают кровоизлияния под кожу, в слизистые оболочки, мягкие ткани и кровоизлияния после травмы. Гемартрозы нетипичны для них. Больные обычно не поддаются лечению витамином К, в связи с чем при активном кровотечении им необходимо вводить свежую плазму.

Геморрагическая болезнь новорожденных

Заболевание проявляется повышенной кровоточивостью и переходящим течением. Оно обусловлено недостаточностью факторов свертывания, зависящих от витамина К. В настоящее время обсуждается вопрос о роли функциональной незрелости печени.

Уровень факторов II, VII, IX и X в пуповинной крови составляет приблизительно 50% от нормы и после рождения быстро снижается, достигая самой низкой точки к 48—72 ч жизни. У 0,25—0,5% новорожденных этот процесс снижения уровня столь выражен, что может наступить сильное кровотечение. В последующем уровень факторов постепенно повышается, оставаясь тем не менее на протяжении нескольких недель более низким, чем у взрослых. Его повышение связано с всасыванием витамина К из пищевых продуктов. Им богато коровье молоко. Поскольку в женском молоке он содержится в небольших количествах, симптоматика заболевания чаще встречается (при отсутствии профилактического применения витамина) у детей, находящихся на грудном вскармливании, по сравнению с детьми, получающими молочные смеси.

Клинические проявления. В большинстве случаев геморрагические проявления становятся очевидными на 2—3-й день жизни. К частым признакам заболевания относятся мелена, кровотечение из пупочной ранки и гематурия. Из наиболее тяжелых осложнений следует отметить внутричерепные кровоизлияния и гиповолемический шок.

Лечение. Профилактическое применение витамина К способствует предупреждению снижения в постнатальном периоде уровня факторов протромбинового комплекса и практически исключает возможность развития геморрагической болезни. Рекомендуется использовать препараты витамина К, поскольку они не обладают гемолитическими свойствами его аналогов. Определенный эффект может быть получен при назначении витамина матери, однако более выраженный терапевтический эффект отмечается при введении его ребенку. Столь малая доза витамина, как 25 мкг, способна предупредить снижение уровня протромбинового комплекса в постнатальном периоде; рекомендуемая в настоящее время доза 1 мг безопасна и эффективна при введении как парентерально, так и внутрь. Увеличение дозы не сопровождается повышением терапевтического эффекта.

При появлении клинических признаков заболевания необхо-

димо ввести 1 мг витамина К внутримышечно, после чего через 2 ч кровотечение обычно прекращается. При внутричерепных или кровоизлияниях в другие жизненно важные органы внутривенно вводят 10—15 мг/кг свежей плазмы, что приводит к немедленной коррекции гемостатического дефекта. Выраженная анемия и шок также могут корригироваться с помощью инфузий свежей крови.

У недоношенных новорожденных могут отмечаться сложные геморрагические состояния, при которых в процесс вовлекается целый ряд факторов свертывания крови и выявляются аномалии тромбоцитов. В подобных ситуациях витамин К оказывается неэффективным в связи с незрелостью печени. При выраженных кровотечениях показаны инфузии свежей плазмы.

У ребенка, вышедшего из периода новорожденности, недостаточность витамина К встречается редко. Известно о «поздних» формах геморрагической болезни у детей, проживающих на Дальнем Востоке, особенно в Японии, и находящихся на естественном вскармливании. Нарушение процессов всасывания жиров в кишечнике и длительное лечение антибиотиками широкого спектра действия могут обусловить недостаточность витамина К. Кистозный фиброз (муковисцидоз) и атрезия желчевыводящих путей могут осложняться нарушениями в протромбиновом комплексе. В этих случаях показано профилактическое лечение водорастворимым витамином К. В прошлом в некоторые питательные смеси, приготовленные на основе мясных продуктов или гидролизатов белков, входило малое количество витамина; в настоящее время этот их недостаток устранен. При далекозашедших заболеваниях печени за счет вовлечения в процесс ее клеток может быть нарушен синтез факторов протромбинового комплекса. В этом случае лечение витамином К редко оказывается эффективным. Антикоагулянтные свойства дикумарола и родственных ему препаратов обусловлены их препятствием синтезу факторов II, VII и X. Витамин К в подобных случаях служит специфическим антидотом.

ФАЗА III СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Врожденная афибриногемия. Это редко встречающееся заболевание детерминируется действием аутосомных рецессивных генов. Несмотря на полное отсутствие коагулирующей способности крови, у больных, как правило, не отмечают кровотечения или гемартрозы, однако травма или хирургическое вмешательство могут сопровождаться тяжелыми кровотечениями. Лечение с применением концентрированного фибриногена в дозе 100 мг/кг обеспечивает достижение гемостатических уровней его в плазме. Поскольку период полураспада фибриногена составляет 5 дней, необходимость в частых инфузиях отпадает. Введение его концентратов сопровождается повышенным риском сывороточного гепатита. Фибриноген содержится в криопреципитате, в связи с чем его можно использовать для лечения больных.

Врожденные дисфибриногенемии. Целый ряд аномальных типов функционально неполноценного фибриногена может обусловить состояния, характеризующиеся тенденцией к кровоточивости. Они наследуются по доминантному типу. У ребенка выявляется увеличение тромбинового времени, однако уровень фибриногена, определяемый с помощью химических или иммунологических методов, находится в пределах нормы.

Недостаточность фактора XIII (недостаточность фибринстабилизирующего фактора). Чаще всего заболевание выявляется у новорожденного, когда кровотечение наступает при отпадении пуповины. К основным клиническим проявлениям относятся желудочно-кишечные, внутричерепные и внутрисуставные кровотечения. При обычном обследовании ребенка отклонений со стороны системы свертывания не обнаруживают. Недостаточность фактора XIII диагностируют при выявлении изменений в процессе растворения сгустка в 5 М растворе мочевины и сокращения времени лизиса эуглобулинового сгустка.

Список литературы

- Abildgaard C. F.* Current concepts in the management of hemophilia.—*Semin. Hematol.*, 1975, 12, 223.
- Abildgaard C. F., Button M., Harrison J.* Prothrombin complex concentrate (Konyne) in the treatment of hemophilic patients with factor VIII inhibitors.—*J. Pediatr.*, 1976, 200, 1976.
- Aledort L. M.* Current concepts in diagnosis and management of hemophilia.—*Hosp. Pract.*, 1982, 17, 77.
- Baehner R. L., Strauss H. S.* Hemophilia in the first year of life.—*N. Engl. J. Med.*, 1966, 275, 524.
- Bleyer W. A., Hakami N., Shepard T. H.* The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant.—*J. Pediatr.*, 1971, 75, 838.
- Deforges J. F.* AIDS and preventative treatment in hemophilia.—*N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 94.
- Glader B. E., Buchanan G. R.* The bleeding.—*In: The Critically Ill Child — Diagnosis and Management.* 2nd eds /Ed. C. A. Smith. Philadelphia, WB Saunders, 1977.
- Hathaway W. E.* The bleeding newborn.—*Semin. Hematol.*, 1975, 12, 175.
- Hilgartner M. W.* Hemophilic arthropathy.—*Adv. Pediatr.*, 1974, 21, 139.
- Lane P. A., Hathaway W. E.* Vitamin K in infancy.—*J. Pediatr.*, 1985, 106, 351.
- Perkins H. A.* Correction of the hemostatic defects of von Willebrand's disease.—*Blood*, 1967, 30, 375.
- Sutherland J. M., Glueck H., Gliser G.* Hemorrhage disease of the newborn.—*Am. J. Dis. Child.*, 1967, 113, 524.
- Wanier A. I., Lusha J. M.* DDAVP: Useful alternative to blood components in moderate hemophilia A and von Willebrand's Disease.—*J. Pediatr.*, 1983, 102, 228.

ПУРПУРЫ

Пурпуры представляют собой группу заболеваний, характеризующихся небольшими кровоизлияниями в поверхностные слои кожи, в результате чего на ней появляются участки фиолетового

цвета. Мельчайшие экстравазаты, образующиеся по ходу малых сосудов, называют петехиями, более обширные кровоизлияния — экхимозами. Кровотечения могут происходить из слизистых оболочек в различные органы и ткани. В зависимости от числа тромбоцитов пурпуры принято подразделять на две основные группы. При тромбоцитопенических пурпурах число тромбоцитов не превышает $40 \cdot 10^9/\text{л}$, и кровоизлияния обусловлены именно этим. При нетромбоцитопенических пурпурах кровотечения обусловлены дефектом малых кровеносных сосудов или связаны с нарушениями функции тромбоцитов, несмотря на их адекватное число.

Тромбоциты представляют собой утратившие ядро клеточные фрагменты, продуцируемые мегакариоцитами в костном мозге. Крупные размеры последних отражают их полиплоидные свойства. По мере достижения зрелости цитоплазма мегакариоцита фрагментируется, что сопровождается высвобождением большого числа тромбоцитов. Продолжительность их жизни в периферической крови составляет 7—10 дней. Они обладают целым набором внутренних антигенов, отличных от антигенов эритроцита, но часть из них аналогична некоторым антигенам лейкоцита.

Тромбоциты принимают непосредственное участие в процессах, связанных с сосудистым компонентом системы гемостаза, и в процессах образования кровяного сгустка. Они необходимы для поддержания целостности сосудистого эндотелия; при травме малого кровеносного сосуда в очаге повреждения происходит скопление тромбоцитов, формирующих гемостатический сгусток. Контакт с внесосудистыми компонентами, такими как коллаген, инициирует их адгезию. Высвобождение тромбоксана (производное простагландина) и эндогенного АDP вызывает прочную агрегацию тромбоцитов. Высвобождаемые во время этих процессов серотонин и гистамин способствуют большему сужению сосуда. В состав тромбоцита входит фосфолипид, обладающий частичной активностью тромбопластина, что имеет большое значение для процесса свертывания крови. Кроме того, тромбоцит служит транспортным средством для других факторов свертывания, адсорбирующихся на его поверхности. И наконец, присутствие этих клеток — необходимое условие для нормальной ретракции кровяного сгустка.

В норме число тромбоцитов составляет $150—400 \cdot 10^9/\text{л}$. Их число меньше нижнего предела свидетельствует о тромбоцитопении, связанной либо с их неадекватной продукцией, либо с усиленным процессом разрушения или удаления из системы кровообращения. Недостаточная продукция тромбоцитов почти во всех случаях обусловлена дисфункцией костного мозга, при которой уменьшено число мегакариоцитов. В отличие от этого при тромбоцитопениях, обусловленных усиленным разрушением тромбоцитов, число мегакариоцитов находится в пределах нормы или несколько увеличено. Гипомегакариоцитарные тромбоцитопении представ-

ляют собой результат аплазии костного мозга или инфильтрации костного мозга аномальными или опухолевыми тканями. В связи с неблагоприятным прогнозом этих заболеваний костного мозга в каждом случае выявления выраженной тромбоцитопении неясной этиологии показана стерильная пункция. Обычно получение аспирата костного мозга не сопровождается сильным кровотечением даже при выраженной тромбоцитопении, поскольку тромбопластины тканевого сока, как правило, осуществляют функцию гемостаза.

НЕТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКИЕ ПУРПУРЫ

Пурпура на фоне неизмененного числа тромбоцитов

К самой частой форме нетромбоцитопенической пурпуры относится анафилактическая пурпура, или синдром Шенлейна — Геноха (геморрагический васкулит). Она представляет собой острый воспалительный процесс неясной этиологии, при котором нарушения происходят в малых сосудах кожи, суставов, пищеварительного тракта и почек. Для нее типично распределение сыпи по периферии: на ногах и ягодицах. У многих больных отмечаются явления артрита, нефрита или желудочно-кишечные кровотечения. Петехии у них следует дифференцировать от элементов ранней стадии менингококкемии или септицемии, вызванной другими видами микроорганизмов. При бактериальном эндокардите петехии обусловлены септическими эмболами. Токсический васкулит может сопровождаться геморрагической сыпью, что отражает реакцию на лекарственные препараты, например мышьяк и йод. Аналогичная картина может наблюдаться при вирусных или риккетсиозных инфекциях.

При тромбастениях, или тромбоцитопатических пурпурах, тромбоциты, число которых не изменено, отличаются функциональной неполноценностью, что проявляется петехиальными элементами и чрезмерной кровоточивостью. О функциональных изменениях тромбоцитов могут свидетельствовать нарушения ретракции кровяного сгустка или же неспособность тромбоцитов поддерживать в норме процесс генерации тромбопластина. При этом могут увеличиваться размеры тромбоцитов или происходить другие морфологические их изменения. В литературе встречаются упоминания о врожденных нарушениях функции тромбоцитов, причем некоторые из них сопровождаются соматическими дефектами (см. Weiss, 1975).

Нарушение агрегации тромбоцитов, вызванное лекарственными препаратами

Некоторые медикаментозные средства, угнетая активность ферментов из группы циклооксигеназ, вызывают необратимое снижение синтеза простагландина внутри тромбоцита. В результате не высвобождаются эндогенный ADP и производное простагландина

тромбоксан, имеющие решающее значение для агрегации тромбоцитов. Эти аномалии могут быть выявлены с помощью агрегометра, позволяющего определить отсутствие так называемой вторичной волны их агрегации. В основном свойствами подавлять активность циклооксигеназ обладает ацетилсалициловая кислота, причем независимо от дозы. Агрегация тромбоцитов нарушается у взрослых уже через 1 ч после приема даже 300 мг препарата. Эти изменения сохраняются в течение 4—6 дней, т. е. до тех пор, пока из системы кровообращения не исчезнут тромбоциты, подвергшиеся его воздействию. В обычных условиях действие препаратов не сопровождается какими-либо клиническими признаками, однако может увеличиваться время кровотечения. С другой стороны, если у больного нарушена система свертывания крови, например при гемофилии или после хирургического вмешательства, может наступить сильное кровотечение. В этих случаях ацетилсалициловая кислота и другие лекарственные препараты, угнетающие процесс агрегации тромбоцитов, противопоказаны. Вместо них при соответствующих показаниях следует назначать, например, ацетаминофен (парацетамол). Ацетилсалициловая кислота может проникать через плаценту и влиять на функцию тромбоцитов, вызывая кровотечение у новорожденных; в связи с этим не следует назначать ее женщине в III триместре беременности. При сильных кровотечениях, наступивших после ее приема, показана трансфузия тромбоцитной массы.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКИЕ ПУРПУРЫ

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Острая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), т. е. чаще всего встречающаяся форма тромбоцитопенических пурпур у детей, сопровождается петехиями, кровоточивостью слизистых оболочек и кожных покровов и в отдельных случаях кровоизлияниями в ткани. При этом заметно уменьшается число тромбоцитов в периферической крови, несмотря на адекватное число мегакариоцитов в костном мозге.

Этиология. Заболевание часто связано с сенсбилизацией после вирусных инфекций, поскольку примерно у 70% детей его выявляют после краснухи, кори или вирусных инфекций дыхательных путей. Время, прошедшее после них до развития пурпуры, в среднем составляет 2 нед. Как и у взрослых, заболевание у детей имеет, по-видимому, в своей основе иммунные механизмы. С помощью методов исследования, используемых в настоящее время, в острых случаях редко удается обнаружить тромбоцитарные антитела; с другой стороны, в связанном состоянии с тромбоцитами были обнаружены высокие уровни IgG; они могут представлять собой иммунные комплексы, адсорбированные на поверхности тромбоцитов.

Клинические проявления. Заболевание часто начинается остро. Через 1—4 нед после перенесенной вирусной инфекции или же без предшествующего заболевания у ребенка появляются генерализованная петехиальная сыпь и тенденция к легкому образованию кровоподтеков. Последние асимметрично расположены и больше выражены на ногах. Заметны кровоизлияния в слизистые оболочки с образованием геморрагических пузырьков на деснах и в области губ. Носовые кровотечения могут быть тяжелыми и с трудом останавливаются. К наиболее серьезным осложнениям относятся внутрисердечное кровоизлияние, которое встречается примерно у 1% больных. Печень, селезенка и лимфатические узлы не увеличены. За исключением признаков повышенной кровоточивости, общее состояние больного не страдает. Острая стадия заболевания, сопровождающаяся спонтанными кровотечениями, продолжается всего 1—2 нед. Тромбоцитопения затем может сохраняться, однако спонтанные кровоизлияния в слизистые оболочки и кожу постепенно прекращаются. В некоторых случаях заболевание развивается исподволь, сопровождаясь умеренно выраженной склонностью к образованию кровоподтеков и появлением малочисленных петехиальных элементов на коже.

Данные лабораторных исследований. Число тромбоцитов в периферической крови составляет менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$. В мазках крови они представлены клетками крупных размеров (мегатромбоциты) и отражают усиление продуктивных процессов в костном мозге. Результаты манжеточной пробы, время кровотечения и ретракция кровяного сгустка свидетельствуют об изменении функции тромбоцитов. Число лейкоцитов находится в пределах нормы, анемия при отсутствии значительной кровопотери не проявляется.

В аспирате костного мозга выявляют неизмененные гранулоцитарные и эритроцитарные ряды и часто умеренную эозинфилию. Число мегакариоцитов находится в пределах нормы или увеличено. Некоторые из них представлены незрелыми формами, характеризующимися темной базофильной цитоплазмой; процесс отшнуровки тромбоцитов происходит в малочисленных точках, однако какие-либо патогномичные или диагностические морфологические признаки отсутствуют. Эти изменения отражают интенсификацию мегакариоцитарного цикла.

Дифференциальный диагноз. Идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру следует дифференцировать на основании результатов исследования костного мозга от апластических или инфильтративных процессов в нем. При отсутствии отклонений в результатах физикального обследования вероятность аплазии костного мозга или вытеснения его ткани патологическими тканями невелика. Кроме того, формула крови, за исключением уменьшенного числа тромбоцитов, не изменяется. С другой стороны, пренебрежение в некоторых случаях исследованием костного мозга может привести к диагностическим ошибкам и, следова-

тельно, к несвоевременному началу правильного лечения. Заметное увеличение селезенки свидетельствует о первичном заболевании печени в сочетании с застойной спленомегалией, липидозе или ретикулоэндотелиозе. Тромбоцитопеническая пурпура может быть первичным проявлением системной красной волчанки или лимфомы, однако для маленьких детей это нетипично; у подростков эта зависимость более вероятна, в связи с чем им показаны серологические исследования на предмет выявления системной красной волчанки. При уменьшении числа тромбоцитов у детей раннего возраста (особенно у мальчиков) следует исключить возможность генетически обусловленной тромбоцитопении.

Лечение. Прогноз даже при отсутствии специфического лечения весьма благоприятный. В течение 3 мес полностью выздоравливают 75% больных, большинство же больных выздоравливают в течение 8 нед. Выраженные спонтанные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния происходят обычно в начальной стадии заболевания. По окончании острой стадии склонность к спонтанным кровотечениям постепенно исчезает. Через 9—12 мес примерно у 90% детей нормализуется уровень тромбоцитов в крови. Рецидивы редки.

Переливание свежей крови или концентратов тромбоцитов неэффективно либо сопровождается временным эффектом, что связано с кратковременной жизнеспособностью попавших в организм больного тромбоцитов. Однако его следует проводить при кровотечениях, угрожающих жизни больного.

При легком течении заболевания и отсутствии кровоизлияний в сетчатку или в слизистые оболочки специфическое лечение не показано. Следует тщательно следить за тем, чтобы исключить падения ребенка и травмы. По поводу бактериальных инфекций следует назначать соответствующую антибиотикотерапию. Витамины К и С не оказывают терапевтического действия. Внутривенное введение плазмы, а в последнее время больших доз (400 мг/кг на 4 дня) гамма-глобулина сопровождается продолжительным увеличением числа тромбоцитов, значительным учащением ремиссий в острых и иногда хронических случаях. Большую ценность представляют кортикостероиды. Несмотря на то что лечение ими не приводит к уменьшению числа хронических случаев заболевания, они способствуют уменьшению его тяжести и укорочению продолжительности острой стадии. Тяжелобольным показан преднизолон в дозе 1—2 мг/кг или соответствующий эквивалентный препарат. Необходимость лечения кортикостероидами в легких случаях неоднократно подвергалась сомнению, несмотря на то что под их воздействием число тромбоцитов достигает гемостатических уровней более быстрыми темпами. При тяжелых геморрагических проявлениях либо при подозрении на внутричерепное кровоизлияние (головная боль, явления менингизма или другие неврологические признаки) следует вводить преднизолон в массивных дозах

(5—10 мг/кг). Этого режима необходимо придерживаться до тех пор, пока не нормализуется уровень тромбоцитов, или в течение 3 нед, после чего препарат отменяют, даже если число тромбоцитов остается небольшим. Помимо кушингоидных признаков и отставания роста, длительное лечение кортикостероидами может сопровождаться угнетением функции костного мозга. Если тромбоцитопения продолжается более 4—6 мес, можно провести повторный краткий курс лечения. Спленэктомия производят только у хронически больных, у которых тромбоцитопения сохраняется более года, а также у больных, не поддающихся лечению кортикостероидами. В большинстве случаев состояние больного улучшается. Лишь у 2% детей заболевание проявляет склонность к хроническому течению и характеризуется рефрактерностью к лечебным мероприятиям. В подобных случаях можно прибегнуть к помощи иммунодепрессивных препаратов (азатиоприн, винкристин).

Другие виды тромбоцитопенических пурпур

Тромбоцитопении, обусловленные лекарственными препаратами. Лечение некоторыми препаратами может сопровождаться иммунной тромбоцитопенией. Хинидин и апроналид (седормид) могут выполнять роль гаптенов, вступающих в связь с белками на поверхности тромбоцитов и стимулирующих образование антител. Введение этих препаратов сенсibilизированным лицам вызывает у них выраженную тромбоцитопению. Синдром редко встречается у детей, поскольку эти лекарственные средства не находят широкого применения в педиатрической практике. Тем не менее в каждом случае больного тромбоцитопенией необходимо тщательно обследовать и выяснить, подвергался он воздействию лекарственных средств или нет, и если подвергался, то отменить потенциально опасные препараты.

Синдром Вискотта — Олдрича и другие наследственные формы тромбоцитопений. Больной с синдромом Вискотта — Олдрича страдает экземой, у него появляются геморрагии, обусловленные тромбоцитопенией, и повышается восприимчивость к инфекциям. Все это обусловлено иммунологическим дефектом, наследуемым по Х-сцепленному рецессивному типу. В костном мозге число мегакариоцитов остается в пределах нормы, однако ядра многих из них приобретают причудливую форму. Гомологичные тромбоциты при попадании в организм больного проявляют нормальную жизнеспособность, но у аутологичных тромбоцитов сокращается продолжительность жизни и уменьшаются размеры. Синдром может представлять собой необычную ситуацию, при которой тромбоцитопения обуславливается нарушениями процессов образования и высвобождения тромбоцитов из костного мозга, несмотря на адекватное число в костном мозге мегакариоцитов. Спленэктомия часто приводит к сепсису, заканчивающемуся

смертью больного, вместе с тем есть сообщение о выраженной положительной динамике после операции в отношении числа тромбоцитов в периферической крови. В послеоперационном периоде целесообразно провести профилактическое лечение пенициллином. У некоторых больных развиваются лимфоретикулярные злокачественные опухоли. Известно о немногочисленных случаях положительного воздействия препаратов, содержащих фактор переноса, или трансплантации костного мозга.

Известен также целый ряд других типов наследственных тромбоцитопений. Некоторые из них наследуются по X-сцепленному, другие — по аутосомному типу. Лечение, в том числе спленэктомия, обычно малоэффективно. Неординарно высокий уровень смертности среди молодых лиц мужского пола после спленэктомии, произведенной при подозрении на идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), дает основание считать, что даже при отсутствии других признаков заболевания X-сцепленная форма тромбоцитопении может представлять собой вариант синдрома Вискотта — Олдрича. Таким образом, диагноз ИТП у юноши с тромбоцитопенией может быть поставлен только после его тщательного обследования. В подобных случаях следует определять продолжительность жизни тромбоцитов.

Недостаточность тромбопоэтина. У нескольких детей хроническая тромбоцитопения была связана с недостаточностью в плазме фактора созревания мегакариоцитов. Число тромбоцитов в периферической крови увеличивалось после повторных инфузий плазмы. В других, до некоторой степени аналогичных, случаях после введения плазмы купировались эпизодическая тромбоцитопения и микроангиопатический гемолиз.

Тромбоцитопения в сочетании с кавернозной гемангиомой (синдром Казабаха — Мерритт). У некоторых детей раннего возраста с обширными кавернозными гемангиомами на туловище, конечностях или в органах брюшной полости выявляют выраженную тромбоцитопению и другие признаки нарушения внутрисосудистого свертывания крови. Результаты гистологических и радиоизотопных методов исследования свидетельствуют о том, что в подобных случаях тромбоциты попадают в «ловушку» обширного сосудистого русла опухоли, в котором и разрушаются. В периферической крови их число уменьшается, а эритроциты фрагментируются, в костном мозге определяется адекватное число мегакариоцитов. Спонтанный тромбоз внутри опухоли может приводить к облитерации сосудистых каналов и спонтанному выздоровлению; однократное облучение в дозе 600—800 рад способствует ускорению этого процесса, однако может появиться необходимость в повторных курсах лечения. При соответствующих анатомических условиях может быть предпринята попытка внешнего сдавления опухоли или тотальное ее иссечение, однако хирургическое лечение может сопровождаться кровотечениями, не поддающимися

контролю. Кортикостероиды могут ускорить процессы инволюции опухоли, в связи с чем вполне оправдан пробный курс лечения ими, особенно маленьких детей. Спленэктомия неэффективна и противопоказана.

Тромбоцитопения новорожденных

Тромбоцитопения новорожденных может быть проявлением первичных заболеваний гемopoэтической системы или передачи аномальных факторов от матери.

Тромбоцитопения. Разнообразные инфекции плода и новорожденного могут сопровождаться тромбоцитопенией. Она может служить причиной сильных спонтанных кровотечений. К подобным инфекциям следует отнести вирусные (особенно краснуху и цитомегалию), протозойные, такие как токсоплазмоз, сифилис, и бактериальные, особенно вызванные грамотрицательными бактериями. У ребенка, кроме того, обычно отмечается гемолиз в сочетании с выраженной анемией и желтухой. Печень и селезенка увеличиваются в размерах, изменения в костном мозге варьируют, но, как правило, в нем уменьшается число мегакариоцитов.

Иммунная тромбоцитопения новорожденных. Примерно у 30% детей, родившихся от женщин с активной формой идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, в период новорожденности выявляют тромбоцитопению, обусловленную трансплацентарной передачей антитромбоцитарных антител. В редких случаях заболевания в неонатальном периоде диагностировали у детей, родившихся от женщин с указанием на идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру в прошлом, у которых число тромбоцитов было в пределах нормы, а основное заболевание находилось в неактивной стадии в течение многих лет. В момент рождения петехии у ребенка отсутствуют, однако в течение нескольких минут после него появляются распространенные петехиальные элементы. Могут произойти кишечные кровотечения, кровотечения из почек и внутричерепные кровоизлияния. В легких случаях симптоматика скудная. Гепатоспленомегалия отсутствует. Тромбоцитопения сохраняется в течение 2—3 мес. Несмотря на то что лечение не сопровождается выраженным эффектом, острые кровотечения могут быть остановлены путем переливания свежей крови, ее обменного переливания или введения тромбоцитарной массы. Данные, подтверждающие эффективность кортикостероидов, не получены, однако последние могут быть использованы при выраженной тромбоцитопении, при которой число тромбоцитов не достигает $20 \cdot 10^9/\text{л}$. Поскольку заболевание преходяще, спленэктомия противопоказана. Лечение беременной за одну неделю до родов кортикостероидами или внутривенное введение гамма-глобулина способствует снижению тяжести заболевания у новорожденного.

Если в организме плода циркулируют тромбоцитарные анти-

гены, отсутствующие в организме матери, может произойти изоиммунизация. При достаточно высоком титре материнских антител к тромбоцитарным антигенам плода число антител, проникших через плаценту в его организм, может оказаться достаточным, чтобы вызвать тромбоцитопению. Заболевание может носить семейный характер, причем часто поражаются первенцы. Из клинических признаков следует отметить петехии и другие геморрагические проявления. С помощью чувствительных тестов, основанных на фиксации комплемента, антитромбоцитарные антитела могут быть выявлены примерно у 50% детей. Чаще всего процесс связан с антигеном PLA-1. Временно кровотечение может быть остановлено при проведении обменного переливания. В качестве специфического эффективного лечения может служить смесь тромбоцитов, которые легче всего получить путем приготовления отмытых тромбоцитарных концентратов материнского происхождения. Заболевать могут дети и от последующих беременностей. С целью предохранения головы ребенка от травмы во время родов методом родоразрешения следует считать операцию кесарева сечения, проведенную в плановом порядке.

При лекарственной тромбоцитопении у беременной как антитела, так и непосредственно лекарственный препарат могут проникать через плаценту, что обуславливает тромбоцитопению у новорожденного. В подобных случаях при выраженных геморрагических проявлениях следует рассматривать вопрос о проведении лечения кортикостероидами и особенно обменного переливания крови.

Врожденная гипопластическая тромбоцитопения в сочетании с аномалиями развития (синдром тромбоцитопения — отсутствие лучевой кости). Известно о семейном заболевании, при котором выраженная тромбоцитопения сочеталась с аплазией лучевой кости и больших пальцев кистей, а также с аномалией сердца и почек. Геморрагические проявления становятся очевидными в течение первых дней жизни ребенка. Уровень гемоглобина находится в пределах нормы, в некоторых случаях отмечаются лейкоцитоз и даже лейкоидные реакции. В костном мозге отсутствуют мегакариоциты.

При синдроме обнаруживаются те же аномалии развития, что при панцитопении Фанкони, при которой изменения в крови обычно не проявляются ранее 3—4-го года жизни. В отличие от синдрома Фанкони хромосомные аномалии не выявляются. Ни у одного ребенка с врожденной гипопластической тромбоцитопенией не удавалось проследить развития полной картины синдрома Фанкони. Результаты одновременно проведенных наблюдений за больными с тем и другим состоянием внутри одной семьи отсутствуют.

Тромбоцитоз (тромбоцитемия)

Число тромбоцитов более $750 \cdot 10^9/\text{л}$ следует определять как тромбоцитоз. Он может стать более выраженным при кровоте-

ниях, железodefицитной и гемолитических анемиях и первичных миелопролиферативных заболеваниях. Острые и хронические воспалительные состояния также могут сопровождаться этой реакцией. При болезни Кавасаки число тромбоцитов постоянно превышает $60 \cdot 10^9/\text{л}$. Оно велико и у детей с асплинией и у взрослых, больных серповидно-клеточной анемией. После спленэктомии по поводу идиопатической тромбоцитопенической пурпуры или гемолитической анемии часто резко увеличивается число тромбоцитов, через 10—14 дней после операции достигающее более $1000 \cdot 10^9/\text{л}$. Как правило, необходимость в специфическом лечении, например, антикоагулянтами, не возникает в связи с тем, что тромбоз развивается крайне редко. При выявлении факторов, предрасполагающих к его развитию, следует рассмотреть вопрос о применении ацетилсалициловой кислоты (или дипиридамола), угнетающей агрегационную функцию тромбоцитов.

Известен случай первичного тромбоцитоза, сопровождавшийся эпизодами тромбоза и инфарктом миокарда.

Список литературы

- Canales M. L., Mauer A. M.* Sex-linked hereditary thrombocytopenia as a variant of Wiskott—Aldrich syndrome.—*N. Engl. Med.*, 1967, 277, 899.
- Glader B. E., Buchanan G. R.* The bleeding neonate.—In: *The Critically ill Child—Diagnosis and Management*/Ed. C. A. Smith.—Ed. 2.—Philadelphia: W. B. Saunders, 1977.
- Hall J., Levin J., Kuhn J. et al.* Thrombocytopenia with absent radius (TAR)—*Medicine*, 1969, 48, 411.
- Imbach R., Barundune S., d'Apuzzo V.* High dose gamma-globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura.—*Lancet*, 1981, 1, 1228.
- Karpatkin S.* Autoimmune thrombocytopenic purpura.—*Blood*, 1980, 56, 329.
- Karpatkin M., Pargesh F., Karpatkin S.* Platelet counts in infants of women with autoimmune thrombocytopenia: Effect of Steroid administration to the mother.—*N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 936.
- Lightsey A. L., Koenig H. M.* Platelet associated immunoglobulin G in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura.—*J. Pediatr.*, 1979, 94, 20.
- Lum L. G., Turbergen D. G., Corash L. et al.* Splenectomy in the management of thrombocytopenia of the Wiskott—Aldrich Syndrome.—*N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 892.
- McIntosh S., Pearson H. A.* Isoimmune neonatal purpura.—*J. Pediatr.*, 1973, 82, 1020.
- Sartorius J. A.* Steroid therapy of acute idiopathic thrombocytopenia purpura in children: Pulmonary results of a randomized cooperative study.—*Am. J. Pediatr. Hem. Oncol.*, 1984, 6, 165.
- Sills R. H.* Thrombotic thrombocytopenia purpura.—*Am. J. Pediatr. Hem. Oncol.*, 1984, 6, 425.
- Simons S. M., Main C. A., Yarsh H. M. et al.* Idiopathic thrombocytopenic purpura in children.—*J. Pediatr.*, 1975, 87, 16.
- Spach M. A., Howell D. A., Harris J. S.* Myocardial infarction with multiple thrombosis in a child with primary thrombocytosis.—*Pediatrics*, 1963, 31, 268.
- Weiss H. J.* Platelet physiology and abnormalities of platelet function.—*N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 531.
- Zinkham W. H., Osborn J. E., Medearis D. N., Jr.* Blood and bone marrow findings in congenital rubella.—*J. Pediatr.*, 1965, 67, 985.

Термином «коагулопатия потребления» объединяют большую группу состояний, сопровождающихся диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. К одним из его последствий относится распространенное отложение фибрина в сосудистом русле, в результате чего могут наступить ишемия и некроз тканей, появляются генерализованные геморрагии и развивается гемолитическая анемия.

Этиология. Целый ряд патологических процессов, в том числе гипоксия, ацидоз, некроз тканей, эндотоксический шок и повреждение эндотелия, может обусловить диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. В связи с этим становится вполне понятным столь большое число заболеваний, сопровождающихся этим процессом. К ним следует отнести переливание несовместимой крови, цианотические врожденные пороки сердца, сепсис (особенно осложнившийся инфекцию, обусловленную грамотрицательными микроорганизмами), риккетсиозные инфекции, укусы змей, молниеносную форму пурпуры, гигантскую гемангиому, злокачественные опухоли, острый промиелоцитарный лейкоз и многие другие.

Клинические проявления. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови чаще всего происходит при тяжело протекающих системных заболеваниях. Нередко первые признаки кровоточивости (петехии и пурпура) появляются в местах венепункций или хирургического разреза тканей. Могут тромбироваться сосуды многих органов. Наиболее впечатляющ этот процесс при инфарктах обширных участков кожи и подкожных тканей, а также почек. В результате гемолиза быстро развивается анемия.

Данные лабораторных исследований. Последовательность развития процесса изучена недостаточно. По-видимому, при этом потребляются лабильные факторы свертывания (II, V и VIII), фибриноген и тромбоциты, увеличивается протромбиновое, частично тромбопластиновое и тромбиновое время. Может значительно уменьшиться число тромбоцитов. В мазках крови определяются фрагментированные шиповидные и шлемообразные эритроциты (шизоциты). Эти изменения считают микроангиопатическими. В связи с активизацией фибринолитического механизма в крови появляются продукты расщепления (деградация) фибрина.

Лечение. Основная роль в лечении принадлежит контролю за основным патологическим процессом, обусловившим диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, или его ликвидации. Инфекции, шок, ацидоз и гипоксия должны быть немедленно купированы. При их эффективной коррекции кровотечение быстро останавливается, а лабораторные показатели нормализуются.

В качестве заместительной терапии по поводу основного пато-

логического процесса можно вводить тромбоцитную массу или свежезамороженную плазму. К использованию гепарина в настоящее время отношение весьма сдержанно, поскольку все большее число данных свидетельствует о том, что он не влияет существенно на прогноз. Большинство исследователей рекомендуют ограничить его применение случаями, когда происходит действительный распространенный процесс тромбообразования, например при молниеносной пурпуре. При показаниях к лечению гепарин следует вводить в дозе 100 ЕД/кг внутривенно через 4—6 ч. При кровотечении у тяжелобольного новорожденного с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови следует рассмотреть вопрос об обменном переливании свежей крови.

Тромбофлебит

У детей симптоматический тромбофлебит встречается довольно редко. Наиболее распространенным этиологическим фактором служит травма ног или тазовых органов. Застойные явления, связанные с иммобилизацией, повышают риск тромбофлебита. Частота его увеличивается при беременности, использовании пероральных противозачаточных средств и нефротическом синдроме. При лечении больного часто пытаются корригировать механизм свертывания.

Распространенный глубокий тромбофлебит на ногах сопровождается их диффузным отеком, болью и цианозом, глубокий — болями в области икроножных мышц при резком тыльном сгибании ступни (признак Гоменса). Иногда удается пальпировать глубоко залегающие болезненные шнуроподобные образования. При необходимости диагноз может быть подтвержден с помощью венографии.

При тромбозе глубоких вен ноги больной должен соблюдать постельный режим, нога при этом находится в приподнятом положении, местно назначают тепло. Внутривенно следует ввести гепарин в дозе 50—100 ЕД/кг через 4 ч. В качестве альтернативы его можно вводить после первоначальной инъекции 50—75 ЕД/кг внутривенно капельно со скоростью 10—20 ЕД/кг в час в течение 2 ч. Частичное тромбопластиновое время поддерживают на уровне 60—80 с, т. е. в 2 раза превышающем норму. При появлении признаков разрешения процесса больного можно перевести на прием антикоагулянтов внутрь. Адекватность их дозы оценивают при повторном определении протромбинового времени, которое должно составлять 20—30 с. Лечение продолжают в течение 3—6 мес.

Тромбофлебит глубоких вен может осложниться эмболией легочных сосудов; ее признаки варьируют в зависимости от размеров инфарктной зоны. Помощь в диагностике могут оказать такие методы исследования, как рентгенография грудной клетки и перфузионные радиоизотопные методы. Антикоагулянты вводят длительно.

Врожденная недостаточность антитромбина III, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, сопровождается повторными тромбозами глубоких вен и эмболией легочных сосудов. Результаты стандартных проб, используемых с целью оценки системы свертывания крови, находятся в пределах нормы, однако уровень антитромбина III составляет 25—50%. Для лечения больных было предложено постоянно использовать антикоагулянты непрямого действия.

Фибринолиз

Процесс растворения кровяного сгустка сложен и представляет собой важный физиологический механизм. Он включает в себя целый ряд достаточно изученных факторов, к основным из которых относятся фибринолитический фермент, называемый плазмином, и неактивный его предшественник плазминоген. Тромбин и урокиназа, обнаруживаемая в моче, представляют собой наиболее важные вещества, трансформирующие неактивный плазминоген в активную форму. Фибринолитическая система активизируется одновременно с установлением процесса свертывания крови. В результате этого при заболеваниях, сопровождающихся ее диффузным внутрисосудистым свертыванием, в кровеносной системе появляются продукты распада фибрина и повышается фибринолитическая активность плазмы. Последнее проявляется спонтанным распространением кровяного сгустка при инкубации свернувшейся крови или укорочением времени лизиса эуглобулина. Иногда спонтанный фибринолиз может сопровождаться симптомами геморрагии. В некоторых случаях трудно от дифференцировать первичный фибринолиз от коагулопатий потребления, при которых фибринолитический процесс вторичен. При них снижен уровень факторов I, II, V и VIII и уменьшено число тромбоцитов, тогда как при фибринолизе число тромбоцитов обычно находится в пределах нормы, а изменения других факторов свертывания непостоянны. Определенный эффект может быть получен при лечении эпсилон-аминокапроновой кислотой, однако она не показана при коагулопатии потребления.

Гемолитико-уремический синдром

Это острое состояние у новорожденных и детей раннего возраста обычно развивается после перенесенного острого гастроэнтерита. Вскоре после него появляются признаки и симптомы гемолитической анемии, тромбоцитопении и гломерулонефрита. Развивается двусторонний некроз коркового слоя почек. Уровень смертности достигает 30%. В качестве одной из этиологических причин предполагают инфекционный агент.

Данные лабораторных исследований. Гемолитическая анемия

сопровождается появлением эритроцитов причудливой формы. Многие из них сморщены и деформированы, в крови встречаются многочисленные ферроциты, шиповидные и шлемовидные эритроциты (см. рис. 18-2, д). Уменьшение числа тромбоцитов на фоне неизмененного числа мегакариоцитов в костном мозге свидетельствует об усиленном процессе разрушения тромбоцитов в периферической крови. Результаты проб, позволяющих оценивать систему свертывания крови, не отклоняются от нормы. В моче определяются белок, эритроциты и цилиндры. Олигурия и азотемия отражают тяжелое повреждение почек. В их биоптате выявляют отложения фибрина в малых кровеносных сосудах и клубочках, что свидетельствует о диффузном повреждении эндотелия.

Лечение. Вопросы лечения больных с уремией и анурией рассмотрены в соответствующем разделе. При выраженной анемии показано переливание крови. Кортикостероиды и гепарин, по видимому, не оказывают существенного влияния на прогноз заболевания и выживание больных.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Это редко встречающееся и тяжело протекающее заболевание имеет много общего с гемолитико-уремическим синдромом. Диффузная эмболия и тромбоз малых кровеносных сосудов головного мозга проявляются неврологическими признаками, например афазией, слепотой и судорогами. Прогноз неблагоприятен. При лабораторных исследованиях выявляют тромбоцитопению и гемолитическую анемию с деформацией фрагментированных эритроцитов. Плазмаферез или внутривенное введение гамма-глобулина в 60—70% случаев сопровождается эффектом. Кортикостероиды и спленэктомия показаны при рефрактерных формах болезни.

Молниеносная пурпура

Молниеносная пурпура представляет собой необычное заболевание, развивающееся, как правило, в фазе выздоровления от бактериальных и вирусных инфекций. Появляются диффузные симметричные кровонизлияния, сопровождающиеся выраженными васкулитом и некрозом кожи и подкожных тканей, особенно в области ягодиц и ног. При этом крайне выражен токсикоз. Уровень смертности высок. У выжившего больного отторгаются обширные участки кожи и мышечных тканей, вовлеченных в гангренозный процесс, в результате чего требуются пластические операции. Число тромбоцитов не изменяется по сравнению с нормой или уменьшено. В мазках крови обнаруживают фрагментированные эритроциты. Уровень потребляемых факторов свертывания, особенно фибриногена, снижен. В отдельных случаях эффект был получен от заместительной терапии с использованием фибриногена

и свежей плазмы, а также массивных доз кортикостероидов. Внутривенное введение гепарина в дозе 50—100 ЕД/кг (0,5—1 мг/кг) через 4—6 ч или инфузия декстрана позволяет приостановить прогрессирующий процесс и способствует коррекции дефектов системы свертывания крови.

Список литературы

- Allen D. M.* Heparin therapy of purpura fulminans.—*Pediatrics*, 1966, 32, 211.
Corrigan J. J., Jordan C. M. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation.—*N. Engl. J. Med.*, 1970, 283, 778.
Korrigan J. J., Kienat J. F. Effect of heparin in experimental gram-negative septicemia.—*J. Infect. Dis.*, 1975, 131, 138.
Hathway W. E. Disseminated intravenous coagulation.— In: *The Critically ill Child.*/Ed. C. A. Smith.—Ed. 2.—Philadelphia: W. B. Saunders, 1977.
Lieberman E. Hemolytic uremie syndrome.—*J. Pediatr.*, 1972, 80, 1.

СЕЛЕЗЕНКА

С древних времен селезенка служила предметом всевозможных домыслов и предположений. Плиний считал ее органом, заключающим в себе чувство веселья и смех, Гален предполагал, что она окружена тайной. В селезенке отсутствуют какие-либо уникальные клетки или ткани, однако строение и анатомические связи сообщают ей уникальные свойства и функции. Она представляет собой скопление лимфоидных и фагоцитирующих ретикулоэндотелиальных клеток со сложной сетью ветвящихся капилляров и фенестрированных синусоидов. Все это обуславливает ее свойства биологического фильтра.

Функции. Селезенке может быть приписан целый ряд функций, причем некоторые из них имеют непосредственное отношение к процессам кроветворения и некоторым заболеваниям.

Резервуарная функция. У низших животных селезенка представляет собой сократительный орган, что обусловлено значительным количеством гладкомышечных волокон в ее капсуле и трабекулах. У человека мышечная ткань селезенки выражена слабо, в связи с чем в норме резервуарная функция не является ведущей. После введения адреналина происходит выброс из нее фактора VIII и тромбоцитов. В норме она содержит около 25 мл крови, однако ее количество увеличивается по мере увеличения размеров селезенки независимо от причины. Секвестрационные кризы, сопровождающие серповидно-клеточную анемию, представляют собой усиление резервуарной функции.

Гемопоз. У плода в селезенке происходит активное кроветворение, однако к возрасту 6 мес процесс гемопоза у него постепенно стихает, если не развивается гемолитическая болезнь новорожденных. При некоторых заболеваниях, таких как талассемия или остеопетроз, процесс сохраняется или возобновляется в пост-

натальном периоде. Вопрос о том, что служит стимулом для него, остается открытым.

«Просеивающая» функция. Этот термин используют для определения способности селезенки, связанной с ее уникальной системой циркуляции и структурой, удалять пораженные и аномальные клетки крови из системы кровообращения. Эта функция может быть четко продемонстрирована тем, что эритроциты и тромбоциты, несущие на своей поверхности даже небольшое количество антител, подвергаются в ней избирательной секвестрации и уничтожению. Другим примером процесса «просеивания» может служить активность селезенки, направленная на уничтожение сфероцитов.

«Улавливающая» функция. Селезенка обладает способностью удалять, или «вылавливать», внутрицитоплазматические включения, такие как тельца Хауэлла — Жолли или сидеротические гранулы эритроцитов, не разрушая клетки. У лиц с удаленной селезенкой в периферической крови определяется относительно большое число клеток с подобными включениями.

Разрушение стареющих эритроцитов. Селезенка, по-видимому, служит основным местом разрушения стареющих эритроцитов. С другой стороны, эту функцию без затруднений могут принять на себя другие отделы ретикулоэндотелиальной системы. В связи с этим при отсутствии селезенки продолжительность жизни эритроцитов значительно не увеличивается.

Влияние на мембрану эритроцитов. Считается, что в норме селезенка оказывает определенное, хотя и мало изученное, влияние на мембрану эритроцитов. При ее отсутствии последние становятся более плоскими и истонченными. Кроме того, увеличивается число мишеневидных клеток, а осмотическая резистентность повышается. В периферической крови после спленэктомии или у лиц с асплинией с помощью контрастной микроскопии в интерферентной фазе в мембране 20% эритроцитов или более выявляют своеобразные углубления, напоминающие кратеры. В норме эти углубления, или «оспины», которые в действительности могут быть небольшими пузырьками, встречаются в мембране менее 1% эритроцитов.

Фильтрующая и иммунологическая функции. Поскольку циркулирующая в селезенке кровь тесно соприкасается с лимфоидными и ретикулоэндотелиальными элементами, она играет важную роль в механизмах первичной защиты от бактерий, попадающих в кровеносную систему. Особо важная роль принадлежит селезенке в незрелом организме (ребенок), а также при нарушении иммунитета, поскольку она становится основным местом удаления микроорганизмов, например пневмококков, при отсутствии специфических антител. Если антиген попадает в организм путем внутримышечного и подкожного введения, селезенка играет относительно второстепенную роль в процессах образования анти-

тел, однако при внутривенном введении малого количества частиц, обладающих антигенными свойствами, она играет решающую роль в процессе антителообразования.

Селезенка принимает большое участие в синтезе IgM, пропердина и «туфтсина», представляющего собой тетрапептид, способствующий фагоцитозу. У детей, подвергшихся спленэктомии, их уровень снижен.

Гормональная функция. Было высказано предположение о том, что в селезенке вырабатывается гормональное вещество («спленин»), влияющее на активность костного мозга. Данные, подтверждающие существование этого гормона, до настоящего времени не подтверждены, а гиперспленизм легче объясняется повышением фильтрующей и «просеивающей» активности селезенки. Она может находиться в функционально неактивном состоянии, несмотря на выраженное увеличение размеров, что бывает у маленьких детей с серповидно-клеточной анемией (функциональный гипоспленизм).

Клиническое обследование. При тщательной и осторожной пальпации расслабленной стенки живота можно надежно оценить разрывы селезенки. Ее край у левого подреберья удается пальпировать у 5—10% здоровых детей; при вирусных инфекциях он определяется чаще. Постоянно пальпируемая селезенка свидетельствует о 2—3-кратном увеличении ее размеров. Менее выраженное увеличение можно обнаружить при рентгенографии. Увеличенную селезенку следует дифференцировать от других образований в левом верхнем квадранте живота. Полезными признаками для идентификации могут служить следующие: верхний край селезенки уходит под реберную дугу, при пальпации края селезенки выявляется характерная выемка, над поверхностью пальпируемой селезенки всегда отсутствуют петли кишечника. При невозможности с уверенностью идентифицировать пальпируемое образование определенную информацию можно получить с помощью изотопного сканирования. В качестве метки для желатиновых серосодержащих коллоидных частиц могут использоваться изотопы с коротким периодом полураспада, такие как ^{99m}Tc . После его внутривенного введения коллоид быстро захватывается ретикулоэндотелиальными элементами печени, селезенки и в меньшей степени костным мозгом; сканирование позволяет определить размеры и конфигурацию селезенки и печени. Этот метод оказался незаменимым для выявления анатомических аномалий селезенки; уровень облучения больного при этом неинвазивном методе исследования крайне низкий.

В селезенке различают сосудистые, лимфатические и ретикулоэндотелиальные компоненты; повреждение любого из них может проявляться спленомегалией.

Некоторые причины спленомегалии у детей

I. *Болезни крови*

- Гемолитические анемии, обусловленные экстрамедуллярным кроветворением и гиперплазией ретикулоэндотелиальной ткани
- Врожденные и приобретенные гемолитические анемии
- Гемоглобинопатии и талассемия

II. *Инфекции*

- Бактериальные (септицемия, брюшной тиф, эндокардит)
- Вирусные (вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус и др.)
- Простейшие (малярия, токсоплазмоз)

III. *Застойная спленомегалия*

- Вторичная, обусловленная обструкцией воротной или селезеночной вены
- Вторичная, обусловленная внутривеночным заболеванием (цирроз)
- Хроническая застойная сердечная недостаточность

IV. *Инфильтративные процессы*

- Липоидозы (болезни Ниманна — Пика, Гоше)
- Нелипидные ретикулоэндотелиозы

V. *Кистозные образования*

- Врожденные (эпидермоидные кисты)
- Приобретенные (псевдокисты)

VI. *Новообразования*

- Лейкоз и лимфосаркома
- Болезнь Ходжкина
- Гемангиома и лимфангиома

VII. *Разнообразные заболевания*

- Ревматоидный артрит (болезнь Стилла)
- Системная красная волчанка

ГЕПАТОЛИЕНАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ

[ЗАСТОЙНАЯ СПЛЕНМЕГАЛИЯ, СИНДРОМ БАНТИ]

Отток венозной крови из селезенки может нарушаться в результате обструкции вен печени или портальной или селезеночной вены. Это сопровождается явлениями застоя и в конечном итоге приводит к спленомегалии. К заболеваниям печени, сопровождающимся воспалением паренхимы, фиброзам и сужению сосудов относятся постнекротический цирроз печени, галактоземия, болезнь Вильсона, муковисцидоз, атрезия желчевыводящих путей, недостаточность α_1 -антитрипсина и микрокистоз печени и почек. Гнойный омфалит, первичный или вторичный, после катетеризации пупочной вены может прогрессировать до развития тромбоза пупочной и тромбоза воротной вены. Иногда врожденные или приобретенные аномалии селезеночных или воротных вен могут вызвать их обструкцию и вторичную спленомегалию. В некоторых регионах мира основными причинами спленомегалии служат шистосомоз и малярия.

Клинические проявления. Первым указанием на патологический процесс может быть выявляемая при пальпации увеличенная селезенка. В ней может фильтроваться и разрушаться чрезмерное количество эритроцитов и тромбоцитов, в результате чего наступают кровотечения, обусловленные тромбоцитопенией, и разви-

вается анемия. В ответ на обструкцию воротной вены развивается коллатеральное кровообращение через систему короткой желудочной вены, вены пищевода, поверхностные абдоминальные и геморроидальные. В некоторых случаях первым клиническим проявлением застойной спленомегалии становится массивное кровотечение из разорвавшихся варикозно расширенных вен пищевода.

Данные лабораторных исследований. У больного выявляют панцитопению разной степени. В костном мозге происходит активный гемопоэз, определяется большое число мегакариоцитов. Результаты исследований функции печени свидетельствуют о вовлечении в процесс клеток паренхимы. Можно изменить давление в воротной вене, а при введении рентгеноконтрастных красителей в селезенку можно получить контрастное изображение селезеночных и воротных вен. Эта манипуляция обычно выполняется под визуальным контролем в связи с тем, что при чрескожной пункции можно повредить капсулу селезенки. При фиброзе или циррозе печени с помощью сканирования при использовании ^{99m}Tc можно выявить сморщенность печени и массивную спленомегалию.

Лечение. Необходимо определить локализацию обструкции. При вовлечении в процесс только селезеночной вены методом лечения служит спленэктомия, а при обструкции воротной вены на большом протяжении и при внутриселезеночной обструкции эта операция позволяет корригировать панцитопению, но не портальную гипертензию. С другой стороны, поскольку тромбоцитопения и нейтропения редко становятся причиной генерализованных кровотечений или инфекций, они не служат абсолютными показаниями к спленэктомии. При четких указаниях на портальную гипертензию или повторных, угрожающих жизни, кровотечениях показано создание портокавального анастомоза, что по сравнению со спленоренальным шунтированием более предпочтительно у маленьких детей. Успешная коррекция портальной гипертензии сопровождается уменьшением размеров селезенки и проявлений панцитопении. С другой стороны, могут произойти метаболические нарушения, особенно гипергаммонемиия.

АНОМАЛИИ СТРОЕНИЯ И ТРАВМА СЕЛЕЗЕНКИ

Кистоз селезенки. В селезенке могут образоваться кисты двух типов: эпидермоидные, выстланные ороговевающим цилиндрическим эпителием, и псевдокисты, по-видимому, посттравматические или постинфарктные. В псевдокистах отсутствует эпителиальная выстилка, они заполнены некротическими массами и кровью. Подозрения на кистоз селезенки могут возникнуть при случайном выявлении гладких образований в левом верхнем квадранте живота, смещающих желудок в медиальном направлении. Радионуклидное сканирование с ^{99m}Tc -желатиновым коллоидом позволяет четко установить внутриселезеночную локализацию образования.

К эффективным методам выявления кист селезенки относятся ультразвуковое исследование и компьютерная томография.

Добавочные селезенки. Множественные и добавочные селезенки отнюдь не редкость. Из 1413 детей, которым была произведена спленэктомия, у 229 (16%) была обнаружена одна добавочная селезенка или более. Обычно она располагается у хвоста или ворот поджелудочной железы. Врожденный синдром полиспленизма характеризуется левосторонней локализацией органов, врожденным пороком сердца. У детей при этом часто встречается внутрипеченочная атрезия желчевыводящих путей.

Врожденное отсутствие селезенки. Отсутствие селезенки относится к одному из проявлений необычной группы аномалий, включающих в себя сложные аномалии сердца и магистральных сосудов, сочетающиеся с тяжелым пороком сердца синего типа. При этом определяются явная декстрокардия и разной степени гетеротопия органов брюшной полости (синдром Ивемарка). Подозрение может возникнуть при исследовании периферической крови: в ней появляются мишеневидные клетки, увеличивается число сфероцитов и внутриэритроцитарных включений (тельца Хейнца и Хауэлла — Жолли), выявляются гранулы гемосидерина. При врожденной асплии повышается частота развития сепсиса.

Гиперспленизм. Диагноза «гиперспленизм» не существует, это собирательный термин, используемый для описания следующего клинического комплекса: 1) угнетение одного вида клеточных элементов крови или более; 2) активное формирование этого вида клеток в костном мозге; 3) увеличение селезенки, которое может быть результатом многих причин (см. табл. 14—9); 4) возможность коррекции этих изменений с помощью спленэктомии. Первичный гиперспленизм установить весьма трудно; необходимо исключить другие причины спленомегалии, сочетающейся с вторичной панцитопенией.

Функциональная гипоспления. Иногда в анатомически увеличенной селезенке может не проявляться активность ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Более четко это можно видеть у новорожденных и детей младшего возраста с серповидно-клеточной анемией. У большинства из них в возрасте после 6—18 мес с помощью ^{99m}Tc -сканирования не удается выявить активность РЭС анатомически увеличенной селезенки, а в периферической крови выявляются тельца Хейнца и Хауэлла — Жолли. У детей раннего возраста в 600 раз по сравнению со здоровыми сверстниками выше риск развития пневмококкового менингита и сепсиса. Эта подверженность инфекциям отчасти обусловлена нарушениями функции селезенки. Функциональная гипоспления может быть временно скорректирована путем трансфузии эритроцитарной массы; с течением лет повторные аутоинфаркты в конечном итоге превращают селезенку в комочек сидерофибротической ткани.

Разрыв селезенки. Травма селезенки может произойти при

сильном прямом ударе в левое подреберье или левую половину живота, например при дорожно-транспортных происшествиях или во время спортивных игр. При небольших разрывах капсулы могут появиться боли в левом верхнем квадранте живота или в области левого плеча, а также признаки раздражения брюшины, связанные с поступлением крови в брюшную полость. В более тяжелых случаях быстро развивается шок. При патологическом увеличении селезенки разрыв может произойти после относительно незначительной травмы, например, у новорожденного с гемолитической болезнью или у ребенка старшего возраста при инфекционном мононуклеозе. Радиоизотопные исследования, компьютерная томография относятся к методам, позволяющим выявить разрыв и гематому в селезенке.

При разрывах, сопровождающихся сильным кровотечением в брюшную полость и гипотензией, показаны лапаротомия и спленэктомия, однако становится все более очевидным, что последняя показана далеко не во всех случаях. У детей при поверхностном разрыве селезенки кровотечение часто прекращается спонтанно. В случае стабильности летальных показателей или если они поддаются контролю при переливании относительно небольших количеств крови (менее 25 мл/кг) в первые 48 ч после травмы, может быть выбран неоперативный метод лечения. В течение этого периода наблюдения необходимо присутствие хирурга, готового к быстрым действиям при усугублении состояния больного. Необходимо повторно произвести сканирование селезенки, чтобы исключить увеличение размеров ее повреждения. В течение 10—14 дней ребенок должен находиться в стационаре под тщательным наблюдением. Двигательную активность его следует ограничивать на протяжении нескольких месяцев. О поздних разрывах селезенки, а также появлении псевдокист не сообщалось; с помощью сканирующих методов определяют полное заживление разрывов.

Консервативный метод лечения недопустим при повреждении других органов брюшной полости или при шоке. Если необходима лапаротомия, можно восстановить поврежденную селезенку или сохранить небольшое количество ее ткани *in situ* (см. ниже).

Спленоз. После травм селезенки, обусловивших необходимость спленэктомии, часто происходит гетеротопическая аутотрансплантация ее ткани с последующим разрастанием на поверхности брюшины. В этом случае у больного не происходит изменений в эритроцитах периферической крови (тельца Хауэлла — Жолли, кратеры в мембране эритроцита). С помощью ^{99m}Tc удастся определить захват радиоизотопа небольшими скоплениями вновь образовавшихся тканей селезенки. Эта регенерированная селезеночная ткань способна до некоторой степени оказывать защитное действие при бактериальных инфекциях. Степень защиты может варьировать в зависимости от количества селезеночной ткани и

распределения артериального кровоснабжения; среди больных со спленозом были зарегистрированы случаи смерти в результате генерализованных инфекций.

СПЛЕНЭКТОМИЯ

Селезенку удаляют нередко по целому ряду показаний, из которых к основным следует отнести: 1) ее разрыв; 2) опухоли, кисты и аномальные сосудистые образования в селезенке; 3) необходимость в адекватном хирургическом доступе в левый верхний отдел брюшной полости; 4) некоторые виды шунтирования; 5) механический дистресс, связанный с увеличением селезенки при большой талассемии или болезни Гоше; 6) необходимость установления стадии заболевания при болезни Ходжкина и других лимфоретикулярных злокачественных новообразованиях (см. соответствующие разделы).

Из гематологических показаний можно отметить: 1) врожденные гемолитические состояния, например наследственный сфероцитоз и эллиптоцитоз, и некоторые случаи несфероцитарных анемий, например недостаточность пируваткиназы; 2) хронические формы аутоиммунных гемолитических анемий, рефрактерных к кортикостероидам; 3) хронические формы идиопатической тромбоцитопенической пурпуры; 4) гиперспленизм.

Сепсис, развившийся после спленэктомии. Удаление селезенки сопряжено с изменениями резистентности организма и повышенной частотой развития менингита и септицемии, заканчивающихся смертью больного. Последствия и риск этих осложнений варьируют в зависимости от причин, обусловивших спленэктомию, и возраста больного.

Спленэктомия по поводу травматического разрыва селезенки, врожденного сфероцитоза или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры сопровождается небольшим риском (0,5—1%) сепсиса. Риск инфекции повышается, если показаниями к спленэктомии служат большая талассемия, гистиоцитоз и липидоз. Высок ее риск, если основной патологический процесс, например синдром Вискотта — Олдрича, сам по себе предрасполагает к инфекциям. Риску особенно подвержены новорожденные и дети раннего возраста. Сепсис развивается у лиц всех возрастных групп и независимо от показаний к спленэктомии и времени, прошедшего после операции. Инфекции, обычно менингит или септицемия, отличаются острым молниеносным течением. Смерть часто наступает в течение 12—24 ч после появления первых симптомов. Более чем в 60% случаев они обусловлены пневмококками, у небольшого числа — палочкой Пфейффера и менингококком. В связи с этим спленэктомию следует производить только при строгих показаниях. Во всех возможных случаях операцию необходимо отложить до достижения больным возраста 5—6 лет, а при компенсирован-

ном основном процессе — на более поздние сроки. Детей раннего возраста, перенесших спленэктомию, с целью профилактики было рекомендовано лечить пенициллином, чего придерживаются во многих центрах, однако данные, позволяющие адекватно оценить эффективность этого метода, отсутствуют.

Иммунизация с помощью поливалентной вакцины, содержащей капсулярные полисахаридные антигены пневмококков, *H. influenzae* и менингококков, направлена на уменьшение частоты развития инфекций после спленэктомии. Однако, как правило, она эффективна лишь у детей, достигших возраста 18—24 мес.

Во всех случаях больного, которому следует удалить селезенку, необходимо поставить в известность о том, что это несет в себе риск развития инфекции, угрожающей жизни в любой момент, в связи с чем каждый раз при фебрильном состоянии требуется его немедленная медицинская оценка.

Список литературы

- Crosby W. H.* Normal functions of the spleen relations to red blood cells: a review.— *Blood*, 1959, 14, 399.
- Eraklis A. J., Faller R. M.* Splenectomy in childhood: A review of 1413 cases.— *J. Pediatr. Surg.*, 1972, 7, 382.
- Likhite V. V.* Immunological impairment and susceptibility to infection after splenectomy.— *JAMA*, 1976, 236, 1376.
- Medical Letter* Prevention of serious infections after splenectomy.— *Med. Let.*, 1977, 19, 2.
- Pearson H. A.* The born again spleen.— *N. Engl. Med.*, 1978, 298, 1373.
- Pearson H. A.* Splenectomy, its risk and role.— *Hosp. Pract. Aug.*, 1980, p. 85.
- Pearson H. A., Spencer R. P., Touloukian R.* The binary spleen: A radioisotopic scan sign of splenic pseudocyst.— *J. Pediatr.*, 1970, 77, 216.
- Pearson H. A., Spencer R. P., Cornelins E.* Functional asplenia in sickle cell anemia.— *N. Engl. J. Med.*, 1969, 284, 923.
- Sherman R.* Perspective in management of trauma to the spleen.— *J. Trauma*, 1980, 20, 1.
- Singer D. B.* Post-splenectomy sepsis.— *Perspect. Pediatr. Pathol.*, 1973, 1, 3.

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

В состав лимфатической системы входят свободные лимфоциты периферической крови и лимфы, организованные лимфоидные структуры, такие как лимфатические узлы, селезенка, групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки), червеобразный отросток слепой кишки и миндалины. Вопрос о происхождении лимфоцитов все еще дискутируется. Некоторые из них, как полагают, образуются или модифицируются в вилочковой железе эмбриона, откуда их предшественники мигрируют в другие лимфоидные ткани, другие могут происходить из таких тканей, как

лимфоидные зоны желудочно-кишечного тракта, миндалин или червеобразный отросток.

Лимфатические сосуды начинаются в виде небольших капилляров, залегающих между клетками во всех органах, за исключением головного мозга и сердца. Капилляры сливаются, постепенно образуя более крупные каналы, дренирующие конечности, туловище и голову. Самым крупным лимфатическим сосудом является грудной проток, по которому основная масса лимфы, возвращающейся в центральные отделы тела, сбрасывается в левую подключичную вену.

Отличительная черта лимфатических каналов состоит в том, что по их ходу располагаются лимфатические узлы. Эти хорошо изученные структуры представляют собой сеть расширенных синусоидов, выстланных ретикулоэндотелиальными клетками и окруженных скоплениями активно пролиферирующих лимфоцитов. Лимфатические узлы залегают группами, через них осуществляется дренаж четко определенных анатомических зон. Благодаря своей локализации и структуре лимфатические узлы выполняют роль защитных барьеров на пути распространения инфекций. Кроме того, они фильтруют частицы, обладающие антигенными свойствами, а лимфоциты и плазматические клетки, присутствующие в них, принимают активное участие в антителообразовании.

Поверхностные узлы оцениваются при их пальпации. В норме небольшие узлы пальпируются в области шеи, подмышечных впадинах и паховых областях. Увеличение медиастинальных узлов можно выявить при рентгенографическом исследовании. Лимфангиография позволяет оценить размеры и структуру забрюшинных лимфатических узлов и лимфатических узлов полости таза.

Лимфа представляет собой прозрачную жидкость. По количеству белков она занимает промежуточное положение между интерстициальной жидкостью и плазмой. В лимфе содержится большое число малых лимфоцитов.

Болезни лимфатических сосудов. Острый лимфангит. Этот процесс обусловлен воспалением лимфатических сосудов, дренирующих очаг острой инфекции, обычно бактериальной. При этом появляются красные болезненные полосы, распространяющиеся в проксимальном от очага инфекции направлении. Регионарные лимфатические узлы обычно увеличены и болезненны.

Лимфедема. Лимфедема представляет собой диффузный постоянный отек в результате обструкции лимфатических сосудов, дренирующих определенную зону, обычно рук и ног. Врожденная лимфедема сопровождает болезнь Милроя и входит в состав синдрома дисгенезии гонад. Приобретенная лимфедема может быть результатом воспалительных процессов, хирургической или радиологической облитерации лимфатических узлов или лимфатических каналов.

Болезни лимфатических узлов. Лимфатические узлы увеличиваются при инфекциях, воспалительных и неопластических процессах. Увеличение одного узла или группы узлов чаще всего связано с инфекцией в зоне, дренируемой ими. Генерализованная лимфаденопатия возникает при острых инфекциях, особенно при краснухе, кори, тифе, туляремии и инфекционном мононуклеозе. Лейкоз, лимфома и ретикулоэндотелиозы иногда сопровождаются выраженным увеличением лимфатических узлов. Такие злокачественные опухоли, как нейробластома, иногда метастазируют в них. Многочисленные гистиоциты, содержащие липиды, могут встречаться в лимфатических узлах при болезни Гоше и других липидозах.

Острый лимфаденит. При целлюлите и других инфекциях бактерии и токсины, а также другие побочные продукты острого воспаления поступают с лимфой в регионарные лимфатические узлы, в которых развивается острый воспалительный процесс. Может развиваться абсцесс. Нередки острый шейный аденит, сопровождающий острый фарингит, и паховая лимфаденопатия, обусловленная инфекцией на ногах. Вовлеченные в процесс лимфатические узлы припухлые и болезненные, кожа над ними становится красной и горячей. Хотя первичный инфекционный процесс, как правило, очевиден, место внедрения инфекции может оставаться невыявленным, как, например, при болезни кошачьей царапины. Медиастинальный лимфаденит, сопровождающий легочные инфекции, может вызывать симптомы обструкции и кашель. Брыжеечная лимфаденопатия в отдельных случаях может сопровождаться коликообразными болями в животе, симулируя аппендицит.

Лечение. Лимфаденит поддается воздействию соответствующих антибиотиков. При развитии гнойного процесса показаны аспирация содержимого очага с помощью иглы или хирургический дренаж.

Хронический лимфаденит. Хронические инфекции или воспалительный процесс часто сопровождаются гиперплазией лимфатических узлов. Туберкулезная инфекция, как правило, сопровождается регионарной лимфаденопатией. Почесуха детская, или хроническая шейная лимфаденопатия, может развиваться вторично в результате инфекции носоглоточной области, вызванной палочкой бычьего туберкулеза. У жителей США хроническая лимфаденопатия чаще встречается при инфекциях, вызванных атипичными кислотоустойчивыми микроорганизмами, задерживающимися в лимфатических узлах, в которых образуются гранулемы и развивается казеозный некроз. Лимфатические узлы на ощупь уплотнены, безболезненны и часто спаяны с подлежащими тканями. Для дифференцирования хронических инфекций от злокачественных новообразований часто появляется необходимость в биопсии.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В США у детей в возрасте 1—15 лет рак становится причиной смерти чаще, чем любое другое заболевание. За период 1977—1980 гг. частота заболеваний злокачественными опухолями у детей этого возраста составляла 130 на 1 млн в год, а уровень смертности от них за тот же период — только $\frac{1}{3}$ от уровня заболеваемости. Практически летальность колеблется от нулевой при раке щитовидной железы почти до 100 % при диссеминированной нейробластоме у детей в возрасте старше 1 года. Уровни заболеваемости и летальности при некоторых наиболее распространенных злокачественных опухолях представлены в табл. 19-1. Следует подчеркнуть, что некоторые положительные сдвиги в показателях отражают эффективность лечения в течение последних десятилетий, а также подтверждают тот факт, что больной ребенок должен быть направлен как можно скорее в специализированный центр. Есть данные, что при большинстве опухолей прогноз становится более благоприятным, если больной зарегистрирован.

В большинстве случаев развитие опухоли зависит, вероятно, от внешних и внутренних факторов. В 60—90 % случаев у взрослых первичные опухоли в органах, непосредственно контактирующих с

Таблица 19-1. Уровни заболеваемости и смертности (1 млн в год) у детей с опухолями (США, 1977—1980 гг.)

Опухоли	Уровень	
	заболеваемости	смертности
Все формы	130,0	44,9
Острый лимфобластный лейкоз	29,4	9,4
Опухоли мозга и ЦНС	26,1	8,7
Нейробластома и ганглионейробластома	10,4	—
Саркома мягких тканей	9,4	4,2
Опухоль Вильмса	8,1	1,8
Лимфома (не Ходжкина)	8,0	3,4
Лимфома Ходжкина	7,0	0,5
Острый гранулоцитарный лейкоз	4,8	2,6

внешней средой, вызываются ее канцерогенами. Однако не все работающие под прямыми солнечными лучами и не все курящие заболевают раком кожи и легкого соответственно; следовательно, даже при действии этих агентов важную роль играют внутренние факторы. Более того, у детей опухоли встречаются обычно в тканях, таких как гемопоэтическая, нервная и соединительная, не подверженных непосредственному воздействию факторов внешней среды.

ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Ионизирующая радиация. Повышение уровня заболеваемости острыми лимфобластным и миелобластным и хроническим гранулоцитарным лейкозами было зарегистрировано среди подвергшихся воздействию радиации после взрыва атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки. Была обнаружена линейная зависимость между дозой облучения и частотой развития лейкоза. Его тип и скорость развития зависели от возраста, в котором человек подвергся облучению. Увеличение числа больных острым лимфобластным и хроническим гранулоцитарным лейкозами было особенно заметно среди детей раннего возраста, а острым миелобластным лейкозом — среди детей старшего возраста. Заболевание развивалось после относительно короткого инкубационного периода с максимальным уровнем через 5 лет после воздействия радиации. Лишь недавно было установлено увеличение частоты рака молочной железы у женщин, возраст которых в то время был менее 20 лет. Можно сделать вывод, что критические изменения в окружающей среде могут провоцировать у человека опухолевый процесс с длительным латентным периодом и что эти опухоли в обычных условиях труднее обнаружить, чем после такого события, как массивное воздействие ионизирующей радиации.

В настоящее время от радиационной терапии больных с злокачественными процессами в основном отказались, так как была показана ее связь с развитием злокачественных опухолей. Примером этого может служить повышение частоты рака щитовидной железы после наружного облучения областей головы и шеи при увеличении вилочковой железы и миндалин или грибковых заболеваниях волосистой части головы. До 1955 г. население США подвергалось значительному облучению во время флюороскопии в больницах, поликлиниках и даже обувных магазинах, в которых с ее помощью определяли размер ступни ребенка. В настоящее время эти мероприятия строго ограничиваются. В результате в начале 60-х годов уровень смертности от лейкоза среди детей в возрасте до 5 лет существенно снизился, несмотря на то что химиотерапевтические средства тогда еще не были так эффективны, как в настоящее время.

Предполагалось, что воздействие на плод рентгеновских лучей

при диагностических исследованиях повышает риск развития опухоли у ребенка в $1\frac{1}{2}$ раза. Однако не было зарегистрировано увеличения частоты опухолей у детей, родившихся от беременных, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации во время взрыва атомной бомбы. Моделирование на животных не выявило повышенной чувствительности плода к радиационным онкогенам; на основании этих факторов предполагают, что подобная связь не относится к причинно-следственным.

Солнечная радиация. Солнечные лучи могут вызвать заболевание раком кожи, но последний обычно не развивается у лиц молодого возраста, у которых отсутствует генетическая предрасположенность, например пигментная ксеродерма или другие врожденные дефекты репарации ДНК.

Асбестоз. Результаты обследования группы взрослых больных с мезотелиомой, проживающих в Южной Африке, показали, что всего лишь некоторые из них работали с асбестом, но большинство будучи детьми, жили у открытых шахт, в которых его добывали, а другие играли на его отвалах. Более того, через 3—4 десятилетия после контакта с асбестом, принесенным мужчиной на одежде, мезотелиома развивалась у его жены или детей. Дети, контактировавшие с асбестом дома или на улице, могут быть особенно подвержены канцерогенному воздействию сигаретного дыма, так как асбест потенцирует его способность вызывать рак легкого у взрослых. Однако мезотелиомы, выявляемые у лиц в возрасте младше 20 лет, по всей видимости, не обусловлены воздействием асбеста и гистологически отличаются от таковых, вызванных им.

Лекарственные средства. Лечение диэтилстильбэстролом беременной приводит к повышению риска развития аденокарциномы влагалища у ее дочерей. Кроме того, дети обоего пола, подвергшиеся внутриутробно воздействию этого препарата, обычно рождаются с пороками развития гениталий. В настоящее время диэтилстильбэстрол — единственный препарат, в отношении которого доказано трансплацентарное канцерогенное действие на человека. Были описаны два случая нейробластомы у детей с фетальными гидантоиновым и алкогольным синдромами.

Была установлена связь между лечением иммунодепрессантами после трансплантации почки или других органов и увеличением частоты заболеваемости злокачественными новообразованиями, особенно неходжкинской лимфомой (ретикулосаркома). Поскольку типы опухолей, развивающихся у лиц, подвергшихся лечению этими препаратами, не отличаются относительной частотой, присущей другим опухолям у детей, этот эффект не может заключаться лишь в нарушении иммунной защиты; в этом случае должен действовать другой механизм.

Лечение больных апластической анемией (особенно типа Фанкони) анаболическими андрогенными стероидами сопровождается опухолевыми процессами в печени (гепатоцитарная карцинома,

гепатома, аденома). Фоновое состояние может усилить индукцию неоплазмы печени этими препаратами, так как эти опухоли не встречались у спортсменов, использующих андрогены для выращивания массы мышц; однако эта группа лиц может составлять группу риска.

Химиотерапия при злокачественных опухолях может сопровождаться риском вторичных неоплазм, достигающим к возрасту 25 лет 12%.

Диета. Существует необъяснимая связь между большим потреблением жира, тучностью и развитием рака молочной железы, ободочной кишки и матки у взрослых. Предполагают, что любым изменением диеты можно предупредить развитие рака в последующем, т. е. рак ободочной кишки можно предупредить, если потреблять большое количество растительной клетчатки. Однако убедительные клинические данные, подтверждающие это предположение, в настоящее время отсутствуют.

Вирусы

РНК-содержащие вирусы. Существуют убедительные доказательства как вертикальной, так и горизонтальной передачи у животных лимфобластного лейкоза и лимфомы, связанной с РНК-вирусами. Ретровирусы также вызывают лейкоз/лимфому с горизонтальной передачей у кошек и коров. Тип Т-клеточного лейкоза у человека связан с ретровирусом (вирус Т-клеточного лейкоза HTLV-1). Этот вид лейкоза эндемичен для двух островов Южной Японии и встречается в Карибском регионе; спорадические случаи зарегистрированы повсюду, включая США и Израиль. В настоящий момент самый молодой возраст, в котором диагностируется заболевание, составляет 17 лет; известны случаи, когда латентный период продолжался более 20 лет.

ДНК-содержащие вирусы. Вирус Эпштейна — Барр (ЭБ) ответствен за развитие инфекционного мононуклеоза, африканской лимфомы Беркитта и лимфоэпителиомы. Однако в США почти у 80 % больных лимфома Беркитта не была связана с ЭБ-вирусом. Инфекция им *in vitro* приводит к «бессмертию» В-клеточных линий. Было высказано предположение о том, что бесконечная пролиферация В-клеток, трансформированных под действием ЭБ-вируса, служит причиной развития лимфомы Беркитта, особенно у жителей Африки. Пока неясно отношение ЭБ-вирусной инфекции к хромосомным изменениям.

Папавирусы. Известно, что это семейство вирусов вызывает бородавки и папилломы в разных тканях. Вероятно, у их подтипов выражен тропизм к тканям. Типы 6 и 11 выявляют у больных с папилломатозом гортани и остроконечной кондиломой. Несмотря на то что они редко малигнизируются спонтанно, часто может произойти их перерождение в ороговевающий плоскоклеточный рак

под воздействием вторичных канцерогенов, таких как компоненты сигаретного дыма и рентгеновские лучи. Подтипы 16 и 18 папова-вирусов представляются наиболее вероятными этиологическими факторами рака шейки матки.

Генетические механизмы

Генетические нарушения и злокачественные заболевания. Результаты изучения отличительных признаков спорадических и генетически обусловленных опухолей позволили постулировать, что злокачественная трансформация клеток происходит в два этапа. Например, около половины потомков больных наследственной формой ретинобластомы заболевают ею. При этом опухоль часто бывает двусторонней с мультицентрическим ростом и развивается вскоре после рождения. У больных спорадической ретинобластомой время начала заболевания более позднее, а процесс односторонний. В связи с этим было высказано предположение о том, что для ретинобластной трансформации требуются по меньшей мере два изменения генов (гипотеза «двух ударов» Кнудсона). Считается, что при наследственном заболевании первое изменение в генах происходит во всех клетках, включая зародышевые; для их трансформации требуется второе изменение генов в ретинобластах, уже несущих «первый удар». При спорадической опухоли оба «удара» последовательно развиваются как случайные события в одной и той же ретинобластной клетке. Данные лабораторных исследований, полученные в последнее время, подтверждают эту гипотезу. Несколько лет назад у больных с ретинобластомой, сопровождающейся отставанием психического развития и микроцефалией, была выявлена делеция 13-й хромосомы (13q-синдром). В дальнейшем с помощью чувствительного метода хромосомного картирования при всех формах ретинобластом была обнаружена аномалия этой хромосомы. Ее субмикроскопическая делеция выявлялась даже при конституционально не измененном кариотипе. В настоящее время считают, что «первый удар» представляет собой делецию 13-й хромосомы, которая может быть системной (при 13q-синдроме) или локальной. Последующее событие («второй удар») может быть любым. Молекулярные механизмы онкогенеза неизвестны.

Подобную картину наблюдают и при опухоли Вильмса. Отсутствие у больного радужки (аниридия) позволило идентифицировать делецию 11-й хромосомы. Результаты исследований методом генного картирования свидетельствуют о том, что многие опухоли Вильмса монозиготны по продуктам 11-й хромосомы, а окружающие интактные ткани гетерозиготны. Некоторым образом делеция представляет собой ступень озлокачествления.

Онкогены и злокачественные новообразования. Онкогены — это последовательности ДНК, которые, будучи введены в

определенные мишени (тканевая культура N1H 3T3), вызывают образование очага трансформации. Первоначально они были идентифицированы как часть генома ретровируса, приводящая к злокачественной трансформации и отличная от части генома, ответственной за репликацию вируса. Первым изученным онкогеном был src-ген, позволяющий вирусу вызывать саркому Рауса in vivo и трансформировать фибробласты цыпленка в однослойную культуру. Известно, что src-ген кодирует структуру тирозинкиназы. Это отнюдь не уникальный геном вируса. Напротив, он очень близок к гену, представляющему собой составную часть интактного генома цыпленка. Таким образом, геном клетки содержит ген, обладающий при соответствующей активации высокой трансформирующей активностью. Предшествующий ему ген называют протоонкогеном. В настоящее время выявлено около 20 клеточных протоонкогенов при изучении ретровирусов методами генной трансформации. По крайней мере пять механизмов могут обусловить их превращение в активные онкогены. Вероятно, активация онкогена в клетке служит единственным компонентом многоступенчатых процессов, ведущим к образованию опухолевой клетки.

По всей вероятности, соседство онкогена тус с матрицей иммуноглобулина после транслокации хромосом приводит к нарушению регуляции тус как ступени развития лимфомы Беркитта.

Связь между фоновыми генетическими заболеваниями и злокачественными опухолями представлена в табл. 19-2. Существуют семьи, члены которых часто заболевают раком. Болезнь Ходжкина, опухоли мозга, саркома Юинга встречаются у близнецов чаще, чем обусловленные только случайностью. У ближайших родственников больных саркомой мягких тканей часто выявляются опухоли мозга, сообщается также о раке молочной железы в молодом возрасте у их матерей.

У ребенка с опухолью важно установить наследственные связи с лицами, страдающими опухолевыми процессами, врожденными синдромами или аномалиями. Такие синдромы, как нейрофиброматоз или гемигипертрофия, могут не проявляться до возраста 5—10 лет и поэтому могут не распознаваться в то время, когда у ребенка диагностируют опухоль. Следовательно, в некоторых случаях необходимо обследовать не только ребенка, но и родителей. Осведомленность о существовании этих связей может помочь и родителям; например, следует убедиться в том, что мать ребенка с саркомой мягких тканей владеет техникой самообследования молочных желез.

Пока еще отсутствуют методы профилактики рака у детей, но педиатры могут помочь предотвратить его развитие у взрослых. Они должны советовать пациентам избегать курения и ожирения, регулярно исследовать отделяемое сосков у сексуально активных подростков.

Таблица 19-2. Состояния, связанные с повышенным риском развития злокачественных новообразований у детей

Состояние	Новообразование
<p>Врожденные аномалии</p> <p>Гемигипертрофия</p> <p>Спорадическая аниридия</p> <p>Дисплазия почек</p> <p>Синдром цитомегалии (Беквитта — Видеманна)</p> <p>Дисгенезия гонад</p>	<p>Опухоль Вильмса, гепатома, карцинома коры надпочечников</p> <p>Опухоль Вильмса</p> <p>Опухоль Вильмса</p> <p>Опухоль Вильмса, гепатома, карцинома коры надпочечников</p> <p>Рак половых органов</p>
<p>Дефекты репарации ДНК</p> <p>Пигментная ксеродерма</p> <p>Атаксия-телеангиэктазия</p>	<p>Рак кожи</p> <p>Лимфома, лейкоз</p>
<p>Иммунодефицитные состояния</p> <p>Врожденная иммунологическая недостаточность, сцепленная с X-хромосомой</p> <p>Выраженная комбинированная иммунологическая недостаточность</p> <p>Дефицит IgM</p> <p>Синдром Вискотта — Олдрича</p>	<p>То же</p> <p>» »</p> <p>Лимфома</p> <p>То же</p>
<p>Хромосомные аномалии</p> <p>Синдром Дауна</p> <p>Синдром Клайнфелтера</p> <p>Анемия Фанкони</p> <p>Синдром Блума</p> <p>Синдром хромосомы 11 p</p> <p>Синдром хромосомы 13 q</p>	<p>Лейкоз</p> <p>Рак молочной железы</p> <p>Лейкоз, гепатома</p> <p>Лейкоз</p> <p>Опухоль Вильмса</p> <p>Ретинобластома</p>
<p>Смешанные генетические заболевания</p> <p>Нейрофиброматоз</p> <p>Синдром Гиппеля — Линдау</p>	<p>Фибросаркома, шваннома, феохромоцитомы, нейросаркома, рабдомиосаркома, опухоли головного мозга</p> <p>Феохромоцитомы</p>
<p>Множественный аденоматоз эндокринных желез I (синдром Вермера)</p>	<p>Шваннома</p>
<p>Множественный аденоматоз эндокринных желез II (синдром Сиппла)</p>	<p>Рак щитовидной железы, феохромоцитомы</p>
<p>Семейный полипоз</p>	<p>Рак ободочной кишки</p>

Поскольку всего лишь у одного ребенка из 10 000 в течение года развивается рак, врач общего профиля редко встречается в своей практике с детьми, больными злокачественными заболеваниями. Тем не менее он должен быть насторожен в отношении возможности этого редкого, но серьезного заболевания. Рак часто не диагностируют, в то время как проведено тщательное изучение инфекционных или коллагеновых болезней. Атипичность с первого взгляда обычного состояния, длительные (более 3—4 нед) и необъяснимые боли и лихорадочное состояние или необъяснимые (особенно растущие) образования, особенно на фоне уменьшения массы тела, должны послужить поводом к срочному проведению соответствующего обследования.

В определенных клинических ситуациях поздно установленный диагноз особенно опасен. Опухоли носоглотки или среднего уха могут симулировать инфекционное заболевание. Ребенка, страдающего от длительной необъяснимой боли в ухе, с чувством заложенности носа, припухлостью в заглоточном пространстве или тризмом необходимо обследовать на предмет исключения у него опухоли. Шейные лимфатические узлы у ребенка увеличиваются обычно при инфекциях, однако их увеличение типично и для лимфомы Ходжкина, и ретикулосаркомы. Персистирующее или прогрессирующее увеличение часто безболезненных узлов может быть признаком лимфомы и должно послужить поводом для биопсии. Остеосаркома и саркома Юинга обычно встречаются во 2-м десятилетии жизни. Этот период связан с увеличением физической активности. К кардинальным признакам относится локализованная постоянная боль, которую больной обычно связывает с травмой. Это должно послужить поводом для рентгенологического обследования большого. Ранняя симптоматика при лейкозе также может быть неспецифичной: субфебрилитет или боли в костях или суставах. Тщательное изучение гемограммы и особая осторожность врача в отношении нормоцитарной анемии или субтромбоцитопении могут помочь выявить признаки, свидетельствующие о необходимости исследования костного мѡзга даже в том случае, если в периферической крови отсутствуют бластные формы.

При подозрении на злокачественное новообразование первоочередная задача состоит в определении его природы и распространенности. Предварительный диагноз может быть поставлен на основании клинических признаков, локализации опухоли и возраста ребенка. На рис. 19-1 представлена частота развития первичных опухолей у детей разного возраста на момент установления диагноза. Можно видеть, например, что образование в брюшной полости с большей вероятностью может оказаться нейробластомой или опухолью Вильмса у ребенка младшей возрастной группы, чем у ребенка в возрасте после 10 лет.

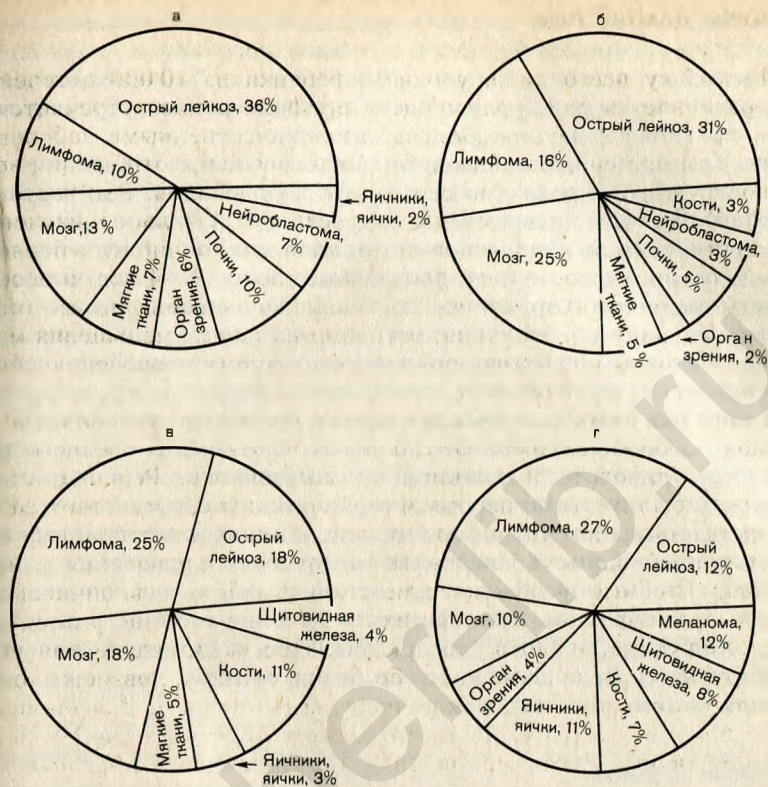


Рис. 19-1. Процентное распределение по месту прохождения первичных опухолей к моменту их диагностики у детей в возрасте до 5 (а), 5—9 (б), 10—14 (в) и 15—19 (г) лет.

Частоту нейробластом оценивали по их локализации (Из: National Cancer Institute Monograph N 57. SEER Program).

Ребенка обычно следует тщательно обследовать на предмет выявления метастазов, прежде чем произвести биопсию для подтверждения диагноза. Если врач знает о вероятности диссеминированного заболевания, он может сделать правильный выбор между попыткой полного удаления опухоли и наиболее щадящей диагностической биопсией. Объем исследований перед операцией зависит от предварительного диагноза и будет обсужден отдельно для каждого вида опухоли. Для выявления метастазов существует большое число неинвазивных методов. К инвазивным методам, к которым чаще всего прибегают перед операцией, относятся аспирация и биопсия костного мозга.

При постановке диагноза необходимо тщательно определить распространенность процесса, его стадию. Классификация по ста-

диям разработана для каждого вида опухоли в зависимости от влияния ее распространенности в момент постановки диагноза на последующее течение болезни. Определение стадии помогает в прогнозировании болезни и принятии плана лечения. Специфическая классификация опухолей будет приведена далее.

Основа первичного диагностического исследования любой опухоли состоит в определении ее морфологии. Первичный образец опухолевой ткани должен быть получен при условиях, позволяющих провести полный объем исследований для точной идентификации опухоли. При некоторых опухолях, например при лимфоме, необходима свежеполученная ткань для изучения с антигенными маркерами и под электронным микроскопом. Для получения результатов этих исследований может потребоваться определенное время, поэтому часто бывает невозможно сразу же после операции обсудить все детали с членами семьи больного.

Хирург должен правильно оценить при изучении биоптата, иссечении опухоли и осмотре операционного поля признаки распространения процесса на лимфатические узлы или соседние органы. При полном удалении опухоли или пораженного ею органа патоморфолог должен тщательно исследовать края иссеченного участка, чтобы определить, не остались ли в них опухолевые клетки. Планирование последующего лечения больного представляет собой краеугольный камень при первичных диагностических исследованиях; оно должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения детей, больных раком.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Общие положения. Лечение ребенка, больного раком, состоит из специфического и поддерживающего. К специфическому лечению относятся удаление опухоли, радио- и химиотерапия. В большинстве случаев опухоли у детей к моменту постановки диагноза распространяются за пределы места их возникновения и потому не могут быть полностью удалены или разрушены с помощью только местной рентгенотерапии. В связи с этим большинство детей необходимо лечить всеми тремя методами. Цель их состоит в удалении или уничтожении как можно большей части опухоли при минимальном разрушении интактных клеток.

Прогноз зависит от типа опухоли и распространенности процесса на момент установления диагноза и в значительной степени от адекватности лечения. Большой эффект получают при лечении больных, находящихся в начальной стадии заболевания, что обуславливает более раннее их поступление в специализированные центры. Основные успехи в лечении были достигнуты за последние три десятилетия. В настоящее время по крайней мере половина больных при своевременно распознанном заболевании могут быть излечены. Эти успехи были достигнуты благодаря участию в про-

граммах клинических исследований больных и врачей. Некоторые открытия (например, значение особого воздействия на ЦНС при лейкозе) были сделаны в отдельных институтах, другие (например, возможность излечения больных с I стадией опухоли Вильмса с помощью коротких курсов введения химиотерапевтических средств без рентгенотерапии) — объединенными группами исследователей из разных лабораторий. Не все больные и члены их семей желают участвовать в клинических экспериментах, однако дальнейший прогресс в лечении при злокачественных заболеваниях не может быть достигнут без систематической оценки его новых методов. Малочисленность больных с однотипными опухолями требует включения каждого из них в комплексное обследование, координируемое протоколом или планом ведения клинических исследовательских групп по изучению рака.

Химиотерапия. Лекарственные препараты для лечения больных раком были выделены из разных классов веществ, в том числе из гормонов, антиметаболитов, антибиотиков, алкалоидов растительного происхождения и алкилирующих средств (табл. 19-3). Новые препараты, обладающие противоопухолевой активностью, могут быть идентифицированы разными путями. Их способность подав-

Таблица 19-3. Противоопухолевые химиотерапевтические средства

Препарат	Основной механизм действия	Основные токсические эффекты
Метотрексат	Ингибирует синтез тетрафолиевой кислоты	Угнетение костного мозга, изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, повреждение печени, лейкоэнцефалопатия ¹
5-Фторурацил	Ингибирует синтез тимидина	Угнетение процесса кроветворения, изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта
6-Меркаптопурин	Ингибирует биосинтез пуринов	Подавление процесса кроветворения, изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, повреждение печени
Цитозина арабинозид	Ингибирует начало синтеза ДНК и ДНК-полимеразу	Угнетение процесса кроветворения, изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, повреждение печени, фебрильная реакция

¹ Зависят от дозы, потенциально необратимы.

Препарат	Основной механизм действия	Основные токсические эффекты
Алкилирующие препараты (азотистый ипрей, циклофосфан, хлорбутин, нитрозомочевина, фенилаланин)	Алкилирование ДНК и РНК	Угнетение процесса кроветворения, иммуносупрессивное действие, геморрагический цистит (циклофосфан), бесплодие у мужчин
Прокарбазин	Ингибирует синтез ДНК и РНК	Угнетение функции костного мозга, изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, токсическое воздействие на ЦНС
Блеомицин Актиномицин D	Разрыв цепей ДНК Ингибирует ДНК-зависимую РНК-синтезазу	Пневмофиброз ¹ Угнетение процесса кроветворения, изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, повышение чувствительности к радиации
Антрациклины (доксорубицин, дауномицин)	Комплекс с ДНК	Угнетение функции костного мозга, повышение чувствительности к радиации, повреждение миокарда ¹ , изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта
Алкалоиды растительного происхождения (винкристин, винбластин)	Нарушение микротубулярной системы и блокирование метафазы	Угнетение функции костного мозга, парестезии, утрата глубоких сухожильных рефлексов, парезы, боли в животе и челюстях, запоры, нарушение секреции АДГ
Аспарагиназа	Вызывает дефицит аспарагина, ингибирует синтез белка	Озноб, лихорадочное состояние, анафилактические реакции, нарушение функции печени, панкреатит ¹ , гипергликемия, иммунодепрессивное действие
Эпиподофилотоксины (VM-26, VP-16)	Остановка премитотического клеточного цикла	Угнетение процесса кроветворения, рвота, лихорадочное состояние, озноб, гипотензия, анафилаксия

¹ Зависят от дозы, потенциально необратимы.

лять рост опухоли и токсичность изучаются на животных. Некоторые препараты, на которые возлагаются надежды, изучают в клинике. Начальные исследования (фаза I) проводят с целью определения токсичности соединения. Обычно его вводят взрослому человеку с опухолевым процессом, у которого существующее в настоящее время лечение неэффективно и который согласен на проведение исследования. Начальные дозы апробируемого препарата низкие. По мере продолжения исследования их повышают до порога толерантности. После определения максимально переносимой дозы дальнейшее исследование (фаза II) проводится путем введения больным с различными опухолями с целью определения спектра эффективности. При выявлении опухолей, чувствительных к препарату, предпринимаются дальнейшие исследования (фаза III), при которых его включают в список других активных препаратов и сравнивают эффективность тех и других.

Трансплантация костного мозга. Ранее эксперименты по пересадке костного мозга проводились на фоне бластных кризов при лейкозе, и уровень смертности после трансплантации был высок. В настоящее время ее производят в период ремиссии, в результате чего уровень смертности от инфекции в раннем посттрансплантационном периоде значительно снизился. Считают, что 40—60% больных могут выживать в течение длительного времени. В целом чем младше больной, тем результат более благоприятен. В настоящее время специалисты ряда центров используют или рекомендуют трансплантацию аллогенного или сингенного костного мозга больным острым миелобластным лейкозом в первую ремиссию и острым лимфобластным лейкозом — во вторую или последующие ремиссии. Еще не проведено достаточно определенное сопоставление результатов адекватной химиотерапии (которая постоянно совершенствуется) и трансплантации костного мозга. Графики кривой выживаемости больных, получающих только химиопрепараты, начинают строить со дня начала лечения; они отражают состояние больных, у которых не наступила ремиссия или которые умерли во время проведения исследования. С другой стороны, кривая отражает выживаемость трансплантата от момента пересадки. Перед пересадкой костного мозга больной должен находиться в ремиссии, вызванной химиопрепаратами. В связи с изложенным эти кривые нельзя сравнивать.

Современные методы аллогенной трансплантации костного мозга требуют, чтобы донором был сибс, близкий по HLA-антигенам. Поскольку семьи становятся все малочисленнее, уменьшается и число больных, которым можно подобрать донора, так как существует лишь один шанс из четырех, что сибс будет соответствовать по HLA-системе. В настоящее время ведутся исследования с целью определить возможности пересадки от доноров (не сибсов), совпадающих по HLA-системе, при минимальных отличиях ее антигенов или иммунодепрессии.

Реакция «трансплантат против хозяина» и интерстициальный пневмонит остаются серьезными проблемами посттрансплантационного периода. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) реже развивается у больных молодого возраста, а новые препараты, такие как циклоспорин, снижают ее частоту. Хроническая РТПХ может привести к выраженным нарушениям, например к изменениям кожи, напоминающим таковые при склеродермии, и другим, более серьезным состояниям. Бластные кризы также обуславливают уменьшение числа больных с длительным катамнезом. Думается, что при РТПХ вероятность развития бластного криза меньше (эффект «трансплантат против лейкоза»). Следовательно, уменьшение частоты и выраженности РТПХ может повысить вероятность бластного криза.

Ряд исследователей изучают возможность аутологичной трансплантации костного мозга. После костномозговой пункции больному проводят радио- и химиотерапию в дозах, которые при обычных условиях были бы летальными из-за токсического воздействия на костный мозг. Затем аутологичный костный мозг реинфузируют с тем, чтобы возобновилась популяция костномозговых клеток. Обычно в этих случаях РТПХ не представляет собой проблемы до тех пор, пока все продукты крови, вводимые во время забора костного мозга или в ближайший период после его пересадки, подвергаются тщательной радиационной обработке. При этом методе проблема заключается в том, что жизнеспособность костного мозга необходимо поддерживать более 24—48 ч. Обычно его замораживают в диметилсульфоксиде, препятствующем образованию кристаллов, который вводят больному с костным мозгом; экскретируется он через легкие (дыхание приобретает запах чеснока). Препарат может вызывать развитие катаракты. Более того, в полученном костном мозге могут находиться опухолевые клетки, которые реинфузируются больному после радиационной и медикаментозной терапии. Разрабатываются методы, позволяющие избежать этого: во-первых, больной должен находиться в состоянии ремиссии во время забора у него костного мозга для аутотрансплантации; во-вторых, для очистки костного мозга *in vitro* используют производные цитоксана, которые, как предполагают, губительно действуют на опухолевые клетки и не влияют на здоровые и моноклональные антитела (например, против Т-клеток). Другая проблема, общая с проблемой аллогенной трансплантации, может оказаться недостаточной для полного излечения больного. В настоящее время активно проводятся исследования по использованию аутотрансплантации при остром миелобластном лейкозе, ретикулосаркоме, нейробластоме, саркоме Юинга и других солидных опухолях, при которых возможна эффективная химиотерапия, но доза препарата ограничивается из-за токсического воздействия на систему гемопоеза. К сожалению, когда возможно применение более высоких доз противоопухолевых

препаратов за счет устранения токсического воздействия на гемопоэз, проявляются его токсические эффекты на другие органы. Был достигнут определенный успех при комбинированном лечении больных с рецидивами ретикулосаркомы в период их подготовки к аутотрансплантации. Наиболее обнадеживающим препаратом как при нейробластоме, так и при саркоме Юинга является 1-фенилаланин.

Осложнения. К осложнениям лечения относятся метаболические нарушения, угнетение функции костного мозга и иммунодепрессивные реакции. У больных с большими опухолями опухолевые клетки могли лизироваться в течение определенного времени, пока опухоль не была распознана. Функция почек может страдать за счет отложения в канальцах приципитатов кристаллов мочевой кислоты. До начала лечения у всех больных необходимо определить уровни мочевой кислоты и креатинина в сыворотке, обеспечить адекватную гидратацию организма и при необходимости назначить аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы) с целью нормализации уровня мочевой кислоты. Эта проблема обычно встает при опухолях кроветворной системы, иногда и при других крупных опухолях (например, нейробластоме). Если этому не уделить внимания, разовьется метаболический синдром лизиса опухоли. По мере дальнейшего лизиса опухолевых клеток в кровотоки будут поступать фосфаты и калий в больших количествах и разовьется симптоматическая гипокальци- и гиперкалиемия.

Химиотерапевтические средства могут привести к угнетению функции костного мозга. Опухоли, инвазирующие и замещающие его, могут также привести к панцитопении. При анемии можно вливать кровь или эритроцитную массу, при тромбоцитопении — тромбоцитную массу. Гранулоцитопения приводит к риску развития бактериальных инфекций, если число гранулоцитов составляет менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Лихорадящих больных с гранулоцитопенией необходимо обследовать на предмет идентификации флоры, чтобы назначить им соответствующую противобактериальную терапию (пенициллиназорезистентный пенициллин и аминогликозиды широкого спектра действия), и лечить до тех пор, пока в крови не увеличится число гранулоцитов. Трансфузируемые гранулоциты токсичны и в настоящее время редко используются.

Иммуносупрессия разной степени бывает обусловлена некоторыми опухолями и методами их лечения. В этих случаях у больных вирусы с низкими патогенными свойствами могут вызывать серьезные заболевания. Больному не следует вводить вакцину, содержащую живые вирусы, а получающий химиотерапевтические средства и контактирующий с больным ветряной оспой должен получить иммуноглобулин против нее. Если развилась тяжелая клиника заболевания, больного необходимо госпитализировать для лечения ацикловиrom. Разрабатывается аттенуированная вакцина

против ветряной оспы, и, как предполагают, она будет пригодна для использования у больных лейкозом, получающих химиотерапевтические препараты. Часто при этом развиваются грибковые инфекции, особенно вызванные кандидами. Непатогенные микроорганизмы, такие как *Pneumocystis carinii*, могут приводить к фатальным заболеваниям. При выраженной иммуносупрессии необходимо проводить лечение, направленное на предупреждение пневмонита, обусловленного *P. carinii*, с помощью бактрима.

Питание. Обычно масса тела больных, получающих противораковые препараты, уменьшается на 10%. Дистрофия может стать серьезной проблемой при лечении больных, которым необходимо облучение областей головы и шеи или массивное облучение всего тела перед пересадкой костного мозга. Им требуется назначить парентеральное усиленное питание. Однако данные о том, что оно способствует повышению эффективности лечения, отсутствуют. Родителей следует убедить в том, что они не должны волноваться по поводу плохого аппетита у ребенка.

Эмоциональная поддержка. Основное внимание врач должен уделять психологической и эмоциональной поддержке больного и членов его семьи. Честное изложение фактов — лучшая политика как по отношению к ребенку, так и к его родителям. Практически ребенка следует поставить в известность обо всем, что он может понять или пожелает узнать. О необходимости ампутации конечности или потери волос в результате химиотерапии следует предупредить больного заранее. Могут потребоваться повторные объяснения, прежде чем потрясенные члены семьи смогут понять, о чем идет речь.

До тех пор пока это возможно, ребенок должен посещать школу и оставаться среди своих сверстников. Большинство больных вынуждены часто пропускать школьные занятия в течение 1-го и 2-го года после установления диагноза в связи с тем, что они получают сильнодействующие препараты, даже при полном излечении. Таким образом, для того чтобы они не отставали в учебе, с ними необходимо заниматься индивидуально.

Отдаленные последствия. Как результат лечения в отдаленном будущем у ребенка могут развиваться серьезные заболевания. Успешное удаление опухоли может сопровождаться нарушением функции важных структур. После ампутации ноги по поводу опухоли кости, например, большое внимание следует уделить реабилитации с функциональным протезом.

Облучение может привести к необратимым изменениям в органах. Симптомы и степень нарушения функций зависят от органа, вовлеченного в процесс, и выраженности последнего. Иногда все это может полностью проявиться только после того, как ребенок вырастет и у него обнаружится выраженная асимметричность облученного и необлученного участков тела или конечностей. Функция эндокринных органов может нарушаться после их облу-

чения. Гипотиреоз и бесплодие относятся к частым последствиям облучения щитовидной железы и гонад, а неврологическая симптоматика может появиться после облучения черепа.

Химиотерапия также несет в себе риск необратимых изменений в органах. Особенно заслуживают внимания лейкоэнцефалопатия после лечения большими дозами метотрексата, бесплодие у мужчин после лечения алкилирующими средствами, повреждение миокарда антрациклинами, фиброз легких после лечения блеомицином и поджелудочной железы после применения аспарагиназы. Все эти изменения могут зависеть от дозы, мало или совсем необратимы. Перед назначением этих препаратов необходимо провести соответствующие исследования, для того чтобы убедиться в интактности этих органов.

К другим поздним осложнениям относится вторичный рак у больного, излеченного после первичного. Риск составляет примерно 0,5% в год, достигая 12% у больных, лечавшихся в течение 25 лет. Больных, леченных в детском возрасте по поводу злокачественных опухолей, необходимо ежегодно обследовать, чтобы не пропустить отдаленных осложнений лечения.

ЛЕЙКОЗЫ

Лейкозы — наиболее распространенная форма злокачественных заболеваний у детей. В США ежегодно на их долю приходится около $\frac{1}{3}$ от всех вновь выявленных случаев заболевания раком. При этом на острый лимфобластный лейкоз приходится почти 76% с максимальной частотой в возрасте 4 лет, на острый нелимфобластный лейкоз — почти 20% (частота его увеличивается по мере роста ребенка, достигая максимума у взрослого), на хронический миелолейкоз и неклассифицируемые лейкозы — все оставшиеся случаи. Хронический лимфолейкоз у детей практически не встречается.

Уровень заболеваемости в год составляет 42,1 : 1 000 000 среди детей европеоидной популяции и 24,3 : 1 000 000 — негроидной популяции. Различие обусловлено главным образом более низкой частотой у последних острого лимфобластного лейкоза. Он представляет собой первую форму диссеминированного злокачественного заболевания, полностью поддающуюся воздействию химиотерапевтических средств. Таким образом, он представляет собой основную модель, на основе которой развились концепции химиотерапии при других злокачественных опухолях.

Основные клинические признаки лейкозов однотипны (так, все их формы сопровождаются выраженными нарушениями функции костного мозга), а специфические и лабораторные различны, так же как различны реакции больного на лечение и прогноз заболевания.

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Мальчики заболевают несколько чаще девочек. В литературе встречаются упоминания о заболевании острым лейкозом групп детей, что дает возможность предположить единый этиологический фактор в окружающей среде. Однако результаты тщательно проведенных статистических исследований не подтвердили этого предположения. Лимфобластный лейкоз чаще развивается у больных с иммунологической недостаточностью, хромосомными аномалиями (такими как болезнь Дауна) и атаксией-телеангиэктазией.

Патология. Больных подразделяют на группы, что зависит от морфологических и иммунологических характеристик бластных клеток и клинической картины заболевания. Окончательный диагноз может быть поставлен после исследования аспирата костного мозга. Вариабельность цитологических изменений бластных клеток настолько велика даже в одном препарате, что на основании только цитологической картины невозможно удовлетворительно дифференцировать разные формы острого лимфобластного лейкоза. Члены франко-американо-британской группы предложили классификацию, основанную на морфологии лейкозных клеток в момент постановки диагноза. Идентифицируют три цитологических типа: L = 1 (лимфобласты преимущественно небольшого размера с малым количеством цитоплазмы), L = 2 (более крупные клетки с большим количеством цитоплазмы, неправильной ядра и более отчетливыми ядрышками) и L = 3 (клетки с характерной вакуолизацией цитоплазмы). Последний вид клеток встречается редко и обычно связан с бластными клетками, имеющими поверхностный иммуноглобулин (при В-клеточном лейкозе). Распределение этих подтипов при остром лимфобластном лейкозе представлено в табл. 19-4.

Цитохимическими признаками бластных клеток при этом виде лейкоза служат отсутствие пероксидазоположительных и окрашивающихся суданом черных гранул в цитоплазме, отрицательная неспецифическая реакция на эстеразу и часто скопления PAS-положительного материала.

Наиболее полезна классификация подтипов, основанная на присутствии мембранных маркеров, пять из которых оценены. В первую очередь с помощью моноклонального антитела к рецептору эритроцитов барана или другим Т-клеточным антигенам определяют, представляют ли собой клетки злокачественную пролиферацию Т-лимфоцитов. Можно использовать моноклональные антитела, чтобы определить, исходят бласты из ранних или поздних стадий созревания Т-клеток. Если бласты — не Т-клетки, их в дальнейшем исследуют с помощью флюоресцирующих антииммуноглобулиновых реагентов. Иммуноглобулин на поверхности клетки (slg) позволяет считать ее зрелой В-клеткой, если иммуноглобулин находят в цитоплазме (clg), клетку считают предшествен-

ником В-клетки, или пре-В-клеткой. У многочисленных больных лимфобласты не реагируют ни с одним из использованных реагентов; в этом случае говорят о ноль-клеточном лейкозе. Считалось, что эти клетки представляют собой более раннюю стадию созревания В-клеток, чем пре-В-клетки, по двум причинам: во-первых, в них определяется деспирализация иммуноглобулинового гена, что предполагает их тенденцию к созреванию по В-клеточному пути; во-вторых, большинство из них имеют общий лейкозный (сALLa) и иммуносвязанный (Ia) антигены, которые теряются при созревании Т-клеток. При некоторых лейкозах и нулевые, и пре-В-клетки не имеют сALLa. Эти формы лейкоза редко встречаются у детей старших возрастных групп, но, по-видимому, любой лейкоз начинается в возрасте до 6 мес. Для подтипов острого лимфобластного лейкоза характерны относительная частота и определенные клинические характеристики (см. табл. 19-4).

Таблица 19-4. Частота подтипов острого лимфобластного лейкоза и выявления клинических признаков на момент его диагностики

Подтип	Число больных	Средний возраст	Число лейкоцитов, $\times 10^3$	Мальчики, %	Процент больных с медиастинальными массаами
Т (Т+)	44 (14)	7,4 года	61,2	67,2	38,2
Б (slg +)	2 (0,6)				
пре-В (clg +)	56 (18)	4,7 года	12,2	54,8	1,2
ранние пре-В (Т-, slg-, clg-)	209 (67)	4,4 года	12,4	56,5	1,0

Примечание. Цифры в скобках означают процент.

По: Pullen J. D., Boyett J. M., Crist W. M. et al. Pediatric Oncology Group utilisation of immunologic markers in the designation of acute lymphocytic leukemia subgroups.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1983, 428:26.

Другой потенциально-важный биологический маркер — это увеличение у больных активности конечной дезоксирибонуклеотидил-трансферазы в нулевых, пре-В- и Т-, но не в В-клетках. Поскольку этот фермент редко содержится в нормальных не Т-лимфоцитах, определение его активности может оказать помощь при идентификации лейкозных клеток в затруднительных случаях, например отличить раннее вовлечение в процесс ЦНС от асептического менингита.

У больных лейкозом почти всегда в момент постановки диагноза выявляют диссеминацию процесса с вовлечением в него всего костного мозга с лейкозными бластными клетками в периферической крови. Обычно процесс распространяется также на селезенку, печень и лимфатические узлы. Следовательно, в отношении лей-

коза не существует классификации по стадиям, как, например, в отношении солидных опухолей. Однако на основании некоторых клинических и лабораторных признаков можно предсказать развитие лейкоза.

Клинические проявления. Симптоматика у детей достаточно постоянна. Приблизительно у $\frac{2}{3}$ из них она появляется менее чем за 6 нед до постановки диагноза. Первые симптомы обычно неспецифичны; в анамнезе могут быть указания на респираторное заболевание или экзантему, после которых ребенок полностью не восстановился. К ранним проявлениям часто относятся анорексия, раздражительность и сонливость. Прогрессирующее нарушение функций костного мозга проявляется бледностью кожных покровов и слизистых оболочек, кровоточивостью и лихорадочным состоянием, что обычно заставляет врача провести диагностическое обследование ребенка.

В большинстве случаев при первом осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов, почти у половины больных выявляют петехии или кровоточивость слизистых оболочек. Примерно в 25% случаев отмечают лихорадочное состояние, иногда принимаемое за специфическое заболевание, например за респираторную инфекцию. Обычно выражена лимфаденопатия, спленомегалия (селезенка, как правило, выступает из-под края реберной дуги менее чем на 6 см) можно выявить примерно у $\frac{2}{3}$ больных. Гепатомегалия менее типична и мало выражена. У $\frac{1}{3}$ больных появляются боли в костях вследствие инвазии периоста и субпериостальных кровоизлияний. Эти боли и артралгия — основные жалобы, позволяющие диагностировать лейкоз.

Иногда признаки повышения внутричерепного давления, например головная боль и рвота, могут указывать на вовлечение в процесс мозговых оболочек. Дети с Т-клеточным лейкозом обычно бывают более старшего возраста, у них выявляют медиастинальные массы в отличие от детей с пре-В-клеточным и 0-клеточным лейкозом (см. табл. 19-4).

Диагноз. Обычно диагноз устанавливают без труда на основании определения в периферической крови лейкозных клеток. При первичном обследовании у большинства больных выявляют анемию, но только у 25% из них уровень гемоглобина не достигает 60 г/л. У многих больных отмечается тромбоцитопения, но у 25% число тромбоцитов превышает $100 \cdot 10^9$ /л. У 50% детей число лейкоцитов составляет менее $3 \cdot 10^9$ /л, а у 20% — более $50 \cdot 10^9$ /л.

Лейкоз может быть заподозрен при выявлении бластных клеток в периферической крови, но основным признаком служит полное замещение костного мозга лимфобластами. Иногда больным, в аспирате костного мозга которых содержится небольшое число клеток, требуется пункционная биопсия костного мозга для определения его замещения бластными клетками.

Необходимо произвести рентгенографию грудной клетки с

целью определения медиастинальных масс, часто встречающихся у больных Т-клеточным лейкозом. На рентгенограммах костей можно видеть измененные трабекулы, дефекты кортикального или резорбцию субэпифизарного слоя, но эти признаки не имеют ни клинического, ни прогностического значения. Необходимо исследовать спинномозговую жидкость на предмет выявления лейкозных клеток, поскольку раннее вовлечение в процесс ЦНС имеет прогностическое значение. До начала лечения следует определить уровень мочевой кислоты и функцию почек.

Дифференциальный диагноз. Анамнез, результаты физикального обследования и лабораторных анализов (кровь и костный мозг) почти всегда позволяют с достоверностью диагностировать лейкоз. Подозрение на острый лимфобластный лейкоз можно отложить у ребенка с лихорадочным состоянием и лимфаденопатией на несколько недель. Лейкоз следует дифференцировать от заболеваний, сопровождающихся повреждением костного мозга.

Инфильтрация костного мозга другими опухолевыми клетками может иногда обусловить развитие панцитопении. У детей к опухолям, которые могут замещать костный мозг, относятся нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга и ретинобластома. Обычно их клетки находят в виде разбросанных групп в неизменной костномозговой ткани, но иногда она может быть полностью замещена ими. У больного обычно выявляют признаки первичной опухоли в другой ткани с выраженной деструкцией кости на рентгенограмме.

Нарушения функции и структуры костного мозга при остром лимфобластном лейкозе следует дифференцировать от незлокачественных его болезней, связанных с апластической анемией или миелофиброзом. У больных лейкозом с выраженной лейкопенией иногда не обнаруживают бластных клеток ни в мазках крови, ни в аспирате костного мозга, а его гипоплазия напоминает таковую при апластической анемии. Исследование биоптата костного мозга обычно позволяет разрешить сомнения. Иногда у больных с аплазией костного мозга через несколько недель развивается выраженный лейкоз.

Инфекционный мононуклеоз редко можно принять за острый лейкоз, несмотря на то что первыми проявлениями его могут быть незрелые лимфоциты в периферической крови у больного с лихорадочным состоянием, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и клинической картиной тромбоцитопении или анемии. Тщательное исследование мазков крови позволяет идентифицировать типичные для инфекционного мононуклеоза клетки. Остающиеся сомнения можно рассеять, если исследовать аспират костного мозга, в котором выявляют обычные популяции клеток.

Лечение. Лечение варьирует в зависимости от факторов риска. В стандартную группу риска включают детей, у которых на момент установления диагноза число лейкоцитов в периферической крови

не достигает $100 \cdot 10^9/\text{л}$, на рентгенограмме грудной клетки не выявляются изменения средостения, нет признаков вовлечения в процесс ЦНС, а бластные клетки не имеют характеристик В- и Т-клеток. Основные компоненты лечебной программы для этих больных состоят из начальной индукции ремиссии, профилактики повреждения ЦНС и в конце концов длительного поддерживающего лечения (табл. 19-5) в течение $2 \frac{1}{2}$ —3 лет.

Комбинированное лечение преднизолоном и винкристином может вызывать ремиссию у 95% больных. Почти у всех из них она наступает через 4 нед. Остальных 5—10% детей продолжают лечить еще в течение 2 нед. По достижении ремиссии к этим двум препаратам добавляют еще один, например аспарагиназу. Однако данные о том, что это позволяет удлинить период ремиссии, отсутствуют. Системное лечение должно продолжаться в течение $2 \frac{1}{2}$ —3 лет.

Более чем у 50% больных, не получающих лечения, направленного на профилактику вовлечения в процесс ЦНС, она становится местом локализации первого рецидива болезни. Результаты исследований свидетельствуют о том, что лейкозные клетки находятся в мозговых оболочках уже в момент постановки диагноза, а их выживание обусловлено более низким уровнем препарата в спинномозговой жидкости. Терапевтическое воздействие на этот труднодоступный участок организма достигалось вначале облучением головы, однако было обнаружено, что этот вид лечения может повлиять в дальнейшем на успеваемость в школе и поведение, особенно маленьких детей. Ребенку из группы стандартного риска при клинически неочевидном поражении ЦНС, вероятно, достаточно эндолюмбального введения препаратов.

Т а б л и ц а 19-5. Эффективная схема лечения детей из группы стандартного риска по острому лимфобластному лейкозу

Индукция ремиссии (4—6 нед)

Винкристин $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимально 2 мг) в неделю внутривенно

Преднизолон $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимально 60 мг) в день внутрь

Дополнительный препарат

Аспарагиназа (*E. coli*) $6000 \text{ ЕД}/(\text{м}^2 \cdot \text{сут})$ внутривенно в течение 14 дней

Эндолюмбальное введение препаратов

Тройчатка: метотрексат $15 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимально 15 мг) + гидрокортизон

$15 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимально 15 мг) + цитозинарабинозид (цитарабин) $30 \text{ мг}/\text{м}^2$

(максимально 30 мг) еженедельно 6-кратно во время индукции, затем один раз в 8 нед в течение 1 года

Системное поддерживающее лечение

6-Меркаптопурин $50 \text{ мг}/(\text{м}^2 \cdot \text{сут})$ внутрь

Метотрексат $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ в неделю внутрь

С усилением

Винкристин $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимально 2 мг) каждые 8 нед внутривенно

Преднизолон $40 \text{ мг}/(\text{м}^2 \cdot \text{сут})$ внутрь в течение 28 дней через 16 нед

Эффективность лечения больных Т-клеточным лейкозом в настоящее время еще неудовлетворительна. Режим, аналогичный таковому при лечении детей из группы стандартного риска по острому лимфобластному лейкозу, часто приводит к первой ремиссии, но у большинства больных Т-клеточным лейкозом рецидив наступает в течение первых 2 лет. Более интенсивное лечение с помощью нескольких препаратов было проведено Объединенными лечебными группами. В отношении этих больных определен интерес представляет пересадка костного мозга. Исследователи пытаются специфичеку Т-клеток, по которой они отличаются от других лимфоцитов, использовать для того, чтобы воздействовать на них. С помощью анти-Т-клеточных моноклональных антител очищают аутологичный костный мозг перед его реинфузией, а ингибитор аденозиндезаминазы дезоксикоформин можно использовать в качестве специфического биохимического лечения больных с Т-клеточным лейкозом.

У некоторых больных с L-3 клетками и поверхностными иммуноглобулинами прогноз особенно неблагоприятен. Их предпочтительнее лечить по схеме, предложенной для больных с В-клеточной лимфомой; они считаются кандидатами для трансплантации костного мозга в ранний период болезни.

В большинстве специализированных центров костный мозг исследуют через равные промежутки времени, с тем чтобы определить, продолжается ли ремиссия. При начинающемся рецидиве процесса в костном мозге, особенно после завершения курса поддерживающей терапии, повторное интенсивное комбинированное лечение цитарабином и эпидофиллотоксином VM26 может в ряде случаев сопровождаться успехом.

Обострение обычно начинается вне костного мозга у больных из группы как стандартного, так и высокого риска. Наиболее важны в этом отношении ЦНС и яички. Ранние симптомы нейролейкоза обусловлены увеличением внутричерепного давления. У ребенка усиливается головная боль, начинается рвота, отекает сосок зрительного нерва и наступает сонливость. Эта симптоматика может быть и при токсическом менингите, развившемся после эндолюмбального введения препаратов, что необходимо учитывать в плане дифференциальной диагностики. Судороги и изолированные параличи черепных нервов (например, VI и VII пары) могут служить проявлениями нейролейкоза. Гипоталамус вовлекается в процесс редко, но это следует иметь в виду, если у больного ребенка заметно увеличивается масса тела или нарушается поведение. Почти у всех больных с нейролейкозом повышается давление спинномозговой жидкости, в ней выявляют плеоцитоз за счет лейкозных клеток. При отсутствии плеоцитоза лейкозные клетки могут быть найдены в мазках, приготовленных после центрифугирования спинномозговой жидкости.

При рецидиве процесса в ЦНС после профилактического меди-

каментозного лечения и на фоне ремиссии со стороны крови больному вводят эндолюмбально метотрексат в дозе 15 мг/м^2 (максимально 15 мг) еженедельно в течение 4—6 нед после исчезновения бластных клеток. Затем следует провести рентгенотерапию на области головы и позвоночника. Кроме того, должно быть интенсифицировано системное лечение. Превентивное воздействие на ЦНС необходимо повторять у всех больных с обострениями процесса в костном мозге или вне его.

При обычном обследовании больного лейкозом необходимо определять размеры яичек, чтобы убедиться в соответствии их возрасту ребенка. Обострение лейкозного процесса вызывает безболезненную припухлость одного или обоих яичек, что может не беспокоить больного. Диагноз подтверждают при исследовании биоптата. Лечение заключается в облучении (200 Гй) гонад. В связи с тем что у большого числа больных в процесс вовлекаются забрюшинные лимфатические узлы, необходимо провести более интенсивное системное лечение или возобновить его, если оно было прекращено. Следует повторить профилактику заболевания ЦНС.

Прогноз. К неблагоприятным прогностическим признакам относятся начало лейкоза в возрасте до 2 лет или старше 10 лет, число лейкоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ или постороннее образование в средостении. Значение этих признаков было установлено еще до определения подтипов острого лимфобластного лейкоза; последние позволяют точнее оценить прогноз.

Наиболее благоприятен прогноз при 0-клеточном лейкозе. Почти у 95% больных наступает ремиссия, и приблизительно у 75% она продолжается более 5 лет после начала лечения. Излечение может наступить у большинства больных с этой формой лейкоза. При пре-В-клеточном лейкозе прогноз менее благоприятен. Ремиссия наступает почти у 95% больных, но только около 60% из них находятся в ней через 5 лет. У больных, у которых на клетках отсутствуют сALLA, прогноз неблагоприятен; почти у всех больных, у которых лейкоз диагностируется в 1-й год жизни, болезнь протекает по сALLA-отрицательному варианту. Излечение при Т-клеточном лейкозе наступает нечасто; В-клеточный лейкоз редко поддается воздействию препаратов, используемых в настоящее время.

ОСТРЫЙ НЕЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Этот вид лейкоза у детей составляет около 20% от всех видов лейкоза. Чаще заболевают дети старших возрастных групп обоего пола с такими предрасполагающими состояниями, как анемия Фанкони и синдром Блума с повреждением хромосом или вторичная злокачественная опухоль после лечения противораковыми средствами.

Патология. Подтипы лейкоза, представленные в табл. 19-6, различаются по морфологии клеток в мазках крови и костного мозга, окрашенных по Райту. Типы идентифицируют по тому, в какой степени доминирующие в костном мозге клетки напоминают интактные. Обычно лейкозные клетки напоминают миело- и миеломонобласты. Процент клеток, сходных с миело- или монобластами, позволяет отличить один тип лейкоза от другого. Оба типа (моно- и миелобластный) составляют 90% от всех случаев заболевания острым нелимфобластным лейкозом.

Несмотря на цитологические различия, клинические проявления и реакция на лечение одинаковы при том и другом подтипе с одним исключением: если доминирующие клетки сходны с промиелоцитом (М3), у ребенка повышен риск развития кровотечений с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием в начале лечения. Этот подтип встречается примерно у 5% больных.

Таблица 19-6. Подтипы нелимфобластных лейкозов

Тип	Классификация по системе франко-американско-британской группы
Острый нелимфобластный лейкоз	
Миелобластный, созревание отсутствует	M1
Миелобластный, неполное созревание	M2
Гипергранулярный промиелоцитарный	M3
Миеломоноцитарный	M4
Моноцитарный	M5
Эритромиелоз	M6
Хронический миелолейкоз	
Взрослая форма	
Хроническая фаза	
Бластный криз	
Ювенильная форма	
Врожденный лейкоз	

Клинические проявления. Длительность заболевания от момента появления первых симптомов до постановки диагноза невелика, у 50% детей она составляет менее 6 нед. Однако в анамнезе некоторых больных есть указания на возможное начало заболевания за 12 мес до установления диагноза. В этом случае ребенок быстро утомляется, у него часты рецидивирующие инфекции. В последние 2 нед чаще всего усиливаются бледность кожных покровов, лихорадочное состояние, кровотечения, нарушения функции желудочно-кишечного тракта или развивается тяжело протекающая инфекция. До получения результатов диагностических исследований невозможно отличить острый лимфобластный лейкоз от нелимфобластного. Относительно специфическим симп-

томом последнего служит припухание десен вследствие инфильтрации лейкозными клетками.

Первые физикальные данные сходны с таковыми при лимфобластном лейкозе. Печень и селезенка увеличиваются у 60% больных; заметна гепатоспленомегалия только у 10—15% из них. У 20% может быть выраженная лимфаденопатия. У некоторых больных появляется боль в суставе, симулирующая артрит, или локализованная опухолевая масса (хлорома), которая может обусловить птоз или неврологические проявления нейролейкоза.

Диагноз. Вариабельность исходного числа лейкоцитов и тромбоцитов та же, что при остром лимфобластном лейкозе, уровень гемоглобина варьирует от заметно сниженного до нормы; у большинства больных он составляет 50—100 г/л. Диагноз подтверждается результатами исследования мазков крови и костного мозга. У больных острым промиелоцитарным лейкозом при проведении диагностики необходимо поставить пробу на свертываемость крови с целью выявить ускорение ее внутрисосудистого свертывания и поддержания его на базальном уровне для того, чтобы оценить дальнейшее клиническое течение болезни.

Некоторые соображения в отношении дифференциальной диагностики при остром лимфобластном лейкозе приемлемы и в отношении острого нелимфобластного лейкоза. Кроме того, в последнем случае могут отмечаться признаки мегалобластных изменений костного мозга, встречающихся при дефиците фолиевой кислоты или витамина В₁₂. Опытный специалист-цитолог может легко отличить один тип лейкоза от другого по более выраженным дефекту созревания клеток, степени атипизма морфологии и проценту бластных клеток.

Иногда у ребенка проявлениям острого нелимфобластного лейкоза предшествует длительный период прогрессирующего угнетения функции костного мозга. В этой ранней фазе число бластных клеток может быть столь небольшим, что подтвердить диагноз лейкоза бывает невозможно. Иногда диагностика может быть облегчена при выявлении анеуплоидного кариотипа клонов клеток костного мозга. В этом случае угнетение функции костного мозга может скорее усугубиться, нежели корригироваться при проведении химиотерапии. Следовательно, наблюдение за больным — это наиболее подходящая тактика; данные о том, что рано начатое лечение имеет перед ним какие-то преимущества, отсутствуют.

В большинстве случаев стандартно приготовленных мазков крови и костного мозга, окрашенных по Райту и Гимзе, бывает достаточно для того, чтобы дифференцировать два типа бластных клеток. Информативны и гистохимические методы исследования. Клетки обычно окрашиваются пероксидазой и черным суданом В; если их цитоплазма окрашивается реактивом Шиффа, то он распределяется по ней скорее диффузно, нежели в виде глыбок, что характерно для острого лимфобластного лейкоза. При моно-

бластном лейкозе цитоплазма окрашивается при неспецифической эстеразной реакции.

В настоящее время применяются моноклональные антитела для определения мембранных антигенов, связанных с отдельными фазами созревания миелоидных клеток. Они позволяют установить степень зрелости миелоидных лейкозных клеток. Использование моноклональных антител может быть особенно информативно у больных, у которых затруднен гистологический диагноз. Даже с их помощью у некоторых больных не удастся выявить на лейкозных клетках определенные маркеры, у других определяются маркеры двух клеточных линий (например, миелоидные поверхностные антигены и ген синтеза иммуноглобулинов). В настоящее время не ясно, как вести таких больных.

Лечение. Лечение совершенствуется по мере разработки новых препаратов и особенно повышения эффективности поддерживающей терапии. В связи с тем, что миелоидные лейкозные клетки очень близки к интактным стволовым, при лечении для успешной начальной индукции требуется, по всей вероятности, период аплазии костного мозга. Схема, предусматривающая внутривенное капельное введение цитарабина в дозе 100 мг/м^2 в течение 7 дней и даунорубицина (рубомицина гидрохлорид) в дозе $30 \text{ мг/ (м}^2 \cdot \text{сут)}$ в течение 3 дней, позволяет достичь ремиссии у 70% больных и более. Больным промиелоцитарным лейкозом в период начальной индукции необходимо вводить гепарин, чтобы предотвратить кровотечение, заканчивающееся смертью ребенка вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Поддерживающая терапия проводится обычно путем чередования сочетаний разных препаратов в течение 2 лет. Следует ожидать, что по меньшей мере 50% больных, у которых наступила ремиссия, будут оставаться в ней после окончания лечения. Центральная нервная система служит тем же важным источником обострения острого как нелимфобластного, так и лимфобластного лейкоза. Вслед за начальной эндолюмбальной пункцией с целью определения поражения ЦНС профилактическое лечение проводится так же, как при остром лимфобластном лейкозе. Рассматриваются возможности трансплантации костного мозга после наступления у больного первой ремиссии. У детей ремиссии более длительны, и выживаемость их больше, нежели взрослых как после лечения одними химиотерапевтическими средствами, так и после трансплантации костного мозга; поэтому важно, чтобы больные экспериментальной и контрольной групп были одного возраста.

Прогноз. Прогноз при нелимфобластном лейкозе стал более благоприятным. Можно ожидать, что 30—40% детей будут излечены с помощью только химиотерапии. Результаты проведенных исследований позволяют считать, что у взрослых, у которых заболевание более распространено, и у больных, у которых мембранные маркеры соответствуют фенотипу стволовых клеток, прогноз

менее благоприятен, чем у больных с фенотипом зрелых клеток. Иммунологические типы не коррелировали с гистологической картиной.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Взрослый тип хронического миелолейкоза у детей составляет только 3% от всех случаев их заболевания лейкозами с максимальной частотой в возрасте 10—12 лет. Он чаще регистрируется у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации при взрыве атомной бомбы.

Патология. У больного увеличивается число дифференцирующихся миелоидных клеток в крови и костном мозге. Спленомегалия относится к постоянным признакам. Повышаются уровни витамина B_{12} в плазме и фетального гемоглобина в эритроцитах, щелочная фосфатаза в лейкоцитах неактивна. Для миелолейкоза патогномична Ph^1 -хромосома. Однако она отсутствует у некоторых больных, у которых налицо все клинические признаки заболевания (Ph^1 -отрицательный миелолейкоз), и определяется у других с клиническими признаками острого лимфобластного лейкоза (Ph^1 острый лимфобластный лейкоз).

Клинические проявления. Обычно заболевание начинается постепенно. Подозрения на него не появляются до тех пор, пока при обычном обследовании не будут выявлены спленомегалия и изменение состава периферической крови. Селезенка может стать твердой и увеличиться до таких размеров, что занимает пространство до полости таза.

Диагноз. Лабораторные признаки вначале ограничиваются увеличением числа лейкоцитов, превышающим $100 \cdot 10^9/л$, причем в периферической крови можно обнаружить все формы миелоидных клеток. Специфические морфологические аномалии клеток отсутствуют, но обычно отмечают базофилию и эозинофилию, которые могут быть значительными. Костный мозг гиперпластичен, миелоидные клетки находятся на всех стадиях дифференцировки, может быть увеличено число мегакариоцитов. Число тромбоцитов не изменено или увеличено. Может развиваться анемия, в крови иногда определяют ядросодержащие эритроциты. Диагностически ценны результаты исследования костного мозга с изучением хромосом.

Лечение. Еще не разработаны методы лечения, которые могли бы остановить процесс, лежащий в основе заболевания. Взрослые подвергаются интенсивной химиотерапии. В костном мозге больных выявляют неизменные стволовые клетки. Лечение должно быть направлено на их сохранение в надежде на то, что в недалеком будущем будут разработаны новые методы. Следует добиваться того, чтобы число лейкоцитов снизилось и не достигало $100 \cdot 10^9/л$, в результате чего можно избежать повышения вязкости

крови и поражения мозговых сосудов. С этой целью предпочтительнее использовать гидроксимочевину (литалир), не повреждающую стволовые клетки, нежели бисульфан (милеран), убивающий их. Облучать селезенку можно в тех случаях, если ее увеличение сопровождается заметным дискомфортом. Алогенная трансплантация костного мозга может быть эффективна на ранних стадиях заболевания. Некоторый эффект наступает после лечения интерфероном.

Терминальная стадия заболевания характеризуется постепенным увеличением числа миелобластов в крови (бластный криз) и развитием анемии и тромбоцитопении. Во время бластного криза, который может быть миелоидным или лимфоидным, схема лечения должна быть такой же, что и при остром лейкозе. Средняя продолжительность жизни больного от момента постановки диагноза составляет 3 года.

Ювенильным хроническим миелолейкозом обычно заболевают в возрасте до 2 лет, иногда у больного в анамнезе есть указания на экзематозные высыпания, лимфаденопатию и рецидивирующие бактериальные инфекции с умеренным увеличением печени и в некоторых случаях селезенки. Увеличивается число лейкоцитов, а изменения в крови идентичны таковым при хроническом миелолейкозе, хотя моноцитоз часто более выражен. Процент фетального гемоглобина составляет 30—70. Уровень витамина В₁₂ в плазме повышается, но в лейкоцитах обычно определяется щелочная фосфатаза, Ph¹ хромосома отсутствует. Термин «ювенильный хронический миелолейкоз», вероятно, не полностью отражает патогенез заболевания. Лечение одним препаратом или комбинированная химиотерапия, используемая при миелобластном лейкозе, не сопровождалась эффектом.

Иногда у детей с хромосомными аномалиями, особенно с трисомией 21, гепатоспленомегалия, большое число лейкоцитов в крови с незрелыми миелоидными формами и тромбоцитопения бывают врожденными. Неясно, действительно ли этот «врожденный лейкоз» представляет собой лейкозный процесс. Этим больным при выраженных кровотечениях следует лечить поддерживающими трансфузиями тромбоцитов и/или одним химиопрепаратом для уменьшения числа лейкоцитов; необходимо наблюдать, будет ли достигнута спонтанная ремиссия в течение первых недель заболевания.

ЛИМФОМЫ

Лимфома — третий по частоте (13,2 : 1 млн в год) вид злокачественных опухолей у детей в США. Уровень заболеваемости одинаков у представителей европеоидной и негроидной популяций. Два основных вида лимфомы — лимфогранулематоз (болезнь

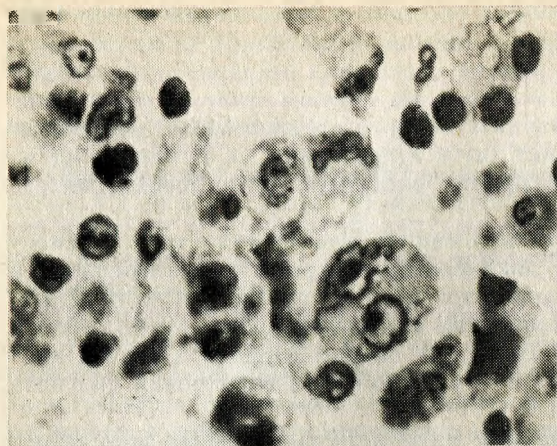


Рис. 19-2. Клетка Рид — Штернберга с двумя ядрами, в которых отчетливо видны ядрышки и мембрана.

Цитоплазма этой клетки относительно свободна, другие представлены лимфоцитами и тканевыми мононуклеарами. Такой состав лимфатического узла типичен для лимфогранулематоза (болезнь Ходжкина).

Ходжкина) и лимфосаркома (неходжкинская лимфома) — настолько различны по клиническим проявлениям, лечению и прогнозу, что их следует разбирать по отдельности.

БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА

Частота. Дети в возрасте до 5 лет заболевают редко. Частота болезни постоянно нарастает, достигая максимума в возрасте 15—34 лет со вторым пиком в возрасте после 50 лет. Почти в два раза чаще заболевают мальчики. Точно этиологические факторы не определены, но заболевание однополых сибсов позволяет предположить участие вируса с низкой вирулентностью. Вероятно, лимфома Ходжкина исходит из Т-зависимых участков лимфоидной ткани. Основным гистологическим признаком служат клетки Рид — Штернберга (рис. 19-2). Полагают, что они происходят из антигеннесущих клеток мононуклеарного фагоцитарно-ретикулярного ряда, возможно, из отростчатых ретикулярных клеток.

Патология. Различают четыре гистологических подтипа болезни Ходжкина, отличающихся по клиническим признакам и прогнозу. При преимущественно лимфоцитарном типе почти все клетки представлены зрелыми лимфоцитами или смесью лимфоцитов с гистиоцитами и единичными клетками Рид — Штернберга. Он встречается у 10—20% больных, прогноз его благоприятен.

Узловой склерозирующий тип наиболее распространен (встречается почти у 50% больных). Широкие пучки коллагена делят пораженный узел на дольки. К специфическим гистологическим признакам относятся свободные пространства, окружающие так называемые лакунарные клетки, представляющие собой

вариант клеток Рид — Штернберга. Из-за большого количества коллагена рентгенологические признаки (особенно в средостении) могут медленно нормализоваться даже при неэффективности лечения.

Смешанно-клеточный — второй наиболее распространенный тип, встречающийся у 40—50% больных. Для него характерны скопления лимфоцитов, плазматических клеток, злокачественных ретикулярных клеток, эозинофилов, гистиоцитов и клеток Рид — Штернберга. Могут появиться очаги некроза. Эта форма в момент постановки диагноза чаще всего определяется вне лимфатического узла.

Наименее распространен и благоприятен дегенеративно-лимфоцитарный тип, встречающийся менее чем у 10% больных. Многочисленные причудливой формы злокачественно перерожденные ретикулярные клетки сосуществуют с клетками Рид — Штернберга и относительно малочисленными лимфоцитами. Может отмечаться выраженный в разной степени гиалиновый фиброз с малым числом клеток, большей частью ретикулярных и Рид — Штернберга.

Болезнь Ходжкина почти во всех случаях начинается с процесса в лимфатических узлах. Первичные внеузловые очаги встречаются менее чем у 1% больных. Способ распространения — по протяжению. Области, прилежащие к лимфатическому узлу, повреждаются первыми у большинства пациентов в результате распространения процесса по прилежащим лимфатическим путям. Этот факт послужил основой для составления схем рентгенотерапии. Если заболевание уже не ограничивается лимфатическими узлами, чаще всего поражаются селезенка, печень, легкие, кости и костный мозг.

Для определения прогноза и планирования лечения необходимо определить анатомическую стадию в момент установления диагноза.

Классификация лимфогранулематоза¹

<i>Стадия I</i>	Вовлечение в процесс одной группы лимфатических узлов или одного внемлимфатического органа
<i>Стадия II</i>	Вовлечение в процесс двух лимфатических узлов или более по одну сторону диафрагмы; локализованное повреждение внемлимфатического органа и одной группы лимфатических узлов или более по ту же сторону диафрагмы
<i>Стадия III</i>	Вовлечение в процесс групп лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, что может сопровождаться локализованным повреждением внемлимфатического органа или селезенки
<i>Стадия IV</i>	Диффузное или диссеминированное повреждение одного внемлимфатического органа или более или тканей с увеличением лимфатических узлов или без него

¹ Больных в дальнейшем относят к категории А или Б на основании отсутствия у них общей симптоматики или ее проявлений.

Обычно производят диагностическую лапаротомию для того, чтобы установить состояние органов брюшной полости. Кроме того, больных относят к категории А или Б на основании отсутствия у них или выявления таких симптомов, как ночные поты, лихорадочное состояние или уменьшение массы тела за последнее время более чем на 10%.

Клинические проявления. К наиболее постоянным признакам относится увеличение шейных лимфатических узлов. Иногда первичным очагом поражения могут быть надключичные, подмышечные и паховые узлы. Увеличенные узлы твердые на ощупь, неэластичные, как правило, не спаяны, одиночные или множественные. Их обычно впервые замечает больной или его родители. Характерно, что невозможно обнаружить регионарного воспалительного процесса, который мог бы объяснить лимфаденопатию. Лимфатические узлы средостения увеличиваются часто, могут вызывать кашель, обычно сухой, или симптомы сдавления трахеи или бронхов. Их выявляют при рентгенографии грудной клетки, произведенной по другой причине. У детей раннего возраста увеличение этих узлов бывает трудно отличить от крупной интактной вилочковой железы. Компьютерная томография средостения помогает выявить различия ее структуры.

Иногда в момент установления диагноза у ребенка определяются отдельные общие проявления болезни. К типичной симптоматике относятся ночная потливость, лихорадка неизвестного происхождения, уменьшение массы тела, сонливость, быстрая утомляемость и анорексия. Зуд представляет собой необычную жалобу в ранний период; если это единственный симптом, он не служит основанием для того, чтобы больного включать в группу Б.

Внеузловые проявления редки в момент установления диагноза, но могут выявляться при прогрессировании заболевания. В легких может определяться (рентгенологически) диффузный экссудат, который трудно отличить от диссеминированной грибковой инфекции. Лихорадочное состояние и тахипноэ обычны; может развиться легочная недостаточность. При подозрении на заболевание легких следует произвести биопсию очагов поражения в нем, поскольку ее данные позволяют выявить IV стадию заболевания без лапаротомии.

Вовлечение в процесс печени связано с ранними признаками внутрипеченочной обструкции желчных путей. При его прогрессировании развиваются признаки повреждения печеночных клеток. Распространение процесса на костный мозг сопровождается нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией. Экстрадуральные опухолевые массы в спинномозговом канале вызывают прогрессирующее сдавление спинного мозга. Могут произойти некоторые иммунные нарушения, например иммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения или нефротический синдром.

Клеточный иммунитет нарушается вследствие как самой бо-

лезни, так и лечения. Больные подвержены повышенному риску развития инфекций, что характерно для иммунологической недостаточности. Ветряная оспа встречается почти у $1/3$ больных, которых следует лечить ацикловиром (при тяжелом течении). Грибковые инфекции, например криптококкоз, гистоплазмоз и кандидоз, могут быть диссеминированными. У спленэктомированного больного может развиться сепсис, вызванный споровыми бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), заканчивающийся смертью.

Диагноз. Лимфогранулематоз следует заподозрить при персистирующей необъяснимой лимфаденопатии. Он чаще встречается у детей старших возрастных групп и подростков в тот же период, когда более распространены и инфекционные шейные лимфаденопатии. Если при тщательных сборе анамнеза и физикальном обследовании не обнаруживают признаков воспалительного процесса, вследствие которого могли бы увеличиться узлы, а лимфаденопатия персистирует, необходимо произвести биопсию. В значительном проценте случаев в анамнезе есть указания на относительно недавно перенесенный серологически подтвержденный инфекционный мононуклеоз; следовательно, увеличенные лимфатические узлы, не регрессирующие после него, обязательно должны подвергнуться биопсии. До нее необходимо произвести рентгенографию органов грудной клетки на предмет выявления вовлеченных в процесс лимфатических узлов средостения и для определения функции воздухоносных путей. Гемограмма обычно неинформативна; характерные изменения белой крови включают в себя нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопению и иногда эозинофилию или моноцитоз. Анемия и тромбоцитопения встречаются только у больных с диссеминированным заболеванием. Скорость оседания эритроцитов может быть увеличена. У некоторых больных повышен уровень меди в плазме. Поскольку болезнь Ходжкина — заболевание ретикулоэндотелиальной системы, а белки, влияющие на обмен меди, синтезируются в ней, то эта реакция информативна, но не специфична. Она может свидетельствовать о степени активности заболевания.

После установления диагноза определяют степень распространенности заболевания. У большинства больных увеличенные лимфатические узлы определяются выше диафрагмы. Необходимо произвести рентгенографию и компьютерную томографию грудной клетки. Иногда последний метод позволяет выявить признаки заболевания раньше, чем рентгенография. Кроме того, с его помощью можно определить распространение процесса на перикард и грудную стенку, что важно для прогноза. Результаты печеночных функциональных проб не отличаются достоверностью, а размеры селезенки слабо коррелируют с патологическим процессом в ней.

Лимфангиография позволяет точно определить измененные лимфатические узлы ниже II поясничного позвонка, но узлы, рас-

положенные выше, могут не заполниться контрастным веществом. При компьютерной томографии брюшной полости можно увидеть увеличение лимфатических узлов, но его причину определить невозможно. Следовательно, большинство больных даже при отсутствии определенных признаков системного распространения процесса подвергаются диагностической лапаротомии для того, чтобы точно определить заболевание поддиафрагмальных узлов. Во время операции удаляют селезенку, берут на биопсию ткань печени, лимфатических узлов и окружающих тканей. Кроме того, если предполагают провести рентгенотерапию тазовых органов у девушки, то яичники следует поместить в область, недоступную для рентгеновских лучей (за матку по средней линии). Можно взять на биопсию костный мозг. Примерно у $1/3$ детей стадия заболевания, определяемая по клинической картине, может быть пересмотрена, если известна анатомическая патология.

Лечение. И рентгено- и химиотерапия одинаково эффективны при болезни Ходжкина. Многие больные могут длительно выживать или излечиться, а цель современных методов лечения состоит в том, чтобы излечение наступило при минимальных признаках токсичности и инвалидизации. При ограниченных формах заболевания (стадия I или IIА) у больных, у которых рост закончился, методом выбора лечения служит только рентгеновское облучение на стандартное поле в дозах 350—400 Гр. Однако почти у 50% из них развиваются рецидивы, что требует проведения комбинированного лечения химиопрепаратами. При далеко зашедшем заболевании комбинированное лечение мустаргеном, винкристином (онковин), прокарбазином и преднизолоном либо доксорубицином (адриамицин), блеомицином, винбластином и декарбазином сопровождается наступлением длительного «холодного» периода. Обычно лечение состоит из шести циклов любой из приведенных схем и продолжается около 6 мес. При далеко зашедшем заболевании или рецидиве после рентгенотерапии наиболее подходящим представляется лечение в течение 1 года альтернирующими курсами с применением этих, не исключаяющих друг друга, химиотерапевтических средств. Такие вопросы, как преимущества химиотерапии перед рентгенотерапией, дозы и токсичность препаратов для растущего ребенка, в настоящее время дискутируются.

Прогноз. При своевременно начатом лечении первая полная клиническая ремиссия наступает более чем у 90% больных. Вероятность длительной ремиссии или излечения зависит в первую очередь от стадии болезни в момент ее диагностики. Большинство больных в I и II стадиях заболевания излечиваются, как и около 75% больных III стадии, подвергшихся комбинированному лечению с применением рентгеновского облучения и химиотерапевтических средств, и по меньшей мере 50% больных в IV стадии, подвергшихся интенсивной химиотерапии.

Длительное выживание больного создало необходимость более

тщательного учета осложнений лечения. При рентгенотерапии они зависят от локализации облучаемого органа. Облучение узлов в верхней части тела может привести к снижению жизненной емкости легких, функции сердца или к позднему гипотиреозу. У детей раннего возраста может нарушаться рост позвоночного столба. Облучение яичников у девочек может обусловить бесплодие или наступление преждевременной менопаузы или то и другое вместе, растущих молочных желез — остановку их развития. При химиотерапии могут развиваться поздние токсические реакции со стороны легких (блеомицин) и сердца (доксорубин). Комбинированное лечение мустаргеном, винкристином, прокарбазином и преднизолоном может привести к бесплодию у мужчин.

У 1—2% больных после спленэктомии во время диагностической лапаротомии может развиваться не поддающийся контролю сепсис, вызванный пневмококком или *Haemophilus influenzae*. Во время операции им следует вводить пневмококковые вакцины и проводить длительное профилактическое лечение пенициллином. После лапаротомии в брюшной полости иногда образуются спайки, особенно после ее облучения. Вторичные злокачественные заболевания (чаще всего острый лейкоз у больных, получавших химиотерапевтические средства) развиваются в настоящее время после лечения с частотой примерно 0,5% в год.

НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА

Неходжкинская лимфома, представляющая собой гетерогенную группу солидных лимфоидных опухолей, чаще, чем болезнь Ходжкина, встречается у детей раннего возраста. Мальчики заболевают примерно в 3 раза чаще девочек. Предрасполагающим фактором служит как врожденная, так и приобретенная иммунологическая недостаточность. У детей с инфантильной формой агаммаглобулинемии, связанной с X-хромосомой, или выраженным комбинированным иммунодефицитом частота злокачественных заболеваний (обычно лимфома) составляет примерно 5%, при синдроме Вискотта — Олдрича и атаксии-телеангиэктазии лимфома встречается в 10% случаев и более. Частота ее повышается и у больных, получавших иммунодепрессивные препараты после трансплантации почки.

Одна из форм лимфомы у американских детей напоминает африканскую лимфому Беркитта; ее клетки несут поверхностные иммуноглобулины, происходят из В-лимфоцитов и отличаются транслокацией хромосом. Отличие ее от африканской состоит в том, что она почти не связана с вирусом Эпштейна — Барр.

Патология. Классификация неходжкинских лимфом постоянно подвергается пересмотру. У детей отмечается большая, чем у взрослых, тенденция расти диффузно и быстрее. В соответствии с последней классификацией различают лимфомы низкой, средней и

высокой категории. У большинства детей их относят к высокой категории.

Современные методы позволяют идентифицировать субпопуляции лимфоцитов в норме. Неходжкинские лимфомы классифицируют в соответствии со стадией дифференцировки лимфоцитов, из которых они состоят. Из табл. 19-7 можно видеть тесную связь

Таблица 19-7. Распределение неходжкинской лимфомы у детей в соответствии с локализацией первичной опухоли и фенотипом клеток

Локализация первичной опухоли	Клетки			Всего
	T	B	ни-T, ни-B	
Средостение	50	0	0	50
Брюшная полость	0	44	1	45
Лимфатическая опухоль	7	2	1	10
Кожа	1	0	4	5
Другие	0	4	2	6
Итого...	58	50	8	116

Из: Bernard A., Murphy S. B., Melvin S. et al. Non-T, non-B lymphomas are rare in childhood and associated with cutaneous tumor.— Blood, 1982, 59, 549.

между первичным очагом в средостении и происхождением опухоли из T-клеток и между первичным очагом в брюшной полости и ее происхождением из B-клеток. В представленные группы включены только больные, у которых было получено достаточное количество материала для иммунологического типирования и достоверно установлен первичный очаг. В целом, иммунологический и гистологический типы коррелируют. T-клеточные опухоли обычно содержат лимфобласты, а недифференцированные гистиоцитарные лимфомы и лимфома Беркитта происходят из B-клеток. По возможности необходимо проводить иммунологическое типирование, поскольку оптимальные результаты лечения связаны с подтипом лимфомы.

В связи с тем что у детей отмечается тенденция к развитию опухолей высокой категории, не распространяющихся обычным путем, а быстро диссеминирующих, классифицировать их по стадиям, как у взрослых, нельзя. Для этого разработана специальная система.

Классификация неходжкинской лимфомы

Стадия I Единичная опухоль (вне лимфатического узла) или единичная анатомическая структура (лимфатический узел), за исключением средостения и брюшной полости

<i>Стадия II</i>	<p>Единая опухоль (вне лимфатического узла) с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов</p> <p>Две группы лимфатических узлов и более по одну сторону диафрагмы</p> <p>Две отдельные (внелимфатические узлы) опухоли с вовлечением в процесс лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы или без такового</p> <p>Первичная опухоль в желудочно-кишечном тракте, обычно в илеоцекальной области, с вовлечением в процесс соответствующих брыжеечных узлов или без такового</p>
<i>Стадия III</i>	<p>Две изолированные опухоли (вне лимфатических узлов) по обе стороны диафрагмы</p> <p>Две группы лимфатических узлов и более над диафрагмой и под ней</p> <p>Любая локализация первичной опухоли в грудной полости (средостение, полость плевры, вилочковая железа)</p> <p>Больших размеров первичная опухоль в брюшной полости</p>
<i>Стадия IV</i>	Любая из перечисленных опухолей с вовлечением в процесс ЦНС и/или костного мозга к моменту установления диагноза

Из: *Murphy S. B. Prognostic features and obstacles to cure of childhood non-Hodgkin's lymphoma.—Sem. Oncol., 1977, 4, 265.*

Клинические проявления. Клинические признаки лимфомы зависят от локализации первичной опухоли и распространенности как местных, так и отдаленных изменений. Опухоль, расположенная в области головы или шеи, проявляется обычно в виде безболезненного необъяснимого увеличения шейных или надключичных лимфатических узлов. Она может расти стремительно и заметно увеличиваться в течение 1—2 нед. Могут наступать периоды ремиссии. Узлы обычно неэластичны, твердые, на ранних стадиях роста не спаяны с окружающими тканями, но затем становятся неподвижными. Другие группы лимфатических узлов, например подмышечные, околокишечные или паховые, могут быть местом локализации первичной опухоли.

Лимфомы грудной полости обычно происходят из переднего средостения и проявляются кашлем или прогрессирующим диспноэ вследствие компрессии воздухоносных путей или инфильтрации плевры, которая может содержать лимфоидные клетки. Может произойти обструкция верхней полой вены.

В брюшной полости лимфома локализуется чаще всего в илеоцекальной области и выявляется обычно как опухолевидное образование или проявляется кишечной непроходимостью или инвагинацией кишки. У некоторых больных все эти симптомы могут сочетаться. Лимфома кости сопровождается появлением в ней локализованной или диффузной боли и обычно представляет собой очаг диссеминации первичной опухоли.

Наряду с симптомами ограниченной опухоли могут быть признаки ее диссеминации. Вовлечение в процесс мозговых оболочек может проявляться повышением внутричерепного давления, а

распространение опухоли по протяжении на черепные нервы сопровождается признаками сдавления спинного мозга. Процесс может распространиться на костный мозг. Если более 25% составляют лимфобласты, считают, что больной страдает Т-клеточным лейкозом. Общая симптоматика (лихорадочное состояние и уменьшение массы тела) нехарактерна. Иногда, особенно у больных с иммунологической недостаточностью, внутримозговая лимфома выглядит как местный процесс.

Лечение. После исследования биоптата хирургическое лечение преследует цель иссечения лимфомы кишки. Из-за системности заболевания и способности опухоли к гематогенной диссеминации всем больным необходимо проводить химиотерапию. До ее начала определяют функцию почек и уровень мочевой кислоты в плазме, затем назначают лечение аллопуринолом. При выраженной обструкции воздухоносных путей кортикостероиды используют в качестве паллиативных средств. В этом случае можно провести рентгенотерапию, но она не оказывает более быстрого действия. До начала лечения следует попытаться установить гистологический диагноз.

Лечение зависит от происхождения опухоли и степени ее диссеминации. При ограниченных узловых опухолях лечение, идентичное таковому при остром лимфобластном лейкозе (см. табл. 14–5), но в течение только 1 года, в настоящее время служит методом выбора. Больных, у которых по морфологии опухоль сходна с лимфомой Беркитта, лечат большими дозами метотрексата и цитоксана. В целом эти опухоли В-клеточного происхождения быстро растут и рецидивируют. В связи с этим лечение больных должно быть интенсивным, но обычно не более 1 года.

При локализации первичной опухоли в грудной полости интенсивное лечение с использованием 10 препаратов более результативно. При Т-клеточных опухолях особенно необходимо провести лечение, направленное на профилактику повреждения ЦНС (химио- или рентгенотерапия или сочетание того и другого метода), и поддерживающую терапию в течение 1 года.

Прогноз. В настоящее время могут быть излечены около 90% больных в I и II стадиях и около 50% больных в III и IV стадиях. Прогноз отягощается при вовлечении в процесс костного мозга и лейкемизации. У больных, у которых наступали рецидивы, некоторый эффект можно получить при интенсивной химиотерапии с последующей пересадкой аутологичного костного мозга или трансплантации костного мозга однойцового близнеца.

ГИСТИОЦИТОЗЫ

Эту группу заболеваний, отличающуюся пролиферацией клеток моноцитарно-макрофагального ряда, традиционно обозначали как гистиоцитозы, или ретикулоэндотелиозы. Их природа неизвестна.

Тщательная оценка клинической картины и гистологических признаков позволяет правильно выбрать метод лечения и определить прогноз. Следует помнить, что гистиоцитарная лимфома представляет собой, как полагают, злокачественную пролиферацию В-клеток.

Гистиоцитоз Х. Этим термином объединяют три вида спорадических заболеваний, ранее считавшихся отдельными нозологическими формами, но в настоящее время рассматриваемых как проявление одного патологического процесса: болезни Хенда — Шюллера — Крисчена и Летерера — Сиве и эозинофильная гранулема костей. Их называют также ретикулоэндотелиозами (см. в соответствующем разделе).

Наследственный гистиоцитоз. Это заболевание, по клиническим и гистологическим признакам идентичное спорадическим формам, встречается у монозиготных близнецов и неблизнецовых сибсов как с рецессивным, сцепленным с X-хромосомой, так и с аутосомно-рецессивным типом наследования. Взаимоотношения между наследственной и спорадической формами не известны. Клинических различий не выявлено.

Гистиоцитарный медуллярный ретикулез. Это быстро прогрессирующее заболевание клинически проявляется лихорадочным состоянием, гепатоспленомегалией, печеночной недостаточностью, лимфаденопатией и панцитопенией. В костном мозге выражен эритрофагоцитоз. Другие ткани заметно инфильтрированы гистиоцитами, в них происходит эритрофагоцитоз. Им заболевают взрослые и дети старших возрастных групп. Несмотря на то что заболевание часто заканчивается смертью, некоторый эффект наступает после лечения циклофосфаном, доксорубицином, винкристином и преднизолоном.

Синусовый гистиоцитоз. При этой доброкачественно протекающей форме гистиоцитоза клинические проявления представлены массивной лимфаденопатией, особенно в области шеи, лихорадочным состоянием и умеренно выраженным лейкоцитозом. Лимфатические узлы средостения также могут быть резко увеличены, но печень и селезенка, если и увеличиваются, то незначительно. К гистологическим особенностям относится расширение в лимфатическом узле синусов под его капсулой и в мозговом веществе. Оно обусловлено присутствием доброкачественных макрофагов, часто содержащих фагоцитированные лимфоциты. Скопления макрофагов могут привести к полному нарушению структуры узла. При исследовании аспирата или биоптата костного мозга выявляют главным образом увеличенное число макрофагов. В большинстве случаев заболевание начинается в первое 10-летие жизни одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек.

Заболевание протекает как атипичная воспалительная реакция, но этиологический агент определить невозможно. Были описаны обратимые изменения клеточного иммунитета, но их связь с основ-

ным процессом не установлена. Клинически выраженная картина может продолжаться в течение нескольких месяцев с постепенным разрешением лимфаденопатии. Методы лечения не разработаны.

ОПУХОЛИ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Обсуждение опухолей ЦНС представлено в соответствующем разделе. Другие опухоли происходят из незрелых клеток нервного гребешка, составляющих мозговой слой надпочечника и симпатическую нервную систему. У детей эти опухоли представлены практически только нейробластомой и ее доброкачественным вариантом — ганглионевромой.

НЕЙРОБЛАСТОМА

Нейробластомы у детей в возрасте до 15 лет встречаются с частотой примерно 1 : 100 000 в год, причем несколько чаще у детей европеоидной популяции, нежели негроидной, и у мальчиков, нежели у девочек. Средний возраст на момент диагностики составляет около 2 лет; около 75% их выявляют в возрасте до 5 лет. Иногда их диагностируют у детей старшего возраста и у взрослых. Известны случаи семейного заболевания, в том числе однойцовых близнецов, но в основном заболевание относится к спорадическим. Обычно в опухолевой ткани находят делецию 1-й хромосомы.

Опухоль отличается нередкой спонтанной регрессией. Нейробластомой *in situ* обозначают нодулярные скопления нейробластов, в норме обнаруживаемые в надпочечниках плода и примерно у одного из 200 новорожденных на аутопсии; по частоте она заметно превосходит выявляемую клинически. Считают, что в большинстве случаев эти опухоли небольших размеров исчезают спонтанно. Может наступить спонтанная регрессия и клинически выраженного заболевания, особенно у детей в возрасте до 1 года с I или IVS его стадией (см. табл. 14-10). Несмотря на то что причины спонтанной регрессии неизвестны, предполагают, что ее механизмы включают в себя иммунологический ответ на опухолевый рост и на интактный фактор роста. Некоторые исследователи высказывают сомнения в отношении злокачественности опухоли IVS стадии, несмотря на то, что она диссеминирует. Гиперплоидные опухолевые клетки одного клона при IVS стадии нейробластомы у детей, возможно, свидетельствуют о ее злокачественности более, чем доброкачественная гиперплазия.

Патология. Нейробластома обычно представляет собой плотную серого цвета массу. Кровоизлияния в эту васкуляризованную опухоль обычно придают ей неравномерно каштановый цвет и часто обуславливают образование очагов некроза и кальцификации. Степень дифференцировки клеток в ней различна. В боль-

шинстве случаев опухоль состоит из примитивных нейробластов с незначительными признаками дифференциации. Иногда в ней обнаруживают клетки, богатые цитоплазмой, с цитоплазматическими отростками, розетками с центральным расположением волокнистых структур и зрелые ганглионарные клетки. При электронной микроскопии выявляют периферические древовидные отростки с расположенными вдоль них микротрубками, мелкие сферические, окруженные мембраной гранулы с электронно-плотным ядром, представляющие собой цитоплазматические скопления катехоламинов (нейросекреторные гранулы). У леченых больных в последовательно полученных биоптатах выявляют увеличивающиеся количества ганглионарных клеток и в некоторых случаях «созревание» опухоли в ганглионеврому, однако это не влияет на прогноз.

Опухоль развивается повсюду, где есть клетки нервного гребешка. Цепочка симпатических нервных узлов тянется от задней черепной ямки до копчика. Почти в 70% случаев опухоли появляются в брюшной полости, половина из них — в надпочечнике, в 20% — в грудной полости, обычно в заднем средостении, в 10% случаев их локализация варьирует. У некоторых детей при большой диссеминации опухоли первичную локализацию установить невозможно.

Нейробластома может распространяться на окружающие ткани по протяжению или на регионарные лимфатические узлы по лимфатическим путям. Распространение опухоли, локализованной вдоль позвоночника, в спинномозговой канал может привести к сдавлению спинного мозга. При гематогенной диссеминации чаще поражаются печень, костный мозг и кости. Метастазы в область глазницы нередко вызывают птоз, в твердую мозговую оболочку — признаки повышения внутричерепного давления (включая расхождение швов). В мозг опухоль метастазирует редко.

В настоящее время пользуются двумя классификациями, разработанными в соответствии со стадией нейробластомы:

Эванса	Педиатрической Онкологической группы
<i>Стадия I</i> Опухоль ограничивается органом или структурой органа	<i>Стадия А</i> Полное удаление первичной опухоли, внутриполостные лимфатические узлы не спаяны с первичной опухолью и не содержат опухолевых клеток; если первичная опухоль локализуется в брюшной полости или полости таза, в печени не выявляются все гистологические признаки
<i>Стадия II</i> Опухоль распространяется по протяжению за пределы органа, но не пересекает среднюю линию; в процесс могут вовлекаться ипсилатеральные регионарные лимфатические узлы	<i>Стадия Б</i> Значительная часть опухоли не
<i>Стадия III</i> Опухоль распространяется по протяжению за среднюю линию;	

Эванса	Педиатрической Онкологической группы
<p>региональные лимфатические узлы могут быть вовлечены с обеих сторон (билатеральное распространение срединной опухоли)</p> <p><i>Стадия IV</i> Распространение с вовлечением в процесс скелета, внутренних органов, мягких тканей, отдаленных лимфатических узлов и др.</p> <p><i>Стадия IVS</i> Больные, у которых процесс можно отнести к стадии I или II, т. е. небольшими и/или удаленными опухолями, но он распространен с поражением только печени, кожи или костного мозга (но не кости) или их сочетания</p>	<p>иссечена; состояние лимфатических узлов и печени то же, что в стадии А</p> <p><i>Стадия В</i> Полное или неполное удаление первичной опухоли; внутриполостные лимфатические узлы не спаяны с первичной опухолью, но имеют ее гистологические признаки; состояние печени то же, что в стадии А</p> <p><i>Стадия Г</i> Любой диссеминированный процесс, распространяющийся за пределы внутриполостных лимфатических узлов, например поражение внеполостных узлов, печени, кожи, костного мозга, костей</p>

¹ В узлах, спаянных с опухолью или находящихся внутри нее, гистологически могут определяться ее признаки, но заболевание не относят к стадии В.

Специальное обозначение (стадия IVS) получили малые или неопределимые первичные опухоли у больных с вовлеченными в процесс печенью, кожей или костным мозгом; их находят почти всегда в возрасте до 6 мес. На коже могут появляться твердые узелки, напоминающие ягоду голубики. У больных с этой формой нейробластомы прогноз обычно благоприятный даже при минимальном лечении или его отсутствии.

Клинические проявления. Ни одна опухоль не проявляется столь полиморфной симптоматикой, как нейробластома, что обусловлено разнообразной локализацией первичной опухоли и способами распространения метастазов. Более того, некоторые симптомы обязаны метаболическим нарушениям, связанным с опухолью. Первичная опухоль обычно развивается в брюшной полости, представляя собой твердую неправильной формы неэластичную массу. Поскольку она чаще всего локализуется в надпочечнике, ее обычно обнаруживают в одном из верхних квадрантов живота. Кровоизлияния в увеличивающуюся опухоль обычно могут обусловить бледность кожных покровов и даже понижение артериального давления. Иногда определяется увеличение печени вследствие метастазов в нее. Выраженный асцит может приводить к затруднению дыхания и вызвать необходимость хирургической декомпрессии. Метастазы в кости вызывают боли, у маленьких детей проявляющиеся чрезвычайной раздражительностью.

Дети с первичными опухолями, локализованными вне брюшной полости, мало похожи на больных. В грудной полости опухоль часто обнаруживают случайно при рентгенологическом исследовании. Расположенная в верхней части грудной клетки, она иногда приводит к затруднению дыхания. Опухоли в области головы или шеи можно пальпировать или же они дают о себе знать синдромом Горнера. Локализуясь в полости малого таза, они могут привести к нарушениям акта дефекации или мочеиспускания. Этим больных необходимо обследовать хотя бы однократно через прямую кишку. Нейробластома может развиваться либо в спинном канале, либо вне его, может распространяться колоколообразно через межпозвоночные отверстия и вызывать сдавление спинного мозга с нарушением чувствительности, дисфункцией сфинктеров и изменением походки. Первичная опухоль носоглотки (эстезионейробластома) обычно вызывает одностороннее носовое кровотечение или окклюзию носовых ходов.

Нейробластома может сопровождаться рядом симптомокомплексов. Энцефалопатия с поражением мозжечка приводит к опсомиоклонусу, характеризующемуся прогрессирующей атаксией и подергиванием головы, миоклоническими подергиваниями и хаотическими сходящимися движениями глаз (опсоклонус) с прогрессирующей деменцией. Причина этого синдрома неизвестна. Выраженная диарея при атонии кишечника и большие потери калия могут быть обусловлены чрезмерной продукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИП). Этот синдром может быстро нивелироваться после иссечения первичной опухоли. Гипертензия относительно редко сопровождает нейробластому; чаще она развивается при феохромоцитоме. Нередко сообщают о необъяснимых приступах потливости и приливов как у ребенка с нейробластомой, так иногда и у матери ребенка с врожденной опухолью. В табл. 19-8 представлена частота этих синдромов (одна серия

Таблица 19-8. Частота симптомов на момент диагностики у 127 больных с нейробластомой

Симптомы	Стадии					Всего
	I	II	III	IV	IVS	
Опсомиоклонус	1	6	0	2	0	9
Диарея	2	0	3	1	1	7
Распространение по спинно-мозговому каналу	0	4	4	1	0	9
Гипертензия	1	0	0	3	1	5
Итого...	7	28	17	56	10	12

Из: Rosen E. M., Cassady J. R., Frantz D. N. et al. Neuroblastoma: The Joint Center for Radiation Therapy/Dana Farber Cancer Institute Children's Hospital Experience. — J. Clin. Oncol., 1984, 2, 719.

наблюдений). Общие синдромы сопровождают все стадии заболевания и необязательно отражают диссеминацию опухоли и неблагоприятный прогноз.

Диагноз. Начальное обследование определяется первичной локализацией опухоли и признаками ее диссеминации. При внутрибрюшных опухолях оптимальным методом служит компьютерная томография (КТ). При нейробластоме надпочечника обязательны рентгенография органов брюшной полости и экскреторная урография. К полезным находкам относятся очаги кальцинации или смещение чашечно-лоханочной системы или мочеточника. Однако взаимоотношения опухоли с окружающими забрюшинными органами, особенно крупными сосудами, с помощью этих методов обычно оцениваются неадекватно, а эти данные необходимы для решения вопроса об операбельности опухоли и выбора хирургического метода. При КТ выявляют главным образом смешанную плотность опухоли за счет солидных и кистозных компонентов. Кистозные участки обусловлены кровоизлияниями и очагами некроза. Кальцинированные участки, иногда не обнаруживаемые на обычном рентгеновском снимке, обнаруживаются при КТ почти у 80% больных. При значительном кровоизлиянии в опухоль кальцинированный очаг может иметь кольцевидную форму, в связи с чем в надпочечнике его трудно отличить от травматического. Метастазы в печени и костях также могут быть обнаружены при КТ. Околопозвоночные опухоли и опухоли заднего средостения обычно можно увидеть на рентгенограмме грудной клетки, расширение межпозвоночных отверстий может помочь определить ее интраспинальное распространение. Для точной идентификации могут потребоваться миелография с метризамидом и КТ.

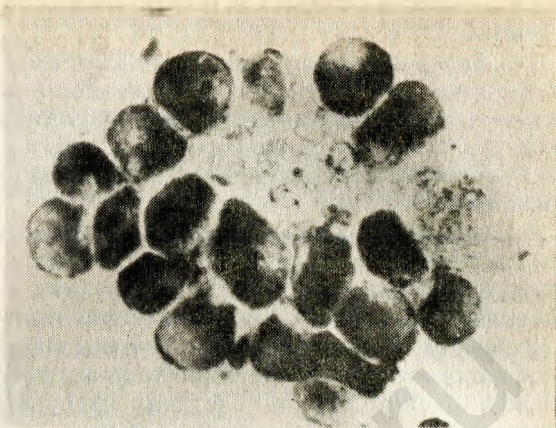
Сканирование костей также полезно для определения первичной опухоли и протяженности метастатического процесса. У 60% больных первичная опухоль поглощает дифосфонат технеция. Метастатические очаги можно определить, но иногда их трудно идентифицировать, так как они часто располагаются симметрично в эпифизарных пластинках, например в проксимальной части плечевой кости. Обычная рентгенография этих областей может помочь определить протяженность метастатического процесса.

Аспирацию или биопсию костного мозга необходимо произвести у всех больных с целью определения стадии заболевания. С ее помощью можно определить скопления инфильтрирующих опухолевых клеток (рис. 19-3) или полное замещение ими костного мозга, что не позволяет отличить опухоль от острого лимфобластного лейкоза. Панцитопения может быть результатом процесса в костном мозге.

Специфическим диагностическим признаком может служить повышение уровня катехоламинов в моче. Уровни дофа, дофамина, норадреналина, норметанефрина, гомованилиновой или ванилилманделиковой кислоты (ГВК и ВМК соответственно) повышаются

Рис. 19-3. Клетки нейробластомы, аспирированные из костного мозга.

Часто клетки группируются по три и более без признаков образования розеток. Последнее, окружающие центрально расположенные волокнистые структуры, типичны для нейробластомы.



примерно у 90% больных. При хроматографии на бумаге, проводимой с целью определения в суточной моче ВМК и ГВК, можно получить ложноположительный результат, что обусловлено употреблением больным таких продуктов, как бананы, орехи, шоколад, ваниль. Метод газовой хроматографии и спектрографии (концентрационная фрагментография) отличается большей точностью и чувствительностью, на его результаты не влияют употребляемые в пищу продукты питания, с его помощью определяют все конечные продукты обмена дофамина, адреналина и норадреналина. Для проведения этого метода требуется всего несколько миллилитров мочи.

Окончательный диагноз зависит от результатов гистологического исследования удаленной опухоли или ее биоптата. Перечисленные методы исследования позволяют определить локализацию первичной опухоли и степень ее диссеминации, их следует выполнять до операции. У больных с выраженной диссеминацией процесса ограниченная биопсия поверхностно расположенного очага или аспирация костного мозга может оказаться достаточной, особенно при повышенном уровне катехоламинов в моче.

Лечение. Полное иссечение ограниченной опухоли наиболее результативно. Местный процесс, который невозможно удалить, ставит задачу определить его степень и природу. Необходимо произвести биопсию лимфатических узлов, дренирующих опухоль, а при первичных внутрибрюшных опухолях биоптаты печени должны быть исследованы микроскопически. При метастазировании ценность удаления первичной опухоли не определена. При этом у больных, чувствительных к химиотерапии, предпринимались попытки иссечения первичной опухоли, однако оценить этот этап лечения пока не удалось, но у значительного числа больных, которых считали излеченными, на операции были найдены остаточные

явления опухоли, в результате чего им потребовалось продолжение лечения.

В большинстве случаев нейробластомы чувствительны к рентгеновским лучам. Облучение может быть местным с целью смягчения местной симптоматики при диссеминированном заболевании или уменьшения опухолевых масс. Облучение же всего тела или экстенсивная радиация при системном заболевании оказались неэффективными.

Поскольку на момент установления диагноза процесс обычно диссеминирован, химиотерапия занимает ведущее место. Схема, предусматривающая лечение цитоксаном и доксорубицином, обеспечивает наступление ремиссии приблизительно у 50% больных. Эффектом сопровождается и лечение цис-платиной вместе с эпидофиллотоксином VM26. Кратковременного успеха достигали при использовании других сочетаний препаратов. В настоящее время больным с диссеминированным процессом во время первой ремиссии трансплантируют костный мозг. Аутогенный костный мозг перед пересадкой обрабатывают производными циклофосфана с тем, чтобы уничтожить, возможно, оставшиеся опухолевые клетки; рассматривается возможность его аллогенной трансплантации.

Больные после иссечения опухоли, идентифицированной как чистая ганглионеврома, не подлежат химио- и рентгенотерапии, вероятно, даже в том случае, если ее не удастся удалить.

Прогноз. Успех лечения в большой степени зависит от возраста больного и стадии заболевания. У больных старшего возраста и при метастазировании процесса прогноз самый неблагоприятный. Лечение при опухолях, которые можно иссечь полностью, должно быть только хирургическим. Местное облучение проводят при малых остаточных опухолях. Больные в III и IV стадиях получают в основном химиопрепараты. Дети в возрасте до 1 года иногда с трудом переносят химиотерапию, но у них она более результативна, особенно при гиперплоидных опухолях, по сравнению с детьми старших возрастных групп.

В табл. 19-9 представлены результаты лечения, проводимого в одном из центров. Длительное выживание менее 10% больных в возрасте после 1 года с IV стадией заболевания к моменту установления диагноза свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для детей этой группы. Трансплантация костного мозга в период ремиссии позволяет повысить уровень выживания до 25%. Благоприятен прогноз у больных при IVS стадии. Несмотря на то что опухоли у них, по-видимому, обуславливают летальный исход из-за нарушения функции жизненно важных органов, лечение, вероятно, проводить не требуется, а следует наблюдать за больным в течение первых нескольких месяцев после постановки диагноза, так как может наступить спонтанная ремиссия.

Патоморфологи спорят о том, являются ли признаки гистологического созревания важными прогностическими факторами. Через

Т а б л и ц а 19-9. Результаты лечения больных нейробластомой в зависимости от их возраста и стадии заболевания

Стадия по классификации Эванса	Возраст ребенка на момент установления диагноза		Выживание в течение 2 лет (общее число*)
	до 1 года	старше 1 года	
I	5/5**	2/2	7/7 (100)
II	9/9	17/19	26/28 (93)
III	8/9	5/8	13/17 (76)
IV	9/10	4/46	13/56 (23)
IVS	6/7	3/3	9/10 (90)

* Цифры в скобках обозначают процент выживших в течение 2 лет.

** Число здоровых детей через 2 года по отношению к общему числу больных в возрастной группе на данной стадии заболевания. Наблюдение в течение 2—12 лет.

Из: *Rosen E. M., Cassady J. R., Frantz C. N. et al. Neuroblastoma Joint Center for Radiation Therapy/Dana Farber Cancer Institute Children's Hospital Experience.*—*J. Clin. Oncol.*, 1984, 2, 719.

несколько лет будет разработана новая система гистологической градации, учитывающая митотический индекс, степень и вид инфильтрации стромы опухоли наряду с гистологической зрелостью. У детей в возрасте до 1 года гиперплоидные опухоли поддаются химиотерапии легче, чем диплоидные.

Феохромоцитома, опухоль симпатической нервной системы, редко встречается у детей и протекает доброкачественнее, чем нейробластома. Метаболически активные опухоли см. в соответствующем разделе.

ОПУХОЛИ ПОЧЕК

ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА

Почти все опухоли почек у детей представлены опухолью Вильмса. Она встречается приблизительно с одинаковой частотой у детей обоого пола независимо от расовой принадлежности и уровнем заболеваемости в год (7,8:1 млн детей в возрасте до 15 лет).

К ее важным признакам относится связь с врожденными аномалиями, чаще всего с аномалиями мочеполовой системы (4,4%), гемигипертрофией (2,9%) и со спорадической аниридией (1,1%). Опухоль Вильмса развивается у детей, родители или сибсы которых страдают гемигипертрофией. Четко последняя может проявиться лишь в подростковом возрасте, поэтому асимметричный рост у ребенка, лечившегося по поводу опухоли Вильмса, скорее следует рассматривать как гемигипертрофию, чем как осложнение после лечения.

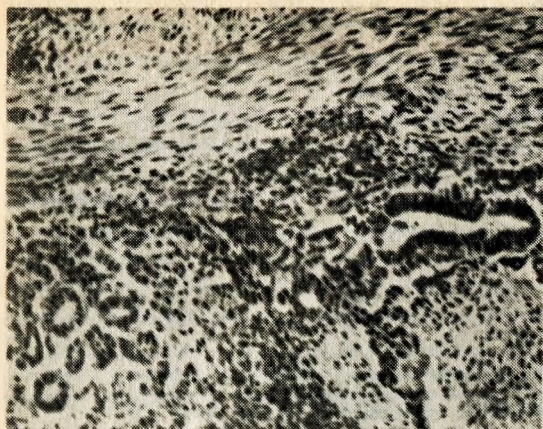


Рис. 19-4. Гистологические изменения при опухоли Вильмса.

Эпителиальный компонент представлен округлой формы опухолевыми канальцами (виден также удлиненный опухолевый каналец), мезодермальный компонент — полосами удлиненных ядер, располагающихся в поперечном направлении.

Делеция хромосомы 11 впервые была выявлена у родственников детей с синдромом аниридии Вильмса. Она постоянно определяется на субмикроскопическом уровне в клетках большинства опухолей Вильмса, даже если конституциональный набор хромосом остается в норме.

Как и ретинобластома, семейная форма опухоли Вильмса чаще, чем спорадическая, бывает двусторонней. Кроме того, у больных с билатеральной, или наследственной, формой болезни более часты врожденные аномалии, а опухоль развивается в более раннем возрасте. Установлено, что у ребенка, у одного из родителей которого диагностирована билатеральная, или наследственная, опухоль Вильмса, риск ее развития составляет 30%.

Патология. Классическая опухоль Вильмса отличается солитарным ростом в любой части той или другой почки. Она имеет четкие границы и обычно инкапсулирована. Типичны мелкие очаги кровоизлияний. Опухоль обычно искажает контур почки, а оставшаяся неизмененная ее часть нередко сдавливается и образует тонкий ободок вокруг опухоли.

При микроскопическом исследовании в случае благоприятного гистологического варианта можно видеть как эпителиальные, так и стромальные элементы (рис. 19-4). Различают три неблагоприятных гистологических признака, определяемых в 10% опухолей Вильмса, но в 60% случаев они обуславливают летальный исход. Анаплазия заключается в заметной вариабельности размеров ядер с аномальными митотическими фигурами. Она с большей частотой встречается у детей старших возрастных групп. Рабдоидная опухоль состоит из клеток с волокнистыми эозинофильными включениями; однако присутствие клеток истинной поперечнополосатой мускулатуры позволяет исключить рабдоидную опухоль Вильмса. Этот ее тип часто встречается у самых

маленьких детей. Чистоклеточная саркома почки характеризуется веретенообразными клетками с выраженной вазоцентрической структурой. Она доминирует у мальчиков и часто метастазирует в кости.

Используемая обычно классификация по стадиям предложена Национальной группой по изучению опухоли Вильмса. В соответствии с ней в I стадии процесс ограничен почкой и опухоль может быть полностью иссечена, если капсула почки интактна, во II стадию опухоль распространяется за пределы почки, но может быть полностью иссечена, в III стадию появляются негематогенные метастазы в пределах брюшной полости, в IV стадию опухоль распространяется гематогенным путем, чаще в легкие. В 5—10% случаев опухоль Вильмса бывает двусторонней, а выживаемость больных зависит от степени вовлечения в процесс почек (стадия V означает двустороннее заболевание почек). Относительное число больных с опухолью I—IV стадии и уровень их выживаемости представлены в табл. 19-10.

Таблица 19-10. Выживаемость в зависимости от стадии заболевания и гистологических изменений на момент диагностики, по данным Национальных исследований при опухоли Вильмса

Стадия	Число больных	Процент от общего числа	Процент детей, выживших в течение 2 лет
I	371	28	89—92
II	377	28	83—93
III	383	29	75—87
IV	198	15	66—72
+ НГ ¹			
Итого...	1329	100	

¹Выжившие в течение 2 лет без рецидивов. НГ — неблагоприятные гистологические признаки.

Из: D'Angio G. J., Evans A. E., Breslow N. et al. Results of the third National Wilms' tumor study (NWTs 3): A preliminary report.—Proc. AACR, 1984, 25, 183.

Клинические проявления. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет около 3 лет. Самым частым признаком служит постороннее образование в брюшной полости, часто бессимптомное. В большинстве случаев оно гладкое и твердое, на ощупь редко пересекает среднюю линию. Его размеры широко варьируют, на момент обнаружения диаметр составлял 11 см. Образование часто обнаруживается при обычном физикальном обследовании или случайно родителями. Почти у половины детей могут быть дополнительные симптомы (боли в животе или тошнота, или то и другое одновременно). В целом больные с опухолью Вильмса несколько старше и общее состояние их нарушается менее, чем при абдоминальной нейробластоме.

Гипертензию выявляют у 60% больных. Она обусловлена ишемией почки, обычно вследствие давления опухоли на почечную артерию, может быть достаточно выраженной, протекать длительно и приводить к застойной сердечной недостаточности.

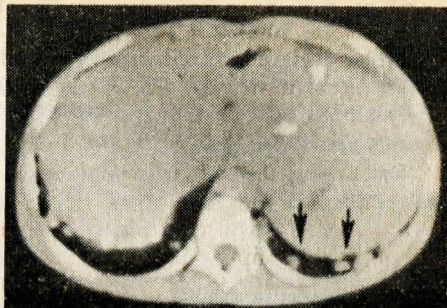
Диагноз. У любого ребенка, у которого обнаружено постороннее образование в брюшной полости, следует заподозрить опухоль Вильмса. У 10—25% больных микро- и макрогематурия может быть единственным свидетельством того, что опухоль исходит из почки. При внутривенной пиелографии выявляют внутривенную локализацию образования. Дифференцируют в основном с нейробластомой. Компьютерная томография обычно наиболее информативна. На томограмме без контрастирования можно видеть, что обычная опухоль Вильмса исходит из почки в виде неомогенного образования с участками малой плотности, представляющими собой некроз. Участки кровоизлияний и мелкие кальцификаты в целом встречаются реже и меньше выражены, чем при нейробластоме. После инъекции контрастного вещества опухоль слегка контрастируется. Часто видна четкая граница между нею и интактной паренхимой, соответствующая псевдокапсуле, отмечается эллипсоидная область повышенной плотности, соответствующая сдавленной неповрежденной почечной паренхиме (см. рис. 14-4, б). Компьютерная томография позволяет установить внутривенное происхождение опухоли, на основании чего исключают нейробластому, обнаружить множественные образования, определить распространение опухоли и вовлечение в процесс крупных сосудов, оценить состояние контралатеральной почки. Важную проблему при дифференциальной диагностике представляют собой гидронефроз, кистоз почек, мезобластическая нефрома и другие злокачественные болезни почек, например клеточная карцинома, саркома и лимфома.

Метастазы в легкие выявляются на рентгенограммах у 10—15% больных к моменту постановки диагноза, т. е. чаще, чем при нейробластоме. Компьютерная томография грудной клетки информативна, особенно при визуализации частей легких ниже уровня купола диафрагмы (рис. 19-5). У больных с подозрением на метастазы в печени следует провести ее радиоизотопное сканирование. Кости и костный мозг исследуют только после хирургического вмешательства и только в том случае, если гистологические признаки опухоли неблагоприятны, а больного беспокоят постоянные боли.

Некоторые редко встречающиеся паранеопластические синдромы могут быть связаны с опухолью Вильмса. Неоплазма может продуцировать эритропоэтин, что приводит к эритрополицитемии. Есть сообщения о вторичной гиперкальциемии.

Лечение. Обычно немедленно удаляют почку с развившейся в ней опухолью, даже если есть метастазы в легкие. Во время операции необходимо провести тщательную ревизию контралатеральной

Рис. 19-5. Опухоль Вильмса. Компьютерная томография грудной клетки, позволяющая видеть метастазы ниже купола диафрагмы, которые трудно дифференцировать при рентгенографии.



почки, чтобы исключить двусторонний процесс, и печени, чтобы исключить метастазы. Ревизию забрюшинных лимфатических узлов и почечных вен производят с целью определить, не вовлечены ли они в патологический процесс. Следует попытаться удалить опухоль единым блоком, но, поскольку химио- и рентгенотерапия в послеоперационный период способствуют разрушению ее остатков, не рекомендуется ее полное иссечение, если это угрожает жизни больного.

Опухоль Вильмса чувствительна как к химиопрепаратам, так и к лучевому воздействию. Логичное и систематическое лечение было разработано в связи с образованием в 1969 г. объединенной группы Национальных исследований (NWTs). До этого времени практически все больные в послеоперационный период подвергались рентгенотерапии и лечению одним химиопрепаратом по разным схемам. Группа NWTs сообщила, что комбинированное лечение винкристином и актиномицином имеет явное преимущество перед лечением только одним препаратом у больных с локализованными формами заболевания и что доксорубин служит важным дополнением к лечению при далеко зашедшем процессе. Кроме того, было показано, что рентгенотерапию необязательно проводить в I стадию заболевания, больному в этом случае достаточен короткий курс (6 мес и менее) комбинированной химиотерапии. В настоящее время изучаются оптимальные дозы и поля облучения у больных во II и в III стадиях заболевания, получающих химиопрепараты. При IV стадии заболевания рентгено-химиотерапия тремя или четырьмя препаратами рекомендуется в течение 15 мес.

Предоперационное лечение не рекомендуется для больных с односторонним процессом, но оно может быть лечением выбора при двусторонней опухоли, так как при сморщивании первичной опухоли можно произвести частичную нефрэктомия и сохранение как можно большего объема интактной почечной ткани. У больных с двусторонней опухолью двусторонняя нефрэктомия с пересадкой почки обычно не была эффективной.

Прогноз. В целом прогноз более благоприятен у детей, возраст которых на момент постановки диагноза не достигает 2 лет и у которых масса опухоли менее 250 г. К наиболее значимым прогностическим признакам относятся гистологические изменения и стадия процесса (см. табл. 14-13). Любой рецидив означает неблагоприятный прогноз.

Значение вовлечения в процесс легких недостаточно оценено. Метастазы в них, которые могут быть удалены, следует удалять.

ДРУГИЕ ОПУХОЛИ ПОЧЕК

Нефробластоматоз. Единичный очаг мальформации или более, или доброкачественная опухоль, или же то и другое одновременно может сопровождать опухоль Вильмса по крайней мере у $1/3$ больных. Это состояние обычно называют сложным нефробластоматозом; к его патологическим признакам относятся крупные мультицентричные образования, микроскопически представленные метанефротическими элементами, созревающими к 36-й неделе беременности. У всех больных с двусторонней опухолью Вильмса отмечаются проявления бластоматоза, а обнаружение его компонентов в одной почке служит поводом для тщательного обследования контралатеральной почки. Частоту развития асинхронной второй опухоли Вильмса у детей с односторонней нефробластоматозной опухолью считали равной 60%, но она снижается, вероятно, вследствие эффективности химиотерапии, так как все больные в настоящее время получают ее с момента диагностики первичной опухоли. Больные с нефробластоматозом должны быть тщательно обследованы с помощью компьютерной томографии.

Мезобластическая нефрома. Врожденная мезобластическая нефрома массивная, плотная на ощупь, неподвижная солитарная опухоль почки, по макро- и микроскопическому строению напоминающая лейомиому или низкой степени злокачественности лейомиосаркому, окружающую нефроны. При гистологическом исследовании инфильтрированные края опухоли трудно отличить от неизменной или дисплазированной стромы почки. При электронной микроскопии определяются фибробласты или миофибробласты. Эта опухоль составляет большинство случаев врожденных опухолей почек и чаще встречается у мальчиков. Она продуцирует ренин. Ее считают доброкачественной, а хирургическое лечение — адекватным видом его. Иногда опухоль может состоять из большого числа клеток и походит на чистоклеточную саркому. У больного в этом случае могут отмечаться местное рецидивирование и даже метастазирование; лечение состоит из химио- и рентгенотерапии.

Клеточная карцинома почки. Опухоль редко встречается у детей первого 10-летия жизни, но иногда выявляется у подростков.

К первым симптомам относятся посторонние образования в брюшной полости и гематурия. Микроскопическая картина и клиническое течение идентичны таковым у взрослых. Полное удаление может сопровождаться излечением больного, но прогноз неблагоприятный из-за послеоперационных рецидивов. Опухоль радиочувствительна.

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Частота случаев заболеваний ежегодно среди детей европеоидной популяции в возрасте до 15 лет составляет 8,4:1 млн, а среди детей негроидной популяции — около 4,2: 1 млн. Из всех видов сарком мягких тканей на рабдомиосаркому приходится около 50% (см. табл 19-11).

РАБДОМИОСАРКОМА

Считают, что кривая заболеваемости рабдомиосаркомой имеет две волны: первый пик — в возрасте до 5 лет с локализацией опухоли в областях шеи, головы, предстательной железы, мочевого пузыря и влагалища; второй пик — в возрасте 15—19 лет с поражением мочеполовой системы (особенно яичек и околяичковой ткани). Мальчики заболевают несколько чаще.

Известно о наследственной связи опухоли с другими видами сарком. Рабдомиосаркома может осложнить нейрофиброматоз. Больные часто принадлежат к «раковым семьям», в которых отмечается высокая частота заболеваний опухолями мозга и молочных желез лиц молодого возраста, особенно родителей больного.

Патология. Полагают, что рабдомиосаркома происходит из той же эмбриональной мезенхимальной ткани, что и поперечнополосатая мускулатура. Опухоль может развиваться в любом участке тела. В целом как рабдомио-, так и другие виды сарком мягких тканей принадлежат к мелкокруглоклеточным опухолям, что выявляется при световой микроскопии; к ним относятся саркома Юинга, нейробластома и лимфома. Для подтверждения данных гистологического исследования требуется проведение электронно-микроскопического исследования, чтобы выявить характерные признаки опухоли. Различают четыре типа рабдомиосаркомы. Эмбриональный составляет 60% от всех случаев заболевания рабдомиосаркомой. Ботриоидная форма, или ботриоидная саркома, представляет собой вариант саркомы эмбрионального типа, при котором опухолевые клетки и отечная строма выявляются в виде кисти винограда; на ее долю приходится примерно 6% всех типов рабдомиосаркомы. Обычно она развивается во влагалище, матке, мочевом пузыре, носоглотке и полости среднего

уха. Альвеолярный тип составляет около 20% от других типов. Опухолевые клетки растут из центра и часто образуют трицинообразные участки, напоминающие альвеолы. Этот тип опухоли встречается на туловище и руках и ногах в основном у детей старших возрастных групп; прогност самый неблагоприятный. Плеоморфный тип (взрослая форма) редко встречается у детей (в 1% случаев). Приблизительно у 20% детей рабдомиосаркома относится к не дифференцированному типу. В настоящее время создается новая классификация, которая могла бы иметь прогностическую значимость. Она создается Объединенной группой по изучению рабдомиосаркомы (IRS).

Чаще всего опухоль классифицируют по предложенным IRS стадиям. К I стадии относится организованная опухоль, которую можно полностью удалить без вовлечения в процесс регионарных лимфатических узлов. К II стадии относятся крупные опухоли с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов или микроскопическими остатками опухолевой ткани после операции. Стадия III означает, что полностью опухоль иссечь не удастся, а стадия IV — это отдаленные метастазы к моменту диагностики. При первом исследовании IRS были обнаружены только 13% больных с I стадией заболевания.

Клинические проявления. Чаще всего у больного появляется опухолевидное образование, которое может быть болезненным. При его локализации в носоглотке могут происходить кровотечения из носа, полости рта, появляются чувство заложенности носа и затруднения при глотании и жевании. При распространении в полость черепа в процесс могут вовлекаться черепные нервы, появляются слепота и признаки нарастающего внутричерепного давления с головной болью и рвотой. Если опухоль развивается на лице, появляются припухлость, боль, тризм, а при ее распространении — паралич черепных нервов. При локализации в области шеи первой находкой может быть прогрессирующий отек с соответствующими неврологическими симптомами. Локализация опухоли в орбите вызывает птоз, периорбитальный отек, изменяется острота зрения, появляется местная боль. Опухоль в полости среднего уха проявляется прежде всего болью, потерей слуха, хронической отореей или появлением опухолевых масс в наружном слуховом проходе. Распространение опухоли приводит к параличу черепных нервов и сопровождается признаками внутричерепной опухоли на пораженной стороне. Рабдомиосаркома гортани может сопровождаться непрерывным кашлем, как при крупе, и прогрессирующим стридором. Поскольку большинство из этих признаков может быть обусловлено и обычными заболеваниями в области головы и шеи, клиницист должен помнить о возможности опухолевого процесса.

Рабдомиосаркома на туловище или конечностях проявляется опухолью, нередко впервые замеченной после травмы и в течение некоторого времени считавшейся гематомой. Подозрение на нее

появляется при небольшом изменении ее размера или даже росте к тому времени, когда гематома должна рассасываться. Рабдосаркома мочеполовой системы может обусловить гематурию, обструкцию и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, недержание мочи или образование, обнаруживаемое в брюшной полости при ее пальпации или ректальном исследовании. Вовлечение в процесс околяичковых тканей обычно представляется быстро растущей массой в мошонке. Опухоль влагалища выявляется в виде гроздьевидных опухолевых масс, которые можно видеть через его вход (ботриоидная саркома), и может сопровождаться симптомами, связанными с поражением мочевыводящих путей или толстого кишечника, влагалищными кровотечениями или обструкцией уретры или прямой кишки. Та же симптоматика появляется при локализации опухоли в матке. Рабдосаркома любой локализации может рано диссеминировать, признаками чего становятся костные боли, нарушения дыхания (при легочных метастазах). Обширное поражение кости может привести к симптоматической гиперкальциемии. При диссеминации иногда трудно идентифицировать первичную опухоль.

Диагноз. Ранняя диагностика рабдомиосаркомы требует от врача большого клинического опыта. Чаще всего от появления у больного первых симптомов до принятия решения врачом произвести биопсию проходит несколько месяцев.

Диагностические процедуры в большой степени определяются локализацией опухоли. Так, при рабдомиосаркоме в областях головы и шеи необходимо провести рентгенологическое исследование с целью обнаружения опухолевых масс и эрозии кости. Можно использовать и компьютерную томографию для выявления внутричерепного распространения опухоли и вовлечения в процесс костей основания черепа, что трудно определить при рентгенографии. Ультразвук и компьютерная томография с введением контрастного вещества внутрь и внутривенно помогают выявить опухолевые массы в брюшной полости. Цистоуретрограммы информативны при опухолях мочевого пузыря. Перед операцией необходимо произвести исследование костей скелета на предмет определения метастазов, включая его полную радиоизотопную сцинтиграфию. После рентгенографии грудной клетки в случае получения отрицательных результатов прибегают к помощи компьютерной томографии, исследованию костного мозга. Эти диагностические процедуры позволяют определить объем предполагаемого хирургического вмешательства. К одним из основных элементов диагностики относится анализ опухолевой ткани.

Лечение. Рабдомиосаркому редко удается иссечь полностью. Края раны должны быть тщательно исследованы на предмет выявления остатков опухолевой ткани и метастазов (например, в лимфатические узлы или печень), даже если это только биопсия. План лечения каждого больного должен быть разработан в соответствии

с локализацией опухоли и стадией заболевания. Некоторым больным назначают химиопрепараты до операции в надежде на возможное сохранение жизненно важных органов (особенно при поражении мочеполовой системы) и с целью уменьшения объема необходимого оперативного вмешательства. При I стадии полное иссечение новообразования сопровождается химиотерапией с целью снижения риска его метастазирования, при II и III стадиях после оперативного вмешательства проводят местную рентгенотерапию и лечение химиопрепаратами. Лечение больных в IV стадии принципиально основано на системной химиотерапии. Эндолумбальное введение препаратов показано больным с локализацией первичной опухоли в носоглотке, полости носа и его придаточных пазухах, среднем ухе, сосцевидном отростке или крылонебной и нижнелицевой ямках.

Прогноз. При полном иссечении опухоли в течение длительного времени выживают 80—90% больных. Кроме того, неудаляемые опухоли, локализованные в некоторых «благоприятных» участках (орбита), отличаются большой вероятностью излечения. Около $\frac{2}{3}$ больных с не полностью удаленными регионарными опухолями также выживают в течение длительного времени. При диссеминированных опухолях прогноз неблагоприятный: лишь у половины больных наступает ремиссия, из них меньше половины могут быть излечены. У детей старших возрастных групп прогноз менее благоприятный, чем у младших. У них чаще встречается альвеолярный тип рабдомиосаркомы, локализующийся в конечностях.

ДРУГИЕ ВИДЫ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Подтипы сарком мягких тканей могут быть идентифицированы по сходству с интактными тканями, из которых они исходят (табл. 19-11). Некоторые из них отличаются агрессивным ростом, другие растут относительно медленно. У большинства больных саркома

Таблица 19-11. Саркомы мягких тканей

Ткань, из которой исходит опухоль	Вид опухоли	Естественное течение процесса
Первичная мезенхима	Злокачественная мезенхимомы	Может быть врожденной, обычно локализуется в конечностях или забрюшинном пространстве; характеризуется быстрым ростом и часто рецидивирует; метастазирует обычно в легкие, мозг, печень и лимфатические узлы
Соединительные ткани Жировая	Липосаркома	Редко встречается у детей, развивается в основном в предсуществовавшей липоме, отличается быстрым ростом, иногда сопровождается общей симптоматикой (лихорадочное состояние); метастазы, относительно частые у

Ткань, из которой исходит опухоль	Вид опухоли	Естественное течение процесса
Фиброзная	Фибросаркома	<p>взрослых, реже встречаются у детей; исход зависит от степени дифференциации клеток</p> <p>Может быть врожденной; больные в возрасте до 5 лет (т. е. при инфантильной форме) отличаются большей выживаемостью, чем в возрасте старше 15 лет (метастазы в 7,5% и 50% соответственно); у лиц в возрасте после 15 лет местный рецидив в 40% чаще всего локализуется в конечностях; первичный очаг обычно связан с предшествующим облучением</p>
	Бугристая дерматофибросаркома	<p>Медленно растущая опухоль, чаще встречающаяся на туловище и волосистой части головы или лица; прогрессирует от кожного узелка до выраженной опухоли на ножке в течение нескольких лет, но иногда (редко) растет быстро; высока частота местных рецидивов; распространяется на подкожные ткани, мышцы и кости; метастазирует главным образом в легкие и мозг</p>
	Фиброматозы (фиброзная гамартома, fibrosis colli, инфантильная и ювенильная апоневротическая фиброма, врожденный генерализованный фиброматоз, инфантильная фиброма пальцев)	<p>Отличается инвазивным ростом, редко метастазирует (исключение составляет врожденный генерализованный фиброматоз обычно внутренних органов, имеющий неблагоприятный прогноз); прогноз в основном благоприятный, но частота рецидивов составляет 90%</p>
	Злокачественный фиброзный гистиоцитоз	<p>Редко встречается в возрасте до 40 лет; относится к виду сарком мягких тканей, которыми заболевают во вторую половину жизни; типично расположение на конечностях (особенно на бедре) и в забрюшинном пространстве, исходит из глубоких фасций или мышц; местные рецидивы в 44% случаев; прогноз зависит от размера и первичной глубины опухоли (т. е. поражена ли только фасция или более глубокие структуры)</p>
	Эпителиоидная саркома	<p>Медленно растущая и инфильтрирующая опухоль; обычно проявляется болезненными узелками на конечностях (особенно на предплечьях или кисти, в под-</p>

Ткань, из которой исходит опухоль	Вид опухоли	Естественное течение процесса
Сосудистые ткани Лимфатическая	Лимфангиосаркома	коленной области); узелки часто покрыты изъязвленной кожей; высокая частота местных рецидивов; часто метастазирует в легкие, лимфатические узлы и кожу Встречается очень редко, локализуется в основном на конечностях, иногда появляется через несколько десятилетий после врожденной или приобретенной лимфедемы; быстро прогрессирует с метастазами в грудную стенку и плевру
Кровеносная	Ангиосаркома	Быстро прогрессирует с высокой частотой летальных исходов; в первую очередь поражает конечности, печень и область головы и шеи; связана с введением торотраста и винилхлорида; может развиваться у детей в возрасте 1 года; метастазирует в печень, кости и надпочечники
Опорные ткани Синовиальная	Гемангиоперицитома Ювенильная фиброма Синовиально-клеточная саркома	Может проявляться как опухоль; наиболее частая первичная локализация — на конечностях и туловище; высокая частота местных рецидивов (50%); метастазы появляются поздно (через 10 лет), обычно в легкие, мозг и печень Первичная локализация в носоглотке; не метастазирует, но растет инвазивно
Фасции	Альвеолярная саркома мягких тканей	Встречается редко и главным образом у лиц в возрасте 20—40 лет; в 80—90% случаев в области коленного сустава, стопы и кисти; обычно метастазирует в легкие, кости и лимфатические узлы; характеризуется местными рецидивами с поздними проявлениями (даже через 10—15 лет)
Мезотелиальная	Злокачественная мезотелиома	Медленно растущая опухоль с первичной локализацией в основном на бедре или передней стенке живота; часты местные рецидивы и метастазы, главным образом поздние и чаще в легкие, кости и мозг; встречается у детей в возрасте 3 лет
Мышечная ткань Апоневроз	Десмоид	Редко встречается у детей; обусловлена контактом с асбестом у взрослых; первичная локализация чаще в плевре и брюшине; быстро прогрессирует с широким местным распространением и метастазами
		Редко встречается у детей; средний возраст заболевших составляет 23 года; чаще начинается на передней брюшной стенке или в плечевой борозде; проявляется в основном в виде фиксиро-

Ткань, из которой исходит опухоль	Вид опухоли	Естественное течение процесса
Гладкие мышцы	Лейомиосаркома	ванного болезненного образования; может зависеть от уровня эстрогенов и развивается в послеродовой период Редко встречается у детей, описаны случаи заболевания новорожденных; чаще локализуется в желудочно-кишечном тракте, мочеполовой и дыхательной системах; метастазирует в основном в печень, регионарные лимфатические узлы, легкие, брюшину и поджелудочную железу
Поперечнополосатая мускулатура	Рабдомиосаркома	См. раздел 14.15

В модификации из: Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas/Ed. A. S. Levine.—Cancer in the Young.—New York: Masson Publishing, 1982. pp. 615–632.

представляет собой единое образование. В этом случае важно определить ее распространенность до хирургического вмешательства, особенно в отношении метастазов в кости и легкие. Иногда радикальная операция служит единственным шансом излечения. Вероятно, как ни при одной другой группе опухолей, в этих случаях необходимо тщательно исследовать опухолевую ткань для определения ее специфического типа и выявления злокачественной или доброкачественной природы. Послеоперационная химиотерапия проводится при злокачественных опухолях с выраженной митотической активностью независимо от их размера и возможности резекции.

ОПУХОЛИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Опухоли костной ткани встречаются с частотой 5,6:1 млн в год среди детей европеоидной популяции и 4,8:1 млн среди детей негроидной популяции. Остеосаркома, наиболее распространенная злокачественная опухоль костной ткани, встречается в 2 раза чаще, чем саркома Юинга. Последняя почти не бывает у детей негроидной популяции. Опухоли костей выявляются чаще у подростков, чем у детей раннего возраста. К редким опухолям относятся хондро- и фибросаркомы.

ОСТЕОСАРКОМА

Полагают, что развитие остеосаркомы коррелирует с ростом костей. Как правило, заболевание начинается в период бурного роста у подростка. Средний возраст на момент диагностики со-

ставляет 15 лет. В течение первых 13 лет жизни у мальчиков и девочек частота развития опухоли одинакова, но в дальнейшем она повышается у лиц мужского пола, а у лиц женского пола остается стабильной. Результаты одного из исследований свидетельствуют о том, что дети с остеосаркомой отличаются более высоким ростом, чем дети контрольной группы с другими видами злокачественных новообразований. Кроме того, остеосаркома чаще встречается у крупных пород собак (например, датский дог). Как правило, процесс локализуется в длинных трубчатых костях, в их метафизах, точках наиболее активного роста и перестройки кости. Чаще местом первичной локализации служат дистальный отдел бедренной кости, нередко проксимальные отделы плечевой и большеберцовой костей. Остеосаркома может исходить из любой кости.

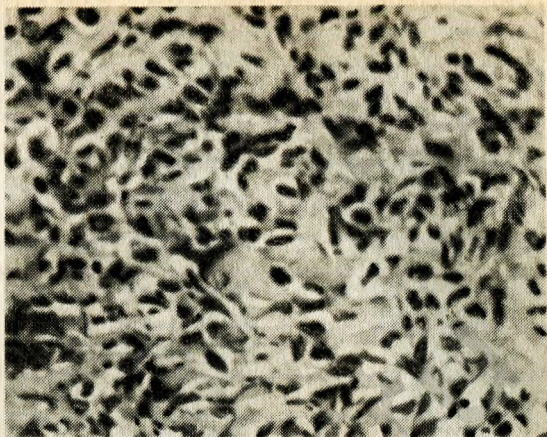
У детей с двусторонней ретинобластомой повышен уровень заболеваемости остеосаркомой. В прошлом считали, что она развивается в основном в областях, подвергшихся облучению, но появляется все больше сообщений о ее развитии в костях, находящихся вне его поля, и проявляется в виде многоочагового поражения. Ген, связанный с ретинобластомой, может предрасполагать и к развитию остеосаркомы.

Определенные заболевания костей, часть из которых генетически детерминирована, также могут предрасполагать к развитию остеосаркомы. К ним относятся множественный хондроматоз (болезнь Олье), который может сосуществовать с гемангиомами (синдром Мэффусси); множественный наследственный дизостоз; несовершенный остеогенез и болезнь Педжета. Остеогенная саркома (остеосаркома) обычно отличается семейным характером. Она встречается и как вторичная опухоль после лечения больного с длительным периодом выживания после саркомы Юинга; латентный период составляет 4—20 лет.

Патология. Под остеосаркомой понимают первичную злокачественную опухоль кости, неопластические клетки которой формируют остеиды. В классических случаях она начинается из стенки костномозгового канала и, проникая через всю толщу кости, разрушает кортикальный слой с образованием мягкой массы, которая может достигать значительных размеров. Опухоль может распространяться и по костномозговому каналу. В одном и том же очаге поражения она может проявляться остео-, хондро- и фибросаркомой. Ее характерные гистологические признаки представлены на рис. 19-6. Важно различать подтипы остеосаркомы. **П а р о с т а л ь н а я** остеогенная саркома представляет собой дифференцированную экстремедуллярную опухоль с низким метастатическим потенциалом. Хирургическое лечение без применения других методов считается адекватным. **Н а п р о т и в ,** **п е р и о с т а л ь н а я** остеогенная саркома с той же локализацией — гистологически более плеоморфное образование с агрессивным клиническим течением. **Т е л е а н г и э к т а т и ч е с к а я** остеосаркома представляет собой

Рис. 19-6. Диагностические гистологические признаки остеосаркомы.

Видны ядра клеток разного размера с хроматином разной плотности (чаще он темный). Клетки «замурованы» в основную аморфную субстанцию, представляющую собой остеонд.



кистозное образование с богатым кровоснабжением. При этом на рентгенограммах не определяется вновь образованной костной ткани, что напоминает картину аневризматической костной кисты. Прогноз может быть неблагоприятным.

Остеосаркома преимущественно остеобластического типа (множественная склерозирующая остеосаркома) может возникнуть одновременно в нескольких местах.

Клинические проявления. К самым частым первым признакам относится боль в месте образования опухоли. Больной и члены его семьи обычно считают ее результатом травмы. Позднее могут присоединиться ограничение движения и пальпируемая или видимая на глаз опухоль. При ее локализации в костях ног или полости таза могут появиться хромота и нарушения походки. К поздним проявлениям относятся болезненность, местная эритема и гипертермия. Чаще всего опухоль метастазирует в легкие. Вначале процесс в них протекает обычно бессимптомно, но позднее может развиться дыхательная недостаточность. Может присоединиться плевральный выпот или пневмоторакс. Метастазы могут встречаться также в костях, паховых лимфатических узлах и ЦНС.

Диагноз. При персистирующей необъяснимой боли в кости, особенно при пальпируемом образовании, требуется рентгенографическое обследование. Типичные изменения при этом представлены на рис. 19-7. Кость обычно склерозирована, обращает на себя внимание образование в периосте новой костной ткани. Перед проведением первичной хирургической операции необходимы минимальные исследования для определения стадии болезни, к которым относятся радиоизотопное сканирование, рентгенография (рис. 19-8) и компьютерная томография грудной клетки. Последняя позволяет выявить больше повреждений по сравнению с рентгено-

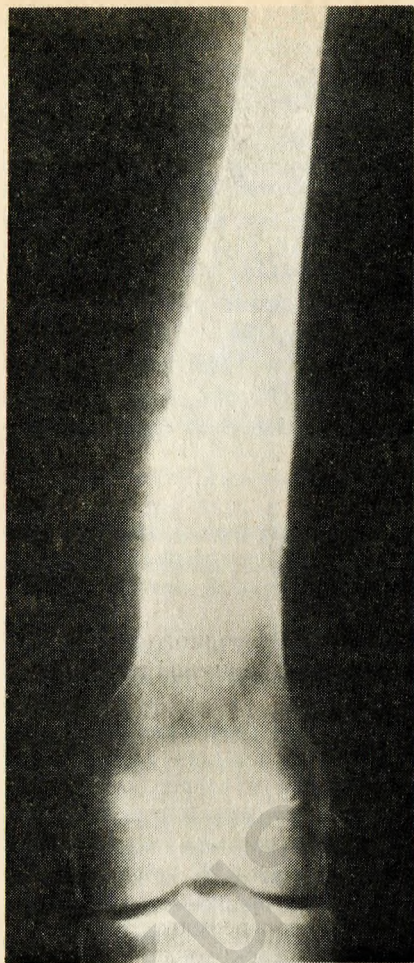


Рис. 19-7. Рентгенограмма дистального отдела бедренной кости. Корковый слой кости разрушен опухолью, в которой видны очаги кальцификации.

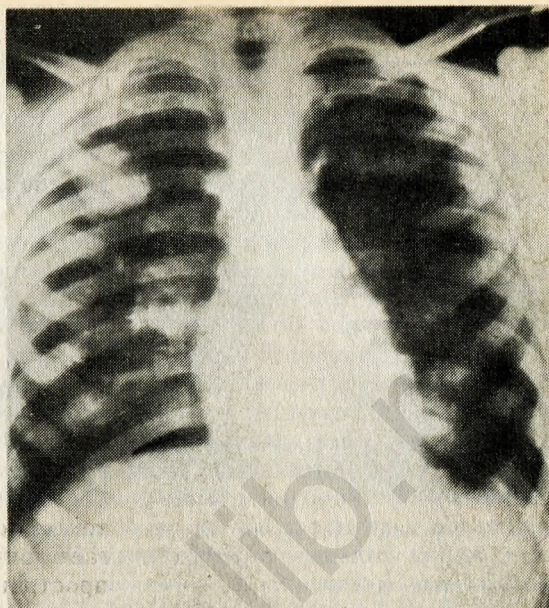
графией, что особенно важно в отношении больных, на рентгенограмме которых изменения не были найдены. С другой стороны, около половины обнаруженных с помощью томографии узлов у взрослых оказываются доброкачественными гранулемами или окологлевыми лимфатическими узлами, что выявляется при торакотомии.

Контрастная компьютерная томография конечности помогает определить степень распространения опухоли по костномозговому каналу, что имеет существенное значение при планировании операции. Если предполагается сохранить конечность, следует произвести ангиографию с целью определения возможности функционирования дистального по отношению к опухоли отдела. Показателем эффективности лечения может служить возможное повышение активности щелочной фосфатазы. Диагноз следует подтверждать результатами гистологического исследования

при открытой биопсии очага повреждения.

Лечение. Больным без признаков метастазирования опухоли рекомендуется ампутация конечности или широкое местное иссечение плоской кости, если это возможно. Ампутация производится в соответствии со степенью распространения опухоли по костномозговому каналу, выявленной при компьютерной томографии. Химиопрепараты еще не использовались, одна только ампутация обеспечивала выживание в течение 5 лет 17% больных. Обычной причиной смерти были метастазы в легкие, развивающиеся в течение 2 лет у больных, у которых на момент диагностики опухоли признаки их отсутствовали. В связи с этим проведены небольшие

Рис. 19-8. Множественные метастазы остеосаркомы.



бесконтрольные исследования с использованием одного химиопрепарата. Введение метотрексата или доксорубина в больших дозах позволило повысить уровень выживаемости без обострений приблизительно до 40%. Схемы лечения, предусматривающие использование нескольких препаратов (высокие дозы метотрексата, блеомицин, циклофосфан, дактиномицин, доксорубин и платина), могут обеспечить 80% выживаемость без обострений. В одном из наблюдений у больных, леченных только хирургическим методом, она достигала 40%. Последнее регламентированное контролируемое исследование, проведенное Педиатрической Онкологической Группой, позволило сравнить результаты комбинированной химиотерапии и только хирургического лечения. Они свидетельствуют о том, что комплексная химиотерапия служит методом выбора для послеоперационного ведения больных. Остеосаркома нечувствительна к воздействию рентгена.

Для больных с удалимыми легочными метастазами рекомендуется хирургическое лечение, что приближает уровень выживаемости без обострений к 20%. Однако нередко у больного при малочисленности очагов на обычной рентгенограмме обнаруживают большое число при компьютерной томографии и еще большее при операции.

Предпринимались попытки сохранить пораженную конечность путем проведения до операции химиотерапии с последующей резекцией кости и внутренним протезированием. Выбор метода требует тщательной оценки относительной функциональной воз-

мощности конечности с внутренним протезом, которая будет заметно менее сильной, чем здоровая. В целом чем активнее больной, тем выше его адаптация после ампутации конечности, чем после введения внутреннего протеза. Последний более целесообразен для руки, если можно сохранить кисть, а осевые нагрузки невелики.

После ампутации большое внимание следует уделить реабилитации больного. Во многих случаях его могут беспокоить послеоперационные фантомные боли. После операции культи обычно набухает с последующим сморщиванием, что создает определенные сложности при протезировании. Нужна длительная психологическая поддержка больного.

Прогноз. Наиболее благоприятен прогноз при опухолях низкой степени злокачественности, например при пароссальной остеосаркоме. Только хирургическое лечение при классической остеосаркоме обеспечивает длительное выживание лишь 20% больных. Его уровень после интенсивной химиотерапии пока неизвестен, но он не ниже 50%. Описаны случаи длительного выживания после иссечения метастатического очага в легких, но не известны случаи выживания больных с диффузным метастатическим процессом в легких или кости.

САРКОМА ЮИНГА

Саркома Юинга — это круглоклеточная саркома кости у детей старшего возраста и подростков. Она чаще встречается у мальчиков. Крайне редко выявляется у лиц негроидной популяции как в США, так и на африканском континенте. Описаны семейные случаи заболевания. Нет убедительных данных о том, что проникающая радиация при ядерном взрыве служит важным этиологическим фактором.

Патология. Гистологически саркома Юинга состоит из одинаковых круглых клеток со скудной цитоплазмой, окружающая строма отсутствует или слабо выражена. Гликоген, определяемый с помощью реактива Шиффа, помогает отдифференцировать ее от нейробластомы. Происхождение клеток саркомы Юинга до конца пока не выяснено.

Опухоль может исходить либо из длинных трубчатых костей конечностей, либо из плоских костей туловища и головы. Как и при остеосаркоме, она чаще всего локализуется в длинных трубчатых костях, особенно в бедренной. Из плоских костей в процесс чаще вовлекаются кости таза. Некостные новообразования, гистологически сходные с саркомой Юинга, как правило, локализуются в мягких тканях ноги и вдоль позвоночника. Их родство с костной саркомой Юинга не установлено. Метастазирует последняя обычно в легкие и кости, иногда в костный мозг и ЦНС. Метастазы на момент диагностики обнаруживают почти у $1/3$ больных.

Клинические проявления. Первым симптомом служит боль,

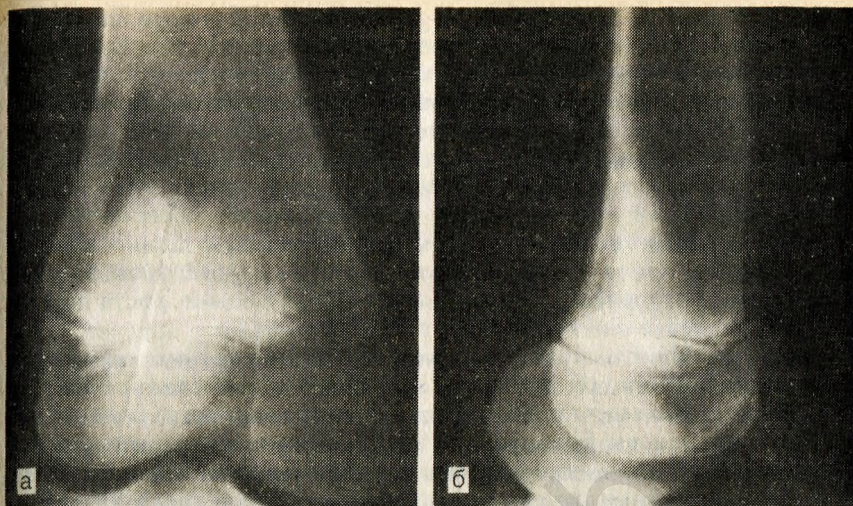


Рис. 19-9. Рентгенограмма в передней (а) и боковой (б) проекциях дистального отдела бедренной кости у больного с саркомой Юинга.

В боковой проекции можно видеть разрушение коркового слоя растущей в окружающие ткани опухолью. С течением времени прогрессирующая кальцификация надкостницы отслаивает ее от кости, что придает ей типичный вид козырька.

сопровождающаяся лихорадочным состоянием. Степень поражения мягких тканей варьирует и может быть значительной. Два состояния клинически очень часто напоминают саркому Юинга: эозинофильная гранулема и остеомиелит. Иногда после лечения антибиотиками могут наступать периоды улучшения состояния. Клиницист, отвергая остеомиелит, должен подумать о саркоме Юинга при отрицательных результатах бактериологического исследования. Типичная рентгенологическая картина представлена на рис. 19-9.

Диагноз. Саркому Юинга можно заподозрить на основании клинических, анамнестических и рентгенологических данных. Для подтверждения диагноза необходимо произвести биопсию. Дифференциальный диагноз с инфекционным процессом бывает затруднителен, пока не появятся метастазы в легких. Опухоль трудно отличить от других мелкокруглоклеточных опухолей, встречающихся у детей. Заключение может дать опытный морфолог.

Когда диагноз установлен, больного следует обследовать на предмет выявления метастазов в легкие с помощью рентгенографии и компьютерной томографии, в кости — с помощью радиоизотопной скинтиграфии, в костный мозг — при помощи биопсии (необходимо получить адекватный материал). Распространение процесса можно довольно точно определить с помощью томографии, обеспечивающей информацией при контроле за эффективностью лечения.

Лечение. В целом ампутация не показана больным саркомой Юинга, так как она одинаково чувствительна как к рентгено-, так и к химиотерапии. Может произойти патологический перелом кости либо в результате разрушения костной ткани опухолью, либо в месте взятия биоптата. Заживление его затруднено и может причинять боль. Больного следует оберегать от осевых нагрузок на пораженную кость во время лечения.

Рекомендуется интенсивное рентгеновское облучение на область первичной опухоли и комбинированная химиотерапия. В настоящее время разрабатываются оптимальные дозы и поля облучения. Осложнения заключаются в нарушении роста кости, фиброзе и развитии вторичной остеосаркомы.

Саркома Юинга, которая кажется локализованным процессом на момент постановки диагноза, проявляется в последующем как системное заболевание. Это диктует необходимость проведения химиотерапии всем больным. К эффективным препаратам относятся винкристин, циклофосфан, дактиномицин и доксорубицин. Вероятно, что схема, предусматривающая лечение всеми четырьмя препаратами, обеспечит наибольший уровень длительного выживания после лечения.

Прогноз. Неблагоприятный прогноз связан с метастазированием процесса на момент постановки диагноза и локализацией первичной опухоли в проксимальных отделах кости. Прогноз при первичной опухоли в костях таза, плечевой кости, ребрах менее благоприятен, чем при локализации в длинных трубчатых костях. Оценка результатов комбинированного лечения химиопрепаратами и рентгеновскими лучами свидетельствует о том, что 40—60% больных, у которых метастазы отсутствуют, выживают в течение 3 лет без рецидива. Могут развиваться поздние рецидивы.

ХОНДРОСАРКОМА

Эта опухоль кости редко встречается у детей; в основном она развивается во втором 10-летии жизни с одинаковой частотой у мальчиков и у девочек и связана с болезнью Оллье и синдромом Маффучи. В некоторых случаях этиологическим фактором служит ионизирующая радиация.

Гистологически определяется злокачественное перерождение хряща. Опухоль может развиваться в любой кости, но чаще в тазовых костях. Ее можно выявить в плоских и длинных трубчатых костях. Опухоль может метастазировать в легкие, кости, но при обычной форме распространяется только местно по протяжению на прилежащие ткани, рецидивируя после удаления. К клиническим проявлениям относятся местная боль и опухолевидное образование. Хондросаркому можно заподозрить на основании данных рентгенографии; диагноз должен быть подтвержден результатами исследования биоптата. При гистологическом исследовании тре-

буется особое внимание, так как остеосаркома может обладать выраженным хондросаркоматозным компонентом. Прогноз при этих двух опухолях различен в отношении возможности метастазирования. Лечение заключается в удалении опухоли или ампутации конечности. Хондросаркома относительно радиорезистентна. Из-за редкости этого заболевания данных об эффективности химиотерапевтических средств недостаточно.

РЕТИНОБЛАСТОМА

Ежегодно уровень заболеваемости составляет 3,4:1 млн детей. Средний возраст на момент диагностики составляет 8 мес при двусторонней опухоли и 26 мес при односторонней. Почти у 30% больных она двусторонняя и наследуется в основном по доминантному типу. Примерно 10—20% больных с односторонней опухолью отличаются генетической предрасположенностью к ней. Как полагают, ген ретинобластомы локализуется на длинном плече 13-й хромосомы, поскольку двусторонняя опухоль встречается у больных, у которых происходит делеция этого плеча. У детей с задержкой роста, психического развития и характерными чертами лица (синдром 13q хромосомы) в 50% случаев развивается ретинобластома. С помощью метода генного картирования выявили, что в опухолевых клетках происходит делеция хромосомы 13 на субмикроскопическом уровне. Ген ретинобластомы заключает в себе повышенный риск развития других опухолей. Примерно у 1% выживших после наследственной ретинобластомы больных в возрасте около 10 лет развивается остеосаркома либо в области, подвергшейся облучению, либо в необлученной области и часто бывает многоочаговой. Синдром «трилатеральной» ретинобластомы представляет собой двустороннее поражение глазных яблок и шишковидной железы.

Патология. Ретинобластома развивается обычно в задней порции сетчатой оболочки глаза. Она состоит из мелких расположенных близко друг к другу, округлой формы злокачественных клеток со скудной цитоплазмой. Иногда происходит розеткообразование, что считают abortивным образованием гребешков и конусов.

Опухоль может быть единичной, но обычно она исходит из нескольких фокусов. Если она происходит из внутреннего ядерного слоя сетчатки, то растет в сторону стекловидного тела (эндофитный рост). Такую опухоль легко обнаруживают при офтальмоскопии. При экзофитном росте (из наружного ядерного слоя, направление роста в пространство за сетчаткой, в результате чего последняя отслаивается) диагностировать ретинобластома сложнее. От эндофитно растущей опухоли могут отрываться фрагменты и, свободно перемещаясь в стекловидном теле, обсеменять еще интактные участки сетчатой оболочки. Обычно это происходит при

крупных опухолях (более 5 дисков в диаметре) и обуславливает неблагоприятный прогноз. На сосудистую оболочку обычно распространяется массивная опухоль, при этом вероятно гематогенное метастазирование. Распространение через решетчатую пластинку и по зрительному нерву может привести к обсеменению ЦНС.

Поскольку ретинобластома редко метастазирует, первостепенная задача состоит в возможности сохранить больному зрение. В связи с этим ее классифицируют по стадиям в соответствии с распространением в пределах глаза:

<i>Стадия I</i>	Единичная опухоль или множественные опухоли диаметром менее 4 дисков на уровне экватора или кзади от него
<i>Стадия II</i>	Единичная опухоль или множественные опухоли диаметром 4—10 дисков на уровне экватора или кзади от него
<i>Стадия III</i>	Любая опухоль, расположенная впереди от экватора; единичные опухоли диаметром более 10 дисков кзади от экватора
<i>Стадия IV</i>	Множественные опухоли, некоторые диаметром более 10 дисков; любые опухоли, распространяющиеся впереди от зубчатого края
<i>Стадия V</i>	Массивные опухоли, занимающие более половины сетчатки; обсеменение стекловидного тела

Из: *Elisworth R. M. The practical management of retinoblastoma.*— Trans. Am. Ophthalmol. Soc., 1969, 67:462.

Клинические проявления. У больного обычно появляется только лейкокория, т. е. желтовато-белый рефлекс зрачка, обусловленный опухолью, расположенной за хрусталиком. Другими симптомами могут быть потеря зрения, иногда обуславливающая косоглазие, при более распространенных опухолях — боль, нарушение зрачковых реакций или гифема. При далеко зашедшем заболевании могут присоединиться птоз, признаки повышения внутричерепного давления и боли в костях, обусловленные метастазами в них.

Более чем у 80% больных с наследуемой двусторонней формой заболевания на момент диагностики появляются признаки вовлечения в процесс того и другого глаза. Развитие процесса в контралатеральном глазном яблоке редко задерживается до 18 мес. У многих больных наследуемая ретинобластома выявляется при обычном осмотре глазного дна, выполненном под анестезией, показанием к которому послужило то же заболевание у одного из родителей или сибса.

Диагноз. Лейкокория служит строгим показанием к тщательному осмотру глазного дна, которое у детей часто проводят под анестезией. Примерно у 75% больных на рентгенограмме глазного яблока обнаруживают кальцинаты. Необходимо произвести компьютерную томографию орбиты с целью определить внутриглазное распространение опухоли и выявить вовлечение в процесс зрительного нерва или костных структур. Другими причинами лейкокории могут быть отслойка сетчатки, персистирующее гиперпластическое

первичное стекловидное тело, эндофтальмит, обусловленный нематодами (обычно при висцеральной миграции личинок), бактериальный панэндофтальмит, катаракта, колобома сосудистой оболочки и ретинопатия недоношенных. Специалист может дифференцировать эти состояния.

Дополнительные методы исследования с целью выявления метастазов должны включать в себя радиоизотопное сканирование костей скелета, контрастную компьютерную томографию мозга и анализ спинномозговой жидкости и костного мозга. Часто на момент диагностики обнаруживают повышение уровней карциноэмбрионического антигена и альфа-фетопротейна в плазме, нормализующихся после удаления опухоли. Их повторное повышение может свидетельствовать о ее рецидиве.

Лечение. Стандартным методом лечения при одностороннем процессе является энуклеация глазного яблока. Если опухоли настолько малы, что возможно сохранить зрение (например, в стадиях I—III), рентгенотерапия может стать методом выбора. Однако односторонние опухоли редко бывают такими небольшими.

При двустороннем процессе необходимо попытаться сохранить зрение больному хотя бы в одном глазу с помощью рентгенотерапии. Вначале ей подвергают оба глаза, так как глаз, кажущийся более пораженным, может более реагировать на лечение. С другой стороны, если глаз поражен настолько, что сохранить зрение в нем не представляется возможным, или в качестве осложнения развивается причиняющая боль глаукома, его следует энуклеировать. При этом необходимо стремиться удалить как можно большую часть зрительного нерва (10 мм и более). Если во время операции было обнаружено распространение процесса за пределы глазного яблока, необходимо облучать область глазницы. Больной, подвергающийся рентгенотерапии, должен ежедневно получать седативные средства.

Химиотерапия не играет определенной роли при опухолях, не распространяющихся за пределы глазного яблока. Если после энуклеации глаза выявлены макро- и микроскопические признаки опухоли в области глазницы, то рентгенотерапию следует проводить на фоне лечения химиопрепаратами (вероятно, цитоксан и доксорубин). При широком распространении метастазов реакция на лечение выражена, но возможность излечения больного маловероятна.

Прогноз. При опухолях I—IV стадий длительно выживают 100%, в V стадии — 85% больных. На момент обращения к врачу менее чем у 10% больных процесс распространен за пределы глазного яблока. Не встречалось сообщений о случаях излечения больного, если уже при первом обследовании у него были выявлены массивное поражение области глазницы и зрительного нерва, так как в этом случае опухоль распространяется в полость черепа и метастазирует в отдаленные органы. Если при микроскопическом

исследовании в тканях зрительного нерва обнаруживаются опухолевые клетки, шанс длительного выживания составляют 30% при проведении рентгено- и химиотерапии.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Опухоли желудочно-кишечного тракта у детей встречаются реже, чем у взрослых. В ротовой полости у них обычно развиваются саркомы.

Опухоли слюнных желез. В большинстве случаев увеличение слюнных желез обусловлено их воспалением и образованием мукоцеле. Их опухоли, как правило, бывают доброкачественными. К ним относятся гемангиомы, гамартомы или смешанные опухоли (плеоморфная аденома).

Смешанные опухоли редко встречаются у детей первого 10-летия жизни; иногда они появляются во втором 10-летии с одинаковой частотой у детей обоего пола. Чаще всего в процесс вовлекается околоушная железа, а основным проявлением его служат опухолевидные образования в ней. Они обычно твердые, подвижные и безболезненные. Может развиваться паралич лицевого нерва. Лечение состоит в иссечении опухоли. Прогноз благоприятный. Рецидив может потребовать повторного хирургического вмешательства.

Мукоэпидермоидная саркома, злокачественная опухоль слюнных желез, обнаруживается во втором 10-летии жизни, чаще всего развивается в околоушной железе и проявляется в виде твердого безболезненного образования. Метастазы в регионарные лимфатические узлы не характерны, но если они определяются, прогноз неблагоприятен. Лечение состоит в иссечении опухоли; при полном иссечении прогноз благоприятный. Местный рецидив может обусловить необходимость повторного хирургического вмешательства.

Лимфоэпителиома (носоглоточная карцинома, опухоль Шминке). У взрослых, проживающих на Дальнем Востоке и в Северной Африке, опухоль имеет семейное распространение. Отмечена ее связь с вирусом Эпштейна — Барр. В США заболевают чаще лица второго 10-летия жизни, причем у представителей негроидной популяции, проживающих в южных штатах, частота ее в 4—7 раз превышает частоту среди представителей европеоидной популяции. Из взрослых чаще заболевают мужчины, у детей эта закономерность отсутствует. Гистологическая картина соответствует недифференцированной карциноме.

Самым ранним признаком служит обычно одностороннее увеличение шейных лимфатических узлов, которые часто становятся болезненными. К другим ранним симптомам относятся тризм, носовое кровотечение, боль в горле и затруднения при глотании. Вследствие дисфагии может уменьшаться масса тела.

Диагноз обычно устанавливают на основании результатов биопсии шейного лимфатического узла. При тщательном обследовании больного, в том числе и с помощью компьютерной томографии, первичную опухоль в носоглотке можно обнаружить у большинства больных. При отсутствии метастазов может потребоваться неоднократная биопсия для получения соответствующего образца ткани. Местно опухоль может распространяться на основание черепа и мягкие ткани, окружающие носоглотку. Обычно она метастазирует в регионарные лимфатические узлы, но может распространиться гематогенно в кости (выявляется при радиоизотопной сцинтиграфии) и легкие.

В качестве начального лечения прибегают к помощи облучения носоглотки, что позволяет излечить 50% больных. Опыт лечения химиопрепаратами ограничен; опухоль чувствительна к циклофосфану и доксорубину.

Рак желудка. Опухоль редко встречается у детей. Ее клинические проявления идентичны таковым у взрослых, поэтому могут развиваться кровотечения и обструкция желудка.

Опухоль чаще всего представлена лимфомой или саркомой мягких тканей. При истинной карциноме резекция служит методом выбора.

Карцинома поджелудочной железы. Опухоль чрезвычайно редко встречается у детей. Обычно она исходит из головки поджелудочной железы и первыми ее клиническими признаками служат образование в верхнем отделе брюшной полости, уменьшение массы тела больного и боль. Закупорка общего желчного протока может сопровождаться развитием механической желтухи. Лечение заключается по возможности в иссечении опухоли. Прогноз неблагоприятный.

Панкреатобластома, экзокринная опухоль, протекает клинически как доброкачественное образование в головке поджелудочной железы. Поскольку она инкапсулирована и не сообщается с вирусунговым протоком, ее можно удалить, не нарушив функцию железы. Обычно она проявляется образованием в брюшной полости. Прогноз после удаления опухоли благоприятен, поэтому важно дифференцировать ее от карциномы.

Бета-клеточные эндокринные опухоли главным образом представлены незидиобластоматозом, или диффузной мальформацией островковых клеток, или дисплазией. Диагноз основывается на выявлении гипогликемии и высокого уровня инсулина даже при повышении уровня глюкозы, что отражает автономное функционирование островковых клеток. Панкреатэктомия служит методом выбора лечения.

Полипы толстой кишки. Ювенильные, или ретенционные, полипы составляют около 85% от всех случаев полипоза ободочной и прямой кишки у детей. К частым признакам относится ректальное кровотечение (кровь ярко-красная). Как правило, полипы

встречаются у детей в возрасте 3—5 лет. Большинство из них может быть удалено при ректороманоскопии. Рецидивируют они в 25% случаев. Это состояние не относится к предраковым, но определенные свойства множественного ювенильного полипоза не позволяют судить о нем как о доброкачественном процессе. Наряду с ним могут встречаться аденоматозные полипы. Однако истинные аденоматозные полипы у детей редки (за исключением наследственного полипоза или синдрома Гарднера).

Аденокарцинома ободочной и прямой кишки. Аденокарцинома ободочной и прямой кишки составляет менее 1% от всех злокачественных опухолей у детей. Однако известно о том, что она была диагностирована даже у ребенка в возрасте 9 мес. У больного в этом случае появляется мелена. Как правило, появляются боль в животе (иногда по типу колики) и анорексия, уменьшается масса тела. Могут быть обнаружены образование в животе и увеличение печени, обусловленное метастазами. Диагноз подтверждают при исследовании с использованием бария и/или при эндоскопии. Радиоизотопное сканирование или компьютерная томография печени и селезенки помогают определить метастазы в печени. На момент диагностики опухоль редко ограничивается слизистой оболочкой, обычно она распространяется за ее пределы и на регионарные лимфатические узлы. Она может метастазировать в пределах брюшной полости (обычно в печень). Иногда происходит поздняя гематогенная диссеминация опухоли. К предрасполагающим состояниям относятся семейный множественный полипоз, язвенный колит, регионарный энтерит и синдром Пейтца — Егерса. Больным с этими состояниями показаны регулярные эндоскопические обследования и иногда профилактическая колэктомия.

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

У детей различают два вида первичных опухолей: гепатобластому и гепатоцеллюлярную карциному (гепатома).

Эпидемиология. Гепатобластома встречается чаще и исключительно у детей в возрасте до 3 лет. Соотношение больных мальчиков и девочек составляет 1,5:1. Для гепатоцеллюлярной карциномы типичны два возрастных пика: 4 года и 12—15 лет. Соотношение больных мальчиков и девочек составляет 1,3:1.

Врожденные дефекты, связанные со злокачественными опухолями печени, совпадают с таковыми у больных опухолью Вильмса и опухолями надпочечника. К ним относятся врожденная гемигипертрофия и распространенные гемангиомы. Опухоли печени и Вильмса могут встречаться у одного и того же больного, что отражает идентичные механизмы, предрасполагающие к их развитию. Гепатобластома и гепатоцеллюлярная карцинома встречаются у сибсов.

Частота карциномы печени в сочетании с циррозом значительно меньше у детей, чем у взрослых. С другой стороны, цирроз при гипотрофии и вторичный билиарный цирроз, обусловленный атрезией желчевыводящих путей или гигантоклеточным гепатитом, связаны с повышенным риском заболевания первичной злокачественной опухолью печени. Кроме того, она развивается у детей с анемией Фанкони, леченных андрогенами. У больных с хронической формой наследственной тирозинемии, доживших до возраста 2 лет, риск развития карциномы печени составляет примерно 40%.

Патология. Гепатобластома может полностью состоять из клеток эпителиального типа. Иногда к ним примешиваются мезенхимальные компоненты. Могут встречаться структуры, по строению сходные с железами. Отдельные клетки малодифференцированы. В опухоли смешанного типа можно обнаружить мезенхимальные компоненты или участки примитивной остеοидной ткани. Гепатоцеллюлярная карцинома состоит из высокодифференцированных крупных полигональных клеток с эозинофильно окрашенной цитоплазмой. Клетки формируют структуры в виде балок, окруженные синусоидальными сосудами. При том и другом типе опухоли обнаруживают очаги внеозгового кроветворения.

Обычно в процесс вовлекается правая доля печени. Однако примерно у половины больных он распространяется на обе доли или опухоль мультицентрична. Самой частой локализацией метастазов являются легкие. Характерно распространение опухоли по протяжению в брюшной полости. Реже метастазы могут локализоваться в ЦНС.

Клинические проявления. Чаще всего у больного появляется постороннее образование в верхнем отделе брюшной полости с увеличением ее объема. На момент диагностики боль беспокоит лишь 15—20% больных; частота анорексии и уменьшения массы тела та же. Еще реже больные жалуются на рвоту и желтуху. У мальчиков иногда наступает вирилизация, обусловленная продукцией опухолью гонадотропина.

Диагноз. Основная проблема заключается в определении причины увеличения печени (первичная опухоль или другое доброкачественное или злокачественное заболевание). Следует произвести тщательный поиск другого места локализации первичной опухоли, чаще всего нейробластомы. Увеличение печени могут обусловить инфантильная гемангиоэндотелиома и кавернозная гемангиома, в связи с чем следует предпринять меры для выявления других гемангиом. Симулировать опухоль печени могут и болезни накопления.

Результаты функциональных печеночных проб обычно не отличаются от нормы. Примерно у 20% больных могут повышаться уровни билирубина и трансаминаз. У большинства больных повышен уровень сывороточного альфафетопротеина.

На рентгенограмме органов брюшной полости можно видеть

увеличение печени, примерно у 30% больных — очаги кальцификации в опухоли. Почти у 10% больных метастазы в легкие определяются уже в момент постановки диагноза, поэтому необходимо произвести компьютерную томографию брюшной и грудной полостей для первичной идентификации стадии заболевания. Практическое значение ангиографии заключается в обнаружении источника кровоснабжения опухоли, что определяет возможность ее иссечения. Регенерация печени происходит в течение 4—6 нед после него. Примерно в это же время необходимо произвести исходные томографию и сканирование печени. Опухоль относительно радиорезистентна. Различные химиопрепараты вызывают временный эффект при метастазах, но схемы лечения не разработаны.

Прогноз. При опухолях печени прогноз неблагоприятен. В целом выживаемость при гепатобластоме составляет 35%, а при гепатоцеллюлярной карциноме — только 13%. Выживают исключительно больные, у которых удалось полностью иссечь опухоль. Неполное иссечение всегда сопровождается местным рецидивом и заканчивается смертью больного.

ОПУХОЛИ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ И ГЕРМИНОМЫ

Эпидемиология. Опухоли гонад и герминомы редко встречаются у детей, хотя тератома крестцово-копчикового отдела относится к наиболее распространенной солидной опухоли у новорожденных (у одного из 40 000 живорожденных). Чаще заболевают девочки. Первый пик кривой заболеваемости опухолями яичника и яичек приходится на возраст 2 года, второй — на возраст после 6 лет в отношении опухолей яичника и после 14 лет — яичка. У мальчиков с крипторхизмом риск развития злокачественной опухоли яичка повышается в 50 раз, из них 20% исходит из низведенного яичка. Дисгенезию гонад считают фоновым состоянием у больных, у которых развивается гонадобластома.

Патология. Герминомы относятся к смешанной группе злокачественных опухолей, отличающихся мультипотентной дифференцировкой клеток, из которых они исходят. Графически они представлены на рис. 19-10. Сочетание разных типов клеток в одной опухоли подтверждает их взаимосвязь.

Зародышевые клетки чаще всего встречаются в гонадах, но могут появляться в забрюшинном пространстве, средостении, крестцово-копчиковом отделе и ЦНС. Локализацию опухолей вне гонад рассматривают как проявление нарушения миграции половых клеток из желточного мешка в развивающийся плод. Дифференцировка может происходить в направлении внеэмбриональных тканей, что приводит к хориокарциноме или карциноме желточного мешка (энтодермальная синусовая опухоль).

Хориокарцинома — компонент опухолей как гонад, так и



Рис. 19-10. Развитие опухолей из зародышевых клеток (по: *Pierce G. B., Abell M. R. Pathol. Ann., 1970, 5, 27*).

гермином. Она встречается в яичках мальчиков постпубертатного возраста и яичниках девочек до наступления этого периода и после. Опухоль не относится к доминирующим видам. Часто в ней определяют геморрагические некротические очаги. Скопления цитотрофобластов покрыты сверху слоем синцитиотрофобластических гигантских клеток. Карцинома может развиваться в период беременности (из плаценты), в редких случаях диссемилирующая хориокарцинома у ребенка происходит из материнской части плаценты.

Карцинома желточного мешка (эндодермальная синусовая опухоль) гистологически сходна с эндодермальными синусами плаценты. Дифференциация в направлении главным образом эмбриональных тканей приводит к развитию тератом или тератокарцином, в которых присутствуют элементы всех трех зародышевых листков. Злокачественный компонент тератокарциномы представлен обычно эмбриональной карциномой.

Семинома встречается почти исключительно у лиц второго 10-летия жизни и позднее. При гистологическом исследовании в ткани можно видеть клетки, агрегированные в дольки и разделен-

ные фиброзной стромой. Дисгерминома, аналогичная опухоль в яичнике, часто развивается до наступления пубертатного периода. Клетки морфологически и гистохимически идентичны премордиальным зародышевым клеткам. Эти опухоли метастазируют в регионарные лимфатические узлы с гематогенной диссеминацией в легкие и кости. Метастазы из опухолей яичника могут обнаруживаться в брюшной полости вследствие имплантации либо распространения по протяжению.

В первичной опухоли могут находиться разные гистологические элементы, поэтому метастатическая опухоль также смешанная. Иногда могут быть выявлены клетки одного типа.

Клинические проявления. У ребенка первого года жизни первым признаком опухоли яичка служит новообразование в мошонке, иногда обнаруживаемое у новорожденного. Диагностика задерживается, если его вначале принимают за гидроцеле, иногда сопровождающее эти опухоли. Вначале новообразование обычно безболезненно, признаки его воспаления отсутствуют. Ранние признаки метастазирования не характерны. У мальчиков старшего возраста яичко увеличивается в течение нескольких недель, его болезненность отмечают более чем у половины больных. Осложнения, связанные с метастазами в забрюшинные лимфатические узлы и легкие, могут стать первыми симптомами у многих больных. Гинекомастия может быть обусловлена продукцией хорионического гонадотропина. У некоторых больных первыми симптомами бывают уменьшение массы тела, анорексия и сонливость.

Опухоли яичника вначале проявляются болью, тошнотой и рвотой. У некоторых больных заболевание протекает бессимптомно, а новообразование в брюшной полости обнаруживают случайно. Острое начало, боли в животе могут сопровождать перекрут яичника. Симптоматика при этом может симулировать воспалительный процесс (например, аппендицит). Герминома яичника может впервые проявиться признаками метастатического процесса. В 95% случаев опухоль представлена доброкачественной кистозной тератомой. Однако существует обратная связь между возрастом больного и возможностью озлокачествления новообразования. В связи с этим 84% злокачественных опухолей из зародышевых клеток встречается у девочек в возрасте до 10 лет.

Крестцово-копчиковая тератома, или тератокарцинома, обычно встречается у детей раннего возраста, часто у новорожденного. Чаще всего ее признаком служит новообразование в области крестца и ягодич. Частота злокачественной опухоли составляет 10% от всех диагностированных опухолей у детей в возрасте до 2 мес и достигает 50—70% у детей более старшего возраста. Другие симптомы обусловлены обструкцией растущей опухолью прямой кишки и мочевыводящих путей. К клиническим признакам относятся врожденные аномалии нижнего отдела позвоночного столба, мочеполовой системы или аноректальной области.

Вначале клинические проявления герминомы зависят от локализации первичной опухоли. В брюшной полости обычно выявляют неясное новообразование, при его локализации в грудной полости могут появиться симптомы со стороны органов дыхания. Внутричрепная опухоль сопровождается клиникой объемного процесса.

Диагноз. Основная задача состоит в тщательном обследовании больного. Сolidные опухоли яичек при трансиллюминации непрозрачны, несмотря на то что могут сочетаться с гидроцеле. Размеры яичек можно установить при ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии. Боли в животе, тошнота и рвота у девочки могут быть достаточно выраженными, что заставляет врача исследовать яичники с помощью ультразвука.

Опухоль крестцово-копчикового отдела позвоночника у детей раннего возраста должна сразу же насторожить врача в отношении тератом. К другим образованиям, обнаруживаемым в том же отделе, относятся менингоцеле, хондромы, удвоение прямой кишки, неврогенные опухоли, липома, рабдомиосаркома и гемангиома. Иногда новое образование может быть принято за околопрямокишечный абсцесс. Если основание опухоли находится в полости малого таза, она может проявиться признаками обструкции кишечника и мочевыводящих путей. В этих случаях необходимо произвести ректальное обследование. Герминомы, локализующиеся вне гонад, в большинстве случаев могут быть идентифицированы только после иссечения или исследования биоптата.

Всем детям с подозрением на герминому требуется рентгенологическое и томографическое обследование грудной клетки и радиоизотопное исследование костей, что позволяет выявить метастазы. Компьютерная томография брюшной полости у мальчиков с опухолями яичек может помочь диагностировать метастазы в забрюшинные лимфатические узлы. Необходимо определить уровни альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина в сыворотке. Их уровень до лечения может оказаться полезным в оценке эффективности последнего.

Лечение. В первую очередь лечение зависит от возможности хирургического иссечения опухоли. Дисгерминома и семинома отличаются высокой чувствительностью к рентгеновским лучам. Даже при метастазировании опухоли больные должны получать комбинированное лечение химиопрепаратами, так как у них высока вероятность клинически не выявленных метастазов. Оптимальная схема лечения еще не разработана. Чаще всего используют эффективные у взрослых цис-платину, блеомицин, винбластин (велбан).

Прогноз. В основном прогноз зависит от распространенности заболевания к моменту постановки диагноза. В связи с этим герминомы необходимо заподозрить как можно раньше. В целом обнаружение в них внеэмбриональных элементов сопряжено с неблагоприятным прогнозом. Трудно оценить результаты лечения, так как

число больных, одинаково леченных, невелико. Однако лечение следует планировать, учитывая, что раннее вмешательство с последующей химиотерапией приводит к длительному выживанию больного без развития у него рецидивов.

Другие опухоли гонад. Для детей не характерны. Опухоль Сертоли яичка обычно доброкачественна и происходит из опорных клеток мезенхимы гонад. Иногда в ней может определяться эндокринная активность, что ведет к преждевременному половому созреванию или гинекомастии. Чаще всего встречается у детей в возрасте 1—2 лет. Лечение заключается в иссечении опухоли.

Почти в половине случаев опухоли яичника представлены доброкачественными кистами. Они могут быть обнаружены случайно при лапаротомии или клиническом обследовании практически здорового ребенка. Иногда перекрут пораженного яичника может вызвать острую боль в животе, тошноту и рвоту. Другие опухоли встречаются редко. Опухоли из клеток зернистой оболочки обычно связаны со стромой яичника, преждевременным половым созреванием и выявлением новообразования в нижнем отделе брюшной полости. Они редко бывают злокачественными, их удаление сопровождается прекращением эндокринных нарушений. Цистаденокарцинома яичника — еще более редкая опухоль и не может быть дифференцирована на основании только клинических признаков от других злокачественных его опухолей. В яичнике могут развиваться гемангиомы. Иногда увеличение яичника может быть первым признаком лимфомы.

Гонадобластомы определяются исключительно у больных с дисгенезией гонад. В 80% случаев больные фенотипически относятся к женскому полу, обычно с признаками вирилизации. У других больных с мужским фенотипом встречаются такие аномалии, как крипторхизм, гипоспадия и женские внутренние и наружные половые органы. Гонадобластому считают раком *in situ*, который может развиваться в герминому. Опухоль может быть двусторонней. Она представлена растущей массой на фоне усиления признаков вирилизации у больных женского пола. Гистологическое исследование помогает выявить смесь зародышевых клеток с элементами, напоминающими незрелые гранулярные, или sustentоциты, с гранулоцитами яичника или без них или клеток лютеинового типа. Опухоль должна быть удалена вместе с контралатеральной половой железой (и маткой, если она есть), так как она также может подвергнуться злокачественному перерождению. Длительное экзогенное введение гормонов может потребоваться для развития вторичных половых признаков, но оно может сопровождаться вторичным раком матки.

РАЗНЫЕ ВИДЫ КАРЦИНОМ И РАКА

Аденокарцинома влагалища и шейки матки. Опухоль встречается крайне редко и обычно бывает результатом внутриутроб-

ного воздействия диэтилстильбэстрола. Она может сочетаться с другими аномалиями мочеполовой системы.

Карцинома щитовидной железы. Обычно она встречается у больных после облучения областей головы и шеи, причем чаще у девочек, чем у мальчиков, и отличается папиллярным строением и медленным ростом. Медуллярная карцинома бывает спорадической или семейной. В последнем случае она связана с habitus, свойственным болезни Марфана, феохромоцитомой, гиперпаратиреозом и невромами слизистых оболочек.

Карцинома надпочечников. Встречается редко и может развиваться в любом возрасте, но чаще в первые годы жизни. Опухоль может быть связана с гемангиомами кожи, гемигипертрофией, аномалиями мочевой системы и астроцитомами. Среди больных преобладают девочки. Симптоматика обусловлена эндокринной активностью опухоли. У ребенка появляются признаки гиперфункции надпочечников, к которым могут относиться синдром Иценко — Кушинга, вирилизация, феминизация или их сочетание.

Рак молочной железы. Одностороннее или двустороннее увеличение молочных желез у ребенка почти никогда не заставляет думать о раке. Их увеличение в препубертатный период почти всегда связано с ростом интактной железистой ткани, что обусловлено высокой чувствительностью органа-мишени или необычно ранней продукцией стимулирующих гормонов. Новообразование в молочной железе у девочки-подростка или в постпубертатном периоде чаще представляет собой доброкачественную фиброаденому. Она обычно односторонняя, изолированная, эластичная, подвижная, размером 1—8 см. Рост ее медленный, она может быть замечена больной только через несколько месяцев. Двусторонние или множественные опухоли (фиброаденоматоз) встречаются у небольшого числа больных. Перед определением показаний для биопсии за всеми подростками с новообразованиями в молочных железах следует наблюдать в течение не менее одного менструального цикла. Это позволяет определить увеличение их размера или болезненность во время менструации (что более характерно для доброкачественных опухолей).

Рак молочной железы у подростков чрезвычайно редок. Он высокодифференцирован и растет медленно, может метастазировать в подмышечные лимфатические узлы. Обычно опухоль округлая, плотная на ощупь и безболезненна. Перед операцией необходимо произвести ее биопсию. После ее удаления прогноз благоприятный, хотя и могут быть местные рецидивы.

Рак кожи. У детей встречается редко. Злокачественная меланома может развиваться в первые два 10-летия жизни. Клиническое течение ее то же, что у взрослых. Обычно она появляется в виде быстро растущего, легко травмируемого, изъязвленного новообразования, пигментированного или изменившего цвет. Опухоль может быть обнаружена в любой части тела. Определенные

состояния, например синдром гигантского волосатого невуса или диспластических невусов, предрасполагают к развитию меланомы. Поскольку она не характерна для детей, вначале производят биопсию подозрительного новообразования. При выявлении его злокачественности требуется широкое местное иссечение, при котором может потребоваться пересадка кожи. Необходимо тщательно исследовать регионарные лимфатические узлы и при их увеличении произвести биопсию. Больные с метастазами при выраженной реакции на лечение должны получать доксорубин и циклофосфан.

Пигментная ксеродерма наследуется по аутосомно-рецессивному типу с дефектом репарации ДНК. При воздействии прямых солнечных или ультрафиолетовых лучей в этом случае повреждается ДНК, что создает условия для мутации с последующим злокачественным ростом. При этом первым пораженным органом становится кожа. Множественный рак ее развивается в участках, подвергшихся облучению. Лечение состоит в иссечении опухолей. Детей следует тщательно оберегать от воздействия солнечных лучей. Невоидная базально-клеточная карцинома (базально-клеточный невус) обсуждается в соответствующем разделе.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Некоторые доброкачественные опухоли у детей представляют собой проблему при дифференциальной диагностике; при многих из них требуется лечение. В определенных случаях они могут угрожать жизни, будучи гистологически доброкачественными.

ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ КОСТЕЙ

Ряд доброкачественных процессов в костях может быть распознан и дифференцирован от злокачественных опухолей, что предупреждает трагические последствия неоправданного лечения. Некоторые из них могут представлять собой реакцию на травму, но предполагаемую травму обычно невозможно установить, другие — гамартому или истинное разрастание интактной ткани *in situ*. Другие же процессы, менее изученные, считаются доброкачественными с возможным злокачественным перерождением.

Остеоидная остеома встречается с умеренной частотой у подростков, особенно у мальчиков. Она обычно появляется в бедренной или большеберцовой кости, реже в позвоночнике, плечевой кости или фалангах. Кардинальным клиническим симптомом служит боль, вначале тупая и усиливающаяся при осевых нагрузках, чаще ночная, успокаивающаяся после приема ацетилсалициловой кислоты. Через несколько недель или месяцев боль начинает уси-

ливаться и локализоваться, но местные признаки воспаления отсутствуют. Диагностическую ценность имеют рентгенограммы, на которых можно видеть четко очерченный очаг остеодной ткани, окруженный склерозированной костью. Иногда можно выявить кальцификацию остеоида. Лечение хирургическое: опухоль должна быть полностью удалена, чтобы предупредить развитие рецидивов. Сходные признаки отмечаются при остеобластоме, но они крупнее и в ней менее выражен остеосклероз. Она чаще, чем остеодная остеома, локализуется в позвоночнике.

Фиброзные (доброкачественные) кортикальные дефекты локализуются эксцентрично и происходят главным образом из надкостницы, разрушая слой кости извне. Они встречаются у 53% мальчиков и 31% девочек чаще всего в возрасте 4—8 лет, могут персистировать до подросткового и даже более позднего возраста. Место локализации дефекта всегда в метафизах длинных трубчатых костей, обычно рядом с коленным суставом. Рентгенографические признаки характерны. Они, как правило, не сопровождаются симптоматикой и исчезают спонтанно. Распознавать их необходимо, так как они могут быть приняты за злокачественную опухоль.

Неоссифицирующая фиброма, или фиброксантиома, часто встречается у детей старших возрастных групп или подростков и может быть связана с фиброзным кортикальным дефектом. Почти в половине случаев обнаруживается случайно при рентгенографии. Симптомы обычно отсутствуют, но иногда больного может беспокоить постоянная боль в кости. Первым признаком может служить ее патологический перелом. На ногах кости поражаются чаще. Рентгенографическая картина их разреженного бахромчатого повреждения настолько характерна, что не требуется биопсия. Лечение не проводится. Спонтанное излечение может наступить через несколько месяцев или лет. Выскабливание или другие вмешательства необходимы при истончении или переломе кости.

Остеохондрома (хрящевой экзостоз) — единичное повреждение, соответствующее таковому при остеохондроматозе (наследственный множественный экзостоз). Она может появиться в любой кости, формирующейся на основе хряща, особенно на концах большеберцовой или бедренной, ближе к коленному суставу. Растет начинает в детском или раннем подростковом периоде и заканчивает при закрытии прилежащих эпифизарных пластинок, когда происходит оссификация хряща. У больного может быть обнаружено новообразование или появляется боль при переломе. Рентгенографические признаки характерны. Некоторые новообразования расположены на ножке. Спонтанная реактивация роста наступает редко, иногда после перелома. В таких случаях следует заподозрить злокачественную опухоль и произвести ее биопсию. С профилактической целью ее необходимо удалить, особенно если она сопровождается какой бы то ни было симптоматикой.

Энхондрома относится к солитарным опухолям, соответствующим таковым при множественном энхондроматозе (болезнь Олье). Она встречается реже остеоэнхондромы, чаще в пястных, плюсневых и фаланговых костях. Это деформирующее образование клинически проявляется патологическими переломами. На рентгенограммах можно видеть округлой формы очаги разреженной кости с истончением и частичным разрушением кортикального слоя и вкраплениями кальцинатов. Процессы в костях кистей и стоп доброкачественны, в длинных трубчатых костях, их диафизах или мембранозных костях могут перейти в злокачественные. Гистологически их трудно отличить от злокачественных опухолей. Лечение заключается в вылушивании заведомо доброкачественных новообразований или широком иссечении сомнительных.

Солитарная (однокамерная) киста представляет собой пограничное состояние между дисплазией и истинной опухолью. Она определяется рядом с эпифизарной пластинкой, мигрирует в сторону диафизов при росте костей. В полости однокамерной или многокамерной кисты содержится жидкость или кровь. Природа кист не известна. Их связывали с травматическими гематомами. Симптомы отсутствуют или минимальны. Кисты могут заявить о себе патологическим переломом. На рентгенограмме видна область разрежения, не пересекающего эпифизарной пластинки. Эти изменения могут разрешиться спонтанно. При локализации в костях руки лечение не требуется; в костях ноги они должны быть вылущены или иссечены, чтобы предупредить возможный перелом.

ГЕАНГИОМА

Опухоль относится к частым новообразованиям у детей. Обычно она встречается в коже и не достигает больших размеров.

В некоторых случаях большие, быстро растущие гемангиомы могут обусловить серьезные или угрожающие жизни осложнения, уродующие деформации, особенно в областях головы и шеи и в конечностях. Нередко они появляются у детей в возрасте до 6 мес, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. Их естественное течение непредсказуемо. Обычно гемангиома быстро растет в течение 1-го и 2-го года жизни, а затем медленно регрессирует. Локализуясь в областях головы и шеи, она может повреждать окружающие ткани. Рост опухоли может привести к обструкции воздухоносных путей, некрозу окружающих тканей, обусловленному их сдавлением, затруднению глотания и обструкции слухового канала. Она может инфицироваться при изъязвлении кожи. При образовании сообщения между артериальными и венозными сосудами может развиться застойная сердечная недостаточность.

Хирургическое лечение часто затруднительно из-за размеров опухоли, полное удаление ее может оказаться невозможным. У некоторых больных введение преднизолона может сопровож-

даться подавлением роста опухоли и ее регрессией. При прекращении лечения рост возобновляется.

Гемангиома печени обычно проявляется в возрасте до 6 мес. При гистологическом исследовании гемангиоэндотелиому выявляют значительно чаще, чем кавернозную гемангиому. Первыми симптомами могут быть желтуха, рвота или диарея, а у некоторых детей — увеличение размеров живота без других признаков заболевания. Гемангиома иногда обнаруживается при обычном обследовании, когда обращает на себя внимание увеличенная печень. Артериовенозные фистулы могут приводить к застойной сердечной недостаточности. На рентгенограмме органов брюшной полости выявляют увеличение размеров печени, а иногда кальцификацию опухоли. Радиоизотопное сканирование или компьютерная томография печени и селезенки помогают определить дефекты в ткани печени. На ее ангиограммах виден аномальный сосудистый рисунок. Рекомендуются первичное лечение преднизолоном. При однодолевой гемангиоме возможно хирургическое лечение.

У некоторых детей с большими кавернозными гемангиомами внутрисосудистый гемолиз и свертывание крови в пределах опухоли могут приводить к тромбоцитопении и гипофибриногемии с клиническими проявлениями. Анемия трудно поддается коррекции трансфузиями, так как продолжается деструкция эритроцитов, а геморрагический диатез невозможно подавить введением тромбоцитов и свертывающих факторов плазмы.

ЛИМФАНГИОМА (КИСТОЗНАЯ ГИГРОМА)

Лимфангиому обнаруживают в областях головы и шеи примерно в $\frac{3}{4}$ случаев. Как и гемангиома, она появляется в ранние периоды жизни, почти всегда в возрасте до 3 лет. Некоторые лимфангиомы диагностируются антенатально при ультразвуковом обследовании беременной. Эмбриональное происхождение опухоли небесспорно. Не известно, является ли она мальформацией, доброкачественной неоплазмой или гамартомой. Гемангиомы представлены в виде одно- или многокамерного образования с тонкой, часто прозрачной стенкой. Их содержимое отличается соломенно-желтым цветом. Внутренняя поверхность ее выстлана одним или двумя рядами клеток с разным количеством фиброзной стромы.

При сжатии кистозной гигромы прощупываются кисты. Опухоли нечувствительны и безболезненны. Покрывающая их кожа может несколько истончаться. Эритема не присоединяется до тех пор, пока не происходит инфицирования опухоли. В отличие от гемангиом эти образования спонтанно не регрессируют и должны быть иссечены как можно раньше. При планировании операции следует определить распространенность процесса. На рентгенограммах и томограммах выявляют их распространение в полости грудной клетки у 10% больных. Рост опухоли может обусловить

сдавление трахеи и нарушение дыхания. У некоторых больных она может распространиться на язык, вследствие чего его размер увеличивается. Полное хирургическое иссечение требует реконструктивных операций при нарушениях функции жизненно важных органов.

ТИМОМА

Опухоль редко встречается у детей, но одинаково часто у мальчиков и девочек. Она обнаруживается в переднем средостении при обычной рентгенографии грудной клетки у детей; другие ее симптомы отсутствуют. При росте опухоли иногда происходит прогрессирующее сдавление окружающих тканей, сопровождающееся кашлем, диспноэ, дисфагией, и даже верхней полую вены.

Тимома может проявиться некоторыми синдромами, например, миастенией *gravis*, гипогаммаглобулинемией и избирательным угнетением эритроидного ростка. Считают, что эти нарушения могут быть результатом изменения иммунной регуляции (например, повышенная продукция супрессоров опухоли).

Опухоль распространяется местно и редко метастазирует за пределы грудной полости. Методом выбора лечения служит ее полное удаление. Опухоль чувствительна к облучению, а при рецидиве отмечается чувствительность к доксорубину, циклофосфану и цис-платине.

Кисты селезенки могут обусловить увеличение ее размеров, в связи с чем появляется подозрение на злокачественную опухоль. При любом новообразовании необходимо обследовать с помощью ультразвука или компьютерной томографии органы брюшной полости для установления природы образования и органапринадлежности.

Бриджид Дж. Левенталь (Brigid G. Leventhal)

Список литературы

Общие вопросы

- Doolittle R. F., Hunkapiller M. W., Hood L. E. et al.* Simian sarcoma virus onc gene, V-sis, is derived from the gene (or genes) encoding a platelet derived growth factor.—*Science*, 1983, 22KL, 275.
- Gilbert F.* Retinoblastoma and recessive alleles in tumorigenesis.—*Nature*, 1989, 305 761.
- Knudson A. G.* Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma.—*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1971, 68, 820.
- Land H., Parada L. F., Weinberg R. A.* Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis.—*Science*, 1983, 222, 771.
- Leder P., Battey J., Lenoir G. et al.* Translocations among antibody genes in human cancer.—*Science*, 1983, 222, 765.

- Miller R. W. Environmental causes of cancer in childhood.—*Adv. Pediatr.*, 1978, 25, 97.
- Popovic M., Wong-Staal F., Sarin P. S. et al. Biology of human T cell leukemia/lymphoma in vivo and in vitro.—*Adv. Viral. Oncol.*, 1984, 4, 45.
- Solomon E. Recessive mutation in etiology of Wilms' tumor.—*Nature*, 1984, 309, 111.
- Yunis J. J. The chromosomal basis of human neoplasia.—*Science*, 1983, 21, 227.

Трансплантация костного мозга с лечебными целями

- August C. S., Serota F. T., Koch P. A. et al. Treatment of advanced neuroblastoma with supralethal chemotherapy, radiation and allogeneic or autologous marrow reconstitution.—*J. Clin. Oncol.*, 1984, 2, 609.
- Begg C. B., McGlave P. B., Bennett J. M. et al. A critical comparison of allogeneic bone marrow transplantation and conventional chemotherapy as treatment for acute nonlymphocytic leukemia.—*J. Clin. Oncol.*, 1984, 2, 369.
- Fefer A., Cheever M. A., Thomas E. D. et al. Bone marrow transplantation for refractory acute leukemia in 34 patients with identical twins.—*Blood*, 1981, 57, 421.
- Jansen J., Falkenburg J. H. F., Stepan D. E. et al. Removal of neoplastic cells from autologous bone marrow grafts with monoclonal antibodies.—*Sem. Hematol.*, 1984, 21, 164.
- Johnson F. L., Thomas E. D., Clark B. S. et al. A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in second or subsequent remission.—*N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 846.
- Kaizer H., Chow H. S. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) in the treatment of cancer.—*Cancer Invest.*, 1984, 2, 203.
- Krivit W., Ramsay N. K. C., Woods W. et al. Bone marrow transplantation in pediatrics.—*Adv. Pediatr.*, 1983, 30, 549.
- O'Reilly R. J. Allogeneic bone marrow transplantation: Current status and future directions.—*Blood*, 1983, 62, 941.
- Weiden P. L., Sullivan K. M., Flournoy N. et al. Antileukemic effect of chronic graft versus host disease. Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation.—*N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 1529.

Острый лимфобластный лейкоз

- Crist W. M., Boyett J. M., Roper M. et al. Pre B cell leukemia responds poorly to treatment: A Pediatric Oncology Group study.—*Blood*, 1984, 63, 407.
- Freeman A. I., Weinberg V., Brecher M. L. et al. Comparison of intermediate-dose methotrexate with cranial irradiation for the post-induction treatment of acute lymphocytic leukemia in children.—*N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 477, 484.
- Pullen D. J., Boyett J. M., Crist W. M. et al. Pediatric Oncology Group utilization of immunologic markers in the designation of acute lymphocytic leukemia subgroups: Influence on treatment response.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1983, 428, 26.
- Roper M., Crist W. M., Metzgar R. et al. Monoclonal antibody characterization of surface antigens in childhood T cell lymphoid malignancies.—*Blood*, 1983, 61, 830.

Острый нелимфобластный лейкоз

- Lampkin B. C., Wood W., Strauss R. et al. Current status of the end treatment of acute non lymphocytic leukemia in children (report of the ANLL strategy group of the Children's Cancer Study Group).—*Blood*, 1983, 61, 215.
- Steuber P., Ruymann F., Culbert S. et al. Pediatric Oncology Group study: Comparison of two induction regimens for acute myelogenous leukemia.—*Blood*, 1983, 71, 208A.
- Weinstein H. J., Mayer R. J., Rosenthal D. S. et al. Chemotherapy for acute myelogenous leukemia in children and adults. VAPA update.—*Blood*, 1983, 62, 315.
- Yates J., Glidewell O., Wiernik P. et al. Cytosine arabinoside plus daunorubicin or adrimycin for therapy of acute myelocytic leukemia. A CALGB study.—*Blood*, 1982, 60, 454.

Хронический миелолейкоз

- Koeffler H. P., Golde D. W.* Chronic myelogenous leukemia. New concepts.— *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 1210, 1269.
- Phillips G. L., Herzig G. P.* Intensive chemotherapy, total body irradiation, and autologous marrow transplantation for chronic granulocytic leukemia: Blast phase. Report of four additional cases.— *J. Clin. Oncol.*, 1984, 2, 379.

Болезнь Ходжкина

- Boyle-Weissberger C., Lemercier N., Teiller F.* et al. Hodgkin's disease in children: Results of therapy in a mixed group of 178 clinically and pathologically staged patients over 13 years.— *Cancer*, 1984, 54, 215.
- Chilcote R. R., Baehner R. L., Hammond D.* Septicemia and meningitis in children splenectomized for Hodgkin's disease.— *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 798.
- DeVita V. T. Jr., Simon R. M., Hubbard S. M.* et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long term follow up of MOPP treated patients at the National Cancer Institute.— *Ann. Int. Med.*, 1980, 92, 57.
- Grufferman S., Delzell E.* Epidemiology of Hodgkin's disease.— *Epidemiol. Rev.*, 1984, 6, 76.
- Kadin M.* Possible origins of the Reed Sternberg cell from an interdigitating reticulum cell.— *Cancer Treat. Rep.*, 1982, 66, 601.
- Kaplan H. S.* Hodgkin's disease.— Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
- Rostock R., Siegelman S., Lenhard R.* Thoracic CT scanning for mediastinal Hodgkin's disease.— *Int. J. Radiation. Oncol.*, 1983, 9, 1451.
- Russell K. L., Donaldson S. S., Cox R. S.* et al. Childhood Hodgkin's disease: Patterns of relapse.— *J. Clin. Oncol.*, 1984, 2, 80.
- Santoro A., Bonadonna G., Bonfante V.* et al. Alternating drug combinations in the treatment of advanced Hodgkin's disease.— *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 770.

Лимфома неходжкинская

- Bernard A., Murphy S. B., Melvin S.* et al. Non-T, non-B lymphomas are rare in childhood and associated with cutaneous tumor.— *Blood*, 1982, 59, 549.
- Jenkin R. D. T., Anderson J. R., Chilcote R.* et al. Pediatric non Hodgkin's lymphomas: The Children's Cancer Study Group experience — an interim report.— In: *Malignant lymphomas: etiology, immunology, pathology, treatment*/Eds. S. Rosenberg, H. Kaplan.— New York: Academic Press, 1982, pp. 591—601.
- Murphy S. B.* Prognostic features and obstacles to cure of childhood non-Hodgkin's lymphoma.— *Sem. Oncol.*, 1977, 4, 265.
- Murphy S. B., Melvin S. L., Mauer A. M.* Correlation of tumor cell kinetic studies with surface marker results in childhood non Hodgkin's lymphoma.— *Cancer Res.*, 1979, 39, 1534.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project:* National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage.— *Cancer*, 1982, 49, 2112.

Нейробластома

- Beckwith J. B., Martin R. F.* Observations on the histopathology of neuroblastoma.— *J. Pediatr. Surg.*, 1968, 3, 106.
- Grancy P., Finkelstein J. Z.* Neuroblastoma.— *Pediatr. Ann.*, 1978, 7, 73.
- Hayes F. A., Green A. A., Mauer A. M.* Correlation of cell kinetics and clinical response to chemotherapy in disseminated neuroblastoma.— *Cancer Res.* 1977, 37, 3766.
- Look A. T., Hayes F. A., Nitschke R.* et al. Cellular DNA content as a predictor of response to chemotherapy in infants with unresectable neuroblastoma.— *N. Engl. J. Med.*, 1984, 211, 231.
- Rosen E. M., Cassady J. R., Frantz D. N.* et al. Neuroblastoma: The Joint Center for Radiation Therapy/Dana Farber Cancer Institute Children's Hospital Experience.— *J. Clin. Oncol.*, 1984, 2, 719.

Shimada H., Chatten J., Newton W. A. Jr. et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas.—*J. Nat. Cancer Inst.*, 1984, 73, 405.

Опухоль Вильмса

Beckwith J. B., Palmer N. F. Histopathology and prognosis of Wilms' tumor: Results from the First National Wilms' Tumor Study.—*Cancer*, 1978, 41, 1937.

Bolande R. P. Congenital mesoblastic nephroma.—*Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1974, 98, 357.

Bove K. E., McAdams A. J. The nephroblastomatosis complex and relationship to Wilms' tumor; a clinicopathologic treatise.—*Per. Pediatr. Pathol.*, 1976, 3, 185.

D'Angio G. J., Evans A. E., Breslow N. et al. The treatment of Wilms' tumor: Results of the National Wilms' Tumor Study.—*Cancer*, 1976, 38, 633.

D'Angio G. J., Evans A. E., Breslow N. et al. The treatment of Wilms' tumor. Results of the Second National Wilms' Tumor Study.—*Cancer*, 1981, 47, 2302.

Fishman E. K., Hartman D. S., Goldman S. M. et al. The CT appearance of Wilms' tumor.—*J. Comput. Assist. Tomog.*, 1983, 7, 659.

Саркома мягких тканей

Hays D. M., Raney R. B., Lawrence W. Jr. et al. Bladder and prostatic tumors in the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-1).—*Cancer*, 1982, 50, 1472.

Pizzo P. A. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas.—In: *Cancer in the Young*/Ed. A. S. Levine. Masson Publishing, 1982, pp. 615–632.

Sarcomas of soft tissue and bone in childhood.—NCI Monograph 56: United States Government Printing Office, 1981.

Остеосаркома

Carter S. F. The dilemma of adjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma.—*Cancer Clin. Trials*, 1980, 3, 29.

Dahlin D. C., Unni K. K. Osteosarcoma of bone and its important recognizable varieties.—*Am. J. Surg. Pathol.*, 1977, 1, 61.

Goorin A. M., Delorey M. J., Lack E. E. et al. Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: Analysis of 32 patients.—*J. Clin. Oncol.*, 1984, 2, 425.

Link M. P., Goorin A. M., Miser A. W. et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity.—*N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 1600.

Rosen G., Nienberg A. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of primary tumor to preoperative chemotherapy.—*Cancer*, 1982, 49, 1221.

Schaner E. G., Chang A. E., Doppman J. L. et al. Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules. A prospective radiologic-pathologic study.—*Am. Roentgenol.*, 1978, 131, 51.

Саркома Юинга

Askin F. B., Rosai J., Sibley R. K. et al. Malignant small cell tumor of the thoraco-pulmonary region in childhood: A distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis.—*Cancer*, 1979, 43, 2438.

Freeman C. R., Geldhill R., Chevalier L. M. et al. Osteogenic sarcoma following treatment with megavoltage radiation and chemotherapy for bone tumors in children.—*Med. Pediatr. Oncol.*, 1980, 3, 375.

Hayes F. A., Thompson E. I., Hustu H. O. et al. The response of Ewing's sarcoma to sequential cyclophosphamide and adriamycin induction therapy.—*J. Clin. Oncol.*, 1983, 1, 45.

Rosen G., Caparros B., Nirenberg A. et al. Ewing's sarcoma: Ten years' experience with adjuvant chemotherapy.—*Cancer*, 1981, 47, 2204.

Soule E. H., Newton W. Jr., Moon T. E. et al. Extraskelletal Ewing's sarcoma: A prelimi-

nary study of 26 cases encountered in the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.—Cancer, 1978, 42, 259.

Опухоли желудочно-кишечного тракта

- Horie A., Yano Y., Kotto Y.* et al. Morphogenesis of pancreatoblastoma, infantile carcinoma of the pancreas: Report of two cases.—Cancer, 1977, 39, 247.
- Krolls S. O., Trodahl J. N., Boyers R. C.* Salivary gland lesions in children — a survey of 430 cases.—Cancer, 1972, 30, 459.
- Pratt C. B., Rivera G., Shanks E.* et al. Colorectal carcinoma in adolescents: Implications regarding etiologi.—Cancer, 1977, 40, 2464.
- Rich R. H., Dehner L. P., Okinaga K.* et al. Surgical management of islet cell adenoma in infancy.—Surgery, 1978, 84, 519.
- Siegel S. E., Hays D. M., Romansky S.* et al. Carcinoma of the stomach in childhood.—Cancer, 1976, 38, 1781.
- Taxy J. B.* Adenocarcinoma of the pancreas in childhood.—Cancer, 1976, 37, 1508.
- Toccalino H., Guastavino E., DePinni F.* et al. Juvenile polyps of the rectum and colon.—Acta Paediatr. Scand., 1973, 62, 337.

Опухоли печени

- Exelby P. R., Filler R. M., Grosfeld J. L.* Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. American Academy of Pediatrics Surgical Survey — 1974.—J. Paediatr. Surg., 1975, 10, 329.
- Evans A. E., Land V. J., Newton W. A.* et al. Combination chemotherapy (vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil) in the treatment of children with malignant hepatomas.—Cancer, 1982, 50, 821.
- Vawter G.* Hepatoblastoma: A clinical and pathologic study of 54 cases.—Am. J. Surg. Pathol., 1982, 6, 693.
- Wineberg A. G., Finegold M. J.* Primary hepatic tumors of childhood.—Hum. Pathol., 1983, 14, 512.

Опухоли половых желез и герминомы

- Hogan J. M., Johnson D. E.* The etiology of testicular tumors.—In: Testicular Tumors/Ed. D. E. Johnson.—2nd ed.—Flushing, NY: Medical Examination Publishing Co., 1976.
- Witzleben C. L., Bruninga G.* Infantile choriocarcinoma: A characteristic syndrome.—J. Paediatr., 1968, 73, 378.
- Woodruff J. D., Protos P., Peterson W. F.* Ovarian teratomas. Relationship of histologic and oncogenic factors to prognosis.—Am. J. Obstet. Gynecol., 1968, 102, 702.

Смешанные саркомы

- Dudgeon D. L.* Paediatric breast lesions.—Contemp. Paediatr. (in press).
- Hayes F. A., Green A. A.* Malignant melanoma in childhood: Clinical cause and response to chemotherapy.—J. Clin. Oncol., 1984, 2, 1229.
- Herbst A. L., Scully R. E.* Adenocarcinoma of the vagina in adolescence.—Cancer, 1970, 25, 745.
- Leape L. L., Miller H. H., Graze K.* et al. Total thyroidectomy for occult familial medullary carcinoma of the thyroid in children.—J. Paediatr. Surg., 1976, 11, 831.
- Oberman H. A., Stephens P. J.* Carcinoma of the breast in childhood.—Cancer, 1972, 30, 470.
- Stewart D. R., Jones P. H., Jolleys A.* Carcinoma of the adrenal gland in children.—J. Paediatr. Surg., 1974, 9, 59.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

АНАМНЕЗ

При неврологическом обследовании выясняют всю историю развития ребенка, обращая особое внимание на появление первых признаков и последующее развитие заболевания; полученная информация имеет большое значение для определения его формы. Стойкие неврологические признаки, появившиеся в ранний период жизни, позволяют предположить врожденную патологию или ее развитие в перинатальный период. Однако следует помнить, что даже при стойких мозговых нарушениях по мере развития мозга появляется новая симптоматика; нарушение той или иной функции становится очевидным лишь в определенном возрасте, в котором она обычно проявляется. Постепенное прогрессирование слабости, сопровождающееся утратой ранее приобретенных функций, наблюдается при таких дегенеративных заболеваниях, как хронический энцефалит, декомпенсированная гидроцефалия и опухоли мозга. Отставание развития детей с прогрессирующими заболеваниями мозга обычно предшествует утрате функций. Внезапное развитие слабости с постепенным последующим улучшением состояния характерно для сосудистых заболеваний. Периоды обострения, сменяющиеся частичной ремиссией, характерны для демиелинизирующих заболеваний. У детей школьного возраста снижается успеваемость, они теряют интерес к учебе, для них характерны раздражительность и эмоциональная лабильность. Все это относится и наиболее типичным признакам дисфункции мозга.

Неустойчивая походка, прихрамывание, спотыкание, неуклюжесть, вялость, напряженность мышц и изменение почерка свидетельствуют о моторной дисфункции, но при локализации двигательных нарушений никогда не следует полагаться на анамнез. Окончательные данные получают только после неврологического обследования.

Дети редко жалуются на нарушение чувствительности, поэтому его часто диагностируют лишь в далеко зашедшей стадии. Отсутствие визуального слежения, беспорядочные движения глазных яблок и способность ребенка без какой-либо реакции смотреть на яркий свет указывают на тяжелые нарушения зрения. Дети более старшего возраста при этой патологии имеют привычку подходить к предметам и близко подносить их к глазам. Одностороннее нарушение зрения остается, как правило, незамеченным даже у детей школьного возраста, его обнаруживают случайно при профилакти-

ческом осмотре. Отсутствие реакции на звуки у маленького ребенка свидетельствует о выраженном нарушении слуха, но эту патологию легко спутать с невнимательностью умственно отсталых детей. Частичная потеря слуха может проявляться только отсутствием речи или ее недоразвитием, что может наблюдаться и у детей с отсталостью умственного развития. Если ребенок не предъявляет жалоб после получения травмы, следует предположить у него утрату болевых ощущений.

Анамнестические данные имеют большое значение в диагностике таких пароксизмальных неврологических расстройств, как припадки, синкопа, приступы головокружений. Поскольку они могут быть довольно редкими, решение в отношении проведения специальных методов исследования или лечения нередко принимают лишь на основании анамнестических данных. Важно выяснить события, предшествующие развитию припадка. Синкопе, как правило, предшествуют беспокойство, возбуждение, боль или плач, которые редко появляются перед приступом судорог. Припадок могут провоцировать такие необычные раздражители, как мерцающий свет (например, исходящий от экрана телевизора). Дети более старшего возраста ощущают появление предвестников, или ауры. Необходимо по возможности точно установить состояние больного во время припадка; отсутствие сознания, его спутанность или ясность; были ли судороги односторонними; сопровождалась ли они непроизвольным мочеиспусканием или дефекацией; был ли восстановительный период кратковременным или после приступа наступили продолжительный сон или сонливость. У детей припадки могут быть настолько слабыми, что родители о них не упоминают, особенно при отсутствии травм. Это чаще всего бывает при миоклонических припадках. Кратковременный наклон головы и туловища, сгибание рук, характерные для этих припадков, часто принимают за обычную реакцию на испуг или болевую реакцию.

Головокружение, ощущение вращения или опускания окружающих предметов можно легко неправильно истолковать у маленьких детей, которые не могут описать эти ощущения. Во время приступа появляются неустойчивость положения, рвота, испуг и боязнь движений головой, удерживаемой ребенком в одном положении. В отличие от эпилепсии у ребенка во время приступа головокружения сохраняется ясное сознание.

Точное установление причины головной боли зависит во многом от временных жалоб и данных анамнеза. При этом выясняют время ее появления, локализацию, характер (пульсирующая, тупая, резкая, давящая или опоясывающая) и такие сопутствующие симптомы, как тошнота, рвота или зрительные нарушения. Головная боль, возникающая у ребенка сразу после того, как он встанет с кровати, и сопровождающаяся рвотой и сонливостью, должна насторожить врача в отношении возможности повышенного внутричерепного давления.

НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Подробное неврологическое обследование играет важную роль в топической диагностике патологического процесса; задачу усложняет потенциальная некоммуникабельность маленьких больных. Доверие ребенка завоевывают ласковой и непринужденной беседой, сделав интересной для него любую манипуляцию. Такие неприятные манипуляции, как исследование глазного дна и чувствительности, следует проводить в последнюю очередь. Многое можно узнать при наблюдении за ребенком во время его игры, ходьбы или бега. Некоторые исследования можно выполнять у ребенка, удобно и спокойно сидящего на коленях матери. Особенности обследования новорожденных или детей с психическими нарушениями и больных, находящихся в состоянии комы, обсуждаются отдельно. При обычном неврологическом обследовании необходимо выяснить и зарегистрировать сведения, о которых упоминается ниже.

Оценка умственного развития и поведения ребенка

Важный аспект поведения ребенка заключается в его способности к контакту с другими детьми, уровне активности (не чрезмерна ли она), способности к концентрации внимания (быстрота его переключения с одного раздражителя на другой без адекватного объяснения) и настроении (подавленность, эйфоричность или лабильность). Большое значение имеет способность и/или готовность его контактировать во время обследования и адекватность его реакций на разнообразие ситуаций.

Речевую функцию подразделяют на экспрессивную (разговор) и рецептивную (понимание). Первую исследуют путем простого наблюдения за беглостью и плавностью речи, словарным запасом и грамматическим построением фразы, а также более точной оценки способности называть предметы и дословно повторять фразы. Правильность восприятия речи определяют по способности выполнять команды. Ребенок в возрасте 1¹/₂ года способен показать часть тела; здоровый ребенок в возрасте 5 лет может выполнять трехэтапные команды. Изолированные нарушения центральных механизмов речи определяют как афазию. Различают несколько ее видов. При экспрессивной афазии (Брока) у больного отсутствует способность говорить или речь его разбросанная, слова он произносит в телеграфном стиле. Понимание звуковых команд не нарушено. При рецептивной афазии (Верникс) нарушается понимание речи. Речь такого больного гладкая, но содержание ее бедное. Он пользуется такими словосочетаниями: «это вещь», для него характерны разглагольствование, использование составных слов (неологизмы). При том и другом типе афазии нарушается способность дословного повторения сказанного. При тотальной афазии, как рецептивной, так и экспрессивной,

изменяется речь. Афазия представляет собой результат повреждения преимущественно височной доли. Ее необходимо дифференцировать от вторичных нарушений речи, обусловленных потерей слуха или дизартрией, дефекты речи при которой связаны с нарушением мышечной артикуляции.

Для определения способности к чтению ребенка просят прочитать отмеченные абзацы. Ее нарушение у здорового как в физическом, так и в интеллектуальном отношении ребенка называют дизлексией.

Неврологическое обследование включает в себя оценку умения писать, рисовать и воспроизводить копии предметов. Например, при рисовании оценивают способность управлять карандашом, воспроизвести легко узнаваемые предметы, сохранив при этом пространственную пропорцию. Так, 4-летний ребенок довольно приблизительно должен нарисовать фигуру, состоящую из четырех частей, 5-летний — фигуру из восьми деталей. Способность рисовать определяют также, показывая ребенку копии геометрических фигур, такие как круг и крест (в возрасте 3 лет), квадрат (в 4 года) и треугольник и ромб (в 5 лет). Нарушение способности выполнять такие сложные действия, как изображение предметов на фоне интактной моторной функции и адекватной способности узнавать предметы, определяют как а п р а к с и ю. Она характерна для больных с поражением теменной доли головного мозга и может проявляться в виде временного отставания у детей раннего школьного возраста с плохой успеваемостью.

При обследовании ребенка необходимо определить «преобладающую» руку. В норме к 3-летнему возрасту четко выявляется использование одной руки в процессах писания, еды и разнообразных действиях. Если не удастся определить «преобладающую» руку у ребенка более старшего возраста, следует думать об отставании умственного развития; у ребенка при этом снижается успеваемость в школе. У детей с «преобладающей» правой рукой доминирует центр речи левого полушария головного мозга, но у детей с более развитой левой рукой невозможно определить доминирующее полушарие, поскольку более чем у 50% из них центр речи располагается в левом полушарии. Память у ребенка тестируют следующим образом: он должен прочитать 4—5 слов и через 5 мин повторить их. Определение способности к счету, сложению и вычитанию позволяет выявить детей с отставанием умственного развития, у которых особенно страдает понимание абстрактных математических концепций. Некоторую помощь зачастую оказывает формализованное психологическое исследование.

Определение двигательной функции

Определение двигательной функции человека невозможно без понимания ее механизма (рис. 20-1). Произвольные движения зависят от интактности рефлекторной цепи, состоящей по крайней

Рис. 20-1. Схематическое изображение основных двигательных проводящих путей.

1 — центральный двигательный нейрон; 2 — периферический двигательный нейрон; 3 — базальный ганглий, от которого эфферентные волокна направляются к таламусу; 4 — таламус, в свою очередь влияющий на двигательную зону коры мозга; 5 — кора; 6 — нисходящие волокна, отходящие от мозжечка и регулирующие функцию двигательного нейрона спинного мозга; 7 — восходящие волокна, направляющиеся от мозжечка через таламус к двигательной зоне коры.



мере из двух двигательных нейронов: центрального (верхнего) и периферического (нижнего). Аксоны центральных двигательных нейронов, клетки которых расположены в двигательной зоне коры, образуют пирамидный путь, проходящий через внутреннюю капсулу и ствол к спинному мозгу. В нижней части продолговатого мозга волокна пирамидного пути перекрещиваются и подходят к клеткам передних рогов спинного мозга. Последние, называемые также периферическими двигательными нейронами, через собственные аксоны и периферические нервы связаны с мышцами. Каждый периферический двигательный нейрон иннервирует группу мышечных волокон, которых насчитывают до нескольких сотен в некоторых мышцах конечностей. Периферический двигательный нейрон и иннервируемую им группу мышечных волокон называют двигательным сегментом. На основной двигательный путь оказывают влияние другие центры, известные под названием экстрапирамидной двигательной системы (см. рис. 20-1). К ней относятся базальные ганглии и мозжечок. Функция экстрапирамидной двигательной системы состоит в осуществлении контроля за повторяющимися двигательными актами и их координацией. Естественно, что при повреждении центрального двигательного нейрона нару-

шаются производные движения при сохранении произвольных и рефлекторных двигательных функций. В большинстве случаев это приводит к повышению произвольной и рефлекторной двигательной активности вследствие утраты центральных тормозных воздействий. При поражении периферического двигательного нейрона нарушаются как произвольные, так и произвольные движения. Кроме того, денервация приводит к атрофии мышц и спонтанной активности мышечных волокон, что проявляется фибриллярными подергиваниями. Фибрилляции в виде червеобразных подергиваний бывают заметны только в мышцах языка. Грубые беспорядочные подергивания вследствие одновременного сокращения целого миотома называют фасцикуляциями. Этот симптом появляется обычно при поражении клеток передних рогов спинного мозга.

Двигательные нарушения при поражении центральных или периферических двигательных нейронов или экстрапирамидной системы довольно легко удается локализовать с помощью простых клинических исследований.

Оценка мышечной силы. Мышечную силу у маленьких детей определяют в непринужденной обстановке. Способность подняться из положения лежа на спине свидетельствует об адекватном тоне мышц спины, бедер и проксимальной части голени. При хождении на пальцах и пятках проверяют соответственно состояние икроножной и камбаловидной и передней большеберцовой мышц. Поднимая ребенка за подмышки и удерживая его в этом положении, определяют тонус мышц плечевого пояса. Тонус межреберных мышц оценивают, наблюдая за спонтанным дыханием ребенка или по его способности задуть свечу. У более старших детей исследуют каждую группу мышц в отдельности, оценивая их тонус по шкале:

- 0 = отсутствие движений
- 1 = ограничение пассивных движений
- 2 = пассивные движения в полном объеме
- 3 = пассивные движения с преодолением слабого сопротивления
- 4 = пассивные движения с преодолением умеренного сопротивления
- 5 = мышечная сила в пределах нормы

Мышечная слабость развивается при поражении как центрального, так и периферического двигательного нейрона, но не при экстрапирамидных процессах. Слабость, развивающаяся при поражении центральных двигательных нейронов, более выражена в разгибателях рук и сгибателях ног; поражение периферических нервов приводит к развитию дистального паралича; при мышечных заболеваниях в процесс вовлекаются преимущественно проксимальные мышцы.

Оценка мышечной массы. Атрофия мышц наиболее выражена при поражении периферического двигательного нейрона передних рогов спинного мозга и менее заметна при заболеваниях центрального двигательного нейрона. При атрофии всегда следует выявлять

фасцикуляции, свидетельствующие о поражении клеток передних рогов спинного мозга. При патологии как центральных, так и периферических двигательных нейронов нарушается развитие соответствующей конечности. Усиление активности мышц приводит к резкому увеличению их массы, или мышечной гипертрофии. В отличие от физиологической гипертрофии, например у спортсменов, при заболеваниях, сопровождающихся миотонией, и адреногенитальным синдроме гипертрофия мышц представляет собой патологию. Псевдогипертрофия отражает увеличение массы мышц при их слабости. Это происходит в результате замещения мышечных волокон жировой тканью, например, при мышечной дистрофии или растяжении мышц за счет скопления в них таких патологических веществ, как гликоген, при гликогенозе II типа (болезнь Помпе).

Оценка мышечного тонуса. Тонус определяют по сопротивлению пассивным движениям конечности. Он варьирует от атонии и гипотонии до выраженной ригидности. Снижение тонуса происходит при поражении периферического двигательного нейрона и некоторых экстрапирамидных процессах, особенно в области мозжечка. При ригидности отмечается значительное сопротивление пассивным движениям в суставе; она сопровождается поражением базального ганглия. Ее необходимо отличать от спастичности, или повышенного сопротивления при быстрых пассивных движениях (симптом складного ножа). Спастичность мышц относится к характерным признакам центрального паралича.

Исследование тонкой координации движений. Координация движений нарушается при поражении центрального двигательного нейрона и мозжечковой системы. Координацию оценивают при обычном наблюдении за ребенком, во время его игры, одевания или занятий с карандашом. Более точно ее оценивают при выполнении пробы, заключающейся в быстрой замене супинации рук на пронацию. Нерегулярность этих движений или их замедленность свидетельствует о мозжечковых нарушениях. Однако следует более тщательно интерпретировать эту пробу, поскольку адекватно выполнять ее могут лица, достигшие возраста 15 лет. Для мозжечковых расстройств характерна также некоординированная походка, или атаксия. Чаще всего при ходьбе больного «кидает» в сторону пораженной гемисферы мозжечка. При диффузном процессе в мозжечке или только в его черве ребенок пошатывается в ту и другую сторону. Легкую степень атаксии можно выявить, попросив ребенка пройти по прямой линии, наступая с пятки на пальцы, или попрыгать на одной ноге.

Непроизвольные движения. Этот вид движений появляется главным образом при поражении базального ганглия или мозжечка. Они отсутствуют при полной релаксации, особенно во время сна, и возникают при попытках сохранить то или иное положение или произвести какое-либо тонкое действие. Тремор представляет

собой быстрые, регулярно повторяющиеся, произвольные движения обычно дистальных отделов конечностей. Незначительный тремор вытянутых рук наблюдают при возбуждении и тиреотоксикозе. Сходный, несколько более грубый, тремор встречается в виде доброкачественного наследуемого признака. Тремор более проксимальных отделов вытянутых рук и запястья («крылатый» тремор) наблюдается при болезни Вильсона. Тремор, усиливающийся при выполнении целенаправленных движений, носит название интенционного и служит признаком поражения мозжечка. У маленького ребенка тремор можно наблюдать в тот момент, когда он тянется за игрушкой, у ребенка старшего возраста — при его попытке коснуться указательным пальцем каждой руки кончика носа (пальценосовая проба).

При поражении базального ганглия отмечают три характерных нарушения движений: хорею, атетоз и дистонию.

Для хореи типичны беспорядочные порывистые и судорожные движения, часто в мышцах проксимальных частей тела, языка, лица, шеи и плечевого пояса. Они могут быть довольно выраженными, в результате чего ребенок разбрасывает руки или роняет находящийся в руках предмет. Походка становится неправильной, шатающейся; при выраженной хорее больной не может ходить самостоятельно. Легкую форму ее следует отличать от тика, для которого характерны стереотипные, внезапно появляющиеся движения одной и той же группы мышц. Больной в течение короткого времени может самостоятельно купировать его.

Атетоз представляет собой произвольные медленные червеобразные движения, часто более выраженные в дистальных отделах конечностей, которые ротируются то внутрь, то наружу или сгибаются и разгибаются.

Дистония проявляется тенденцией к переразгибанию в суставах, особенно при попытках больного ходить. В типичных случаях наблюдаются сгибание стоп, разгибание и пронация рук, прогибание спины и разгибание и ротация шеи.

Все аномальные экстрапирамидные движения усиливаются при эмоциональном стрессе и прекращаются во сне. При недостаточно точной их интерпретации может сложиться ложное впечатление о психическом заболевании.

Исследование рефлексов. Сухожильные рефлексy определяют по растяжению сухожилий при быстром ударе молоточка. Они позволяют получить представление об интактности рефлекторной дуги, в которую входят чувствительные нервные окончания, расположенные в сухожилиях, чувствительные нервные волокна, спинной мозг, двигательный нейрон и мышцы. Сухожильные рефлексy снижаются или отсутствуют при поражении периферических нервов или мышц или при заболеваниях с вовлечением в процесс спинного мозга или ствола мозга на уровне рефлекторной

дуги. Целостность специфических сегментов спинного мозга определяют следующим образом:

рефлекс	уровень сегмента
подергивание подбородка	мост
сокращение двуглавой мышцы плеча	C _{v-vj}
сокращение супинатора	C _{v-vj}
сокращение трехглавой мышцы плеча	C _{vi, vii-viii}
разгибание в коленном суставе	L _{ii-iv}
сгибание ноги в голеностопном суставе	S _{i-ii}

У нервного или возбужденного больного из-за недостаточного расслабления продемонстрировать сухожильные рефлексы бывает довольно трудно. Необходимого расслабления можно добиться, отвлекая внимание больного, например, крепко сжав его руку. Повышение рефлексов, особенно в сочетании с клонусом, служит признаком поражения центрального двигательного нейрона.

Некоторые поверхностные рефлексы вызываются штриховым раздражением кожи. Подошвенный рефлекс (сгибание пальцев) получают в ответ на энергичное раздражение штриховыми движениями по наружному краю подошвенной поверхности стопы в направлении от пятки к пальцам. Патологическая реакция, или положительный симптом Бабинского, заключается в разгибании большого пальца, нередко с разведением остальных. У детей в возрасте старше 2 лет он служит признаком поражения пирамидного пути. Брюшные рефлексы проявляются сокращением мышц передней брюшной стенки в ответ на раздражение ее кожи штриховыми движениями. Отсутствие рефлексов свидетельствует о поражении либо соответствующего сегмента спинного мозга (T_x-L_i), либо центрального генеза. Кремастерный рефлекс проявляется подтягиванием яичка в ответ на штриховое раздражение кожи внутренней поверхности бедра. Его отсутствие указывает на повреждение сегментов L_{i-ii}. Анальный рефлекс, вызываемый штриховым раздражением кожи вокруг заднего прохода, свидетельствует о состоянии нижних крестцовых сегментов спинного мозга.

В табл. 20-1 суммированы клинические признаки разных форм нейромышечных заболеваний.

Таблица 20-1. Заболевания нейромышечной системы

Показатель	Уровень повреждения					
	центральный двигательный нейрон	базальный ганглий	мозжечок	клетки передних рогов	периферические нервы	мышцы
Сила мышц	Снижена	В пределах нормы	В пределах нормы	Снижена	Снижена	Снижена

Показатель	Уровень повреждения					
	центральный двигательный нейрон	базальный ганглий	мозжечок	клетки передних рогов	периферические нервы	мышцы
Мышечный тонус	Спастичность (как правило)	Гипотония или ригидность	Гипотония	Гипотония	Гипотония	В пределах нормы или гипотония
Координация движений	Снижена	Снижена	Снижена	В пределах нормы	В пределах нормы	В пределах нормы
Непроизвольные движения	Отсутствуют	Хорея, атетоз или дистония	Интенционный тремор	Фасцикуляции	Отсутствуют	Отсутствуют
Сухожильные рефлексy	Повышены	В пределах нормы	Снижены	Отсутствуют или снижены	Отсутствуют или снижены	Снижены
Симптом Бабинского	Определяется	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Нарушения чувствительности	Определяются (как правило)	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Определяются	Отсутствуют

Определение чувствительности

Исследование чувствительности у детей ограничено. Реакцию на боль определяют, наблюдая за тем, как ребенок отдергивает руку при уколе, или за эмоциональным состоянием его. Эта проба свидетельствует о состоянии периферических болевых волокон и болевых проводящих путей до уровня таламуса. При оценке односторонних нарушений чувствительности необходимо помнить о том, что почти у средней линии чувствительные волокна перекрещиваются. Нарушения чувствительности строго по средней линии обусловлены скорее истерией или симуляцией, чем неврологическим заболеванием. Функцию проводящих путей задних столбов спинного мозга исследуют, попросив ребенка определить направление пассивного движения в суставе (позиционное чувство) и по реакции на вибрацию камертона, помещенного, например, на латеральную лодыжку. Интактность сенсорной зоны коры определяют с помощью некоторых диагностических проб.

К ним относится способность распознавать вложенные в руку больного предметы (стереогнозия), изображения, наносимые на кожу (графостезия), различать два одновременно наносимых на кожу раздражения (двухточечная дискриминация) и раздражения, нанесенные в двух противоположных областях тела.

Черепные нервы и их центральные связи

Черепные нервы иннервируют глазные, лицевые и глотательные мышцы. Кроме того, в их состав входят соматосенсорные волокна, идущие от лицевых нервов и сенсорных органов. При исследовании мышц, иннервируемых черепными нервами, используют те же принципы, что и при исследовании двигательной функции конечностей. Причиной двигательных нарушений мышц, иннервируемых черепными нервами, как и мышц, иннервируемых спинномозговыми нервами, могут быть поражение периферического или центрального двигательного нейрона или экстрапирамидные процессы.

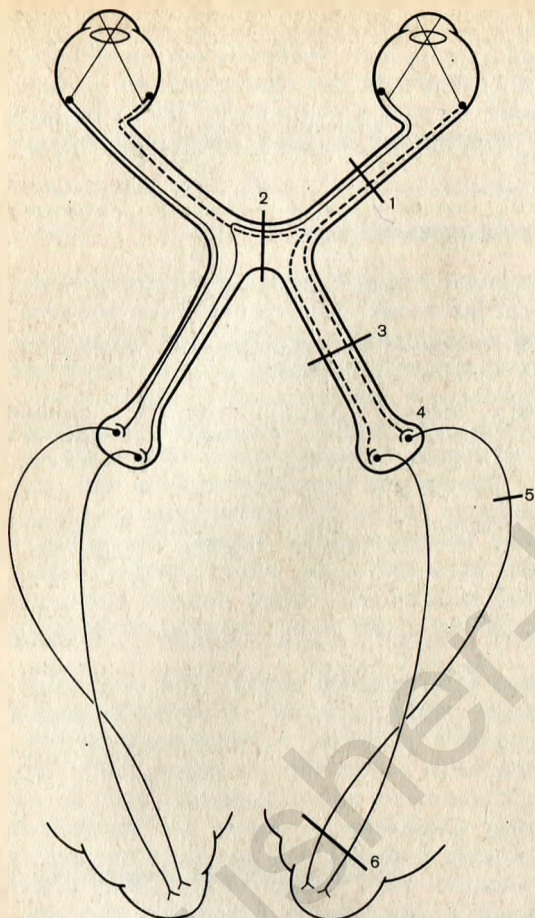
I пара черепных нервов (обонятельный нерв). Способность различать запахи, например мяты или кофе, определяют для каждого носового хода в отдельности. Наиболее частой причиной anosmia и служит скорее хронический ринит, нежели неврологические заболевания.

II пара черепных нервов (зрительный нерв). При неврологических заболеваниях у детей часто нарушается острота зрения. Грубо оценить ее у маленького ребенка, начинающего ходить, можно по его реакции на предметы небольших размеров, например, на хлебные крошки. При обследовании дошкольников с этой целью можно использовать таблицу Снеллена. В норме для маленьких детей характерна близорукость; к возрасту 6 лет острота зрения составляет 20/20. Грубо оценить поля зрения можно лишь после того, как у ребенка разовьются способность адекватно фиксировать взгляд и визуальное слежение. Исследуемый предмет, например молоточек для определения рефлексов или красный кубик, постепенно вводят в поле зрения ребенка. Он фиксирует взгляд на предмете, как только его видит. У детей старшего возраста поле зрения исследуют методом противопоставления (периметрия): обследуемый закрывает один глаз, а другой фиксирует на кончике носа сидящего напротив исследователя. Последний постепенно вводит один палец или любой другой предмет в поле зрения ребенка, который сообщает о нем, как только его увидит. Точную периметрию можно произвести лишь у ребенка школьного возраста. Зрительные пути, идущие от разных участков сетчатки, схематически представлены на рис. 20-2.

Гомонимная гемианопсия, при которой выпадают височное поле зрения одного глаза и носовое поле противоположного, наблюдается при поражении зрительных волокон или зри-

Рис. 20-2. Схематическое изображение зрительных путей.

1 — зрительный нерв, при поражении которого в этом участке наступает односторонняя слепота; 2 — перекрест зрительного нерва, при повреждении которого развивается двусторонняя гемианопсия, поскольку происходит разрыв волокон, направляющихся к назальной половине обеих сетчатых оболочек; 3 — зрительный путь, при повреждении которого развивается односторонняя гемианопсия в результате разрыва темпоральных волокон на ипсилатеральной стороне и назальных — на контралатеральной; 4 — латеральное колленчатое тело; 5 — разветвление зрительного нерва (некоторые волокна нередко повреждаются); ветви, иннервирующие нижнюю часть сетчатки, проходят в белом веществе под теменной зоной коры, чем и объясняется частая гомонимная анопсия верхнего квадранта при поражении теменной доли; 6 — зрительная область коры, повреждение которой сопровождается частичной или полной гомонимной гемианопсией.



тельного участка коры. Дефект полей зрения центрального генеза локализуется на стороне, противоположной очагу поражения. Гомонимная гемианопсия верхнего квадранта свидетельствует о поражении белого вещества височной доли мозга, через которую от нижней части сетчатки к зрительной зоне коры проходят волокна зрительного пути.

Битемпоральная гемианопсия указывает на поражение в области хиазмы и часто наблюдается у детей с краниофарингиомой.

Исследование глазного дна всегда является частью неврологического обследования. Бледный сосок зрительного нерва с небольшим числом капилляров в области диска служит признаком атрофии зрительного нерва. При застойном соске центр его гиперемирован, нарушен отток из камер глаза с выстоянием соска в стекловидное тело. Вены сетчатки расширены, не пульсируют. В соске и в

окружающих тканях определяются кровоизлияния. Отек бывает трудно отличить от воспаления зрительного нерва, или папиллита, однако при застойном соске острота зрения снижается медленно, а при папиллите — быстро.

III пара черепных нервов. В состав этой пары входят волокна, направляющиеся к мышце, суживающей зрачок, а также иннервирующие все наружные мышцы глаза, за исключением латеральной прямой и верхней косой. Разная величина зрачков в покое может быть обусловлена односторонней потерей зрения, процессом в среднем мозге, односторонним поражением III пары черепных или шейных симпатических нервов (см. синдром Горнера). Следует сказать, что незначительно выраженная, но заметная анизокория нередко встречается и у здоровых в неврологическом отношении детей. При односторонней слепоте на той же стороне расширяется зрачок и снижается или отсутствует его реакция на свет, однако реакция на свет контралатерального глаза при раздражении поврежденного сохранена (консенсуальный рефлекс). При параличе III пары черепных нервов, помимо расширения зрачка, отмечаются девиация глазного яблока вниз и кнаружи, что обусловлено функцией двух сохранившихся мышц (верхняя косая и наружная прямая), и птоз в результате паралича мышцы, поднимающей веко.

IV пара черепных нервов. Эта пара иннервирует только верхнюю косую мышцу глаза. При редко встречающемся изолированном ее поражении становится невозможным движение вниз глазного яблока, находящегося в положении аддукции (сходящееся косоглазие).

VI пара черепных нервов. При поражении этой пары нарушается способность движения глазного яблока кнаружи. Его необходимо дифференцировать от сходящегося косоглазия, при котором движения каждого глазного яблока по отдельности не ограничены; патология выявляется лишь при наблюдении одновременно за тем и другим глазом. При необходимости на здоровый глаз накладывают повязку до восстановления способности отводить косящий глаз.

Нарушения движений глазного яблока при поражении надъядерной зоны. Подвижность глазного яблока нередко нарушается при патологических процессах в области ствола мозга вследствие разрыва волокон, соединяющих ядра глазодвигательных нервов. При межъядерной офтальмоплегии у больного нарушается движение того и другого глазного яблока внутрь, что связано с движением глазных яблок при сохранении аддукции во время конвергенции. При косой девиации и при фиксированном в любом направлении взгляде один глаз всегда расположен выше другого. При поражении верхней части ствола мозга в области четверохолмия характерен паралич взора вверх. Сочетанный паралич взора в сторону может наступить при патологии в области моста на той же стороне, но чаще — при поражении коры с

вовлечением в процесс центров зора в лобной или затылочной области протиположной стороны. При поражении коры нарушаются только произвольные движения глазных яблок на фоне неизмененного рефлекторного движения глаз в сторону слухового раздражителя.

Процесс в мозжечке и проводящих вестибулярных путях сопровождается ритмическими подергиваниями глазных яблок, так называемым нистагмом. Различают медленный и быстрый компоненты нистагма. Более выраженный нистагм при взгляде в сторону характерен для заболеваний мозжечка или нарушения его связей со стволом: медленный компонент всегда происходит при движении глазного яблока к средней линии. Этот вид нистагма наблюдается при отравлении некоторыми медикаментами, например фенитоином и барбитуратами. Он может появляться при анатомическом повреждении мозжечка и ствола мозга, а также при опухолях мозжечка. Крупноамплитудный нистагм наблюдается при девиации глазного яблока в сторону опухоли.

Нистагм, обусловленный поражением мозжечка или ствола мозга, необходимо дифференцировать от нистагма, вызванного вестибулярными нарушениями, и от врожденного нистагма. Следует иметь в виду, что вестибулярный нистагм часто изменяется по мере изменения положения головы; в нем чаще преобладает вращательный компонент; он наиболее выражен в покое, когда больной не фиксирует взгляд на каком-нибудь предмете, и сопровождается головокружением и тошнотой. Он развивается остро, чаще после травмы или воспаления лабиринта (лабиринтит). Врожденный нистагм отличается маятникообразными движениями в покое и хаотическими подергиваниями при отведении глазных яблок в стороны. Он сочетается обычно с понижением остроты зрения и недоразвитием зрительной фиксации.

V пара черепных нервов. Тройничный нерв служит проводником болевой и тактильной чувствительности с кожи лица, за исключением небольшого участка в области угла нижней челюсти. Состояние его верхней ветви (глазничная) определяют по роговичному рефлексу. В состав этого нерва входят и двигательные волокна, иннервирующие жевательную мускулатуру. При одностороннем его параличе челюсть смещается в сторону поражения. Состояние ветвей, иннервирующих жевательную мускулатуру, определяют по подергиванию челюсти или его отсутствию. Резкое подергивание, или клонус, челюсти свидетельствует о двустороннем поражении центрального двигательного нейрона.

VII пара черепных нервов. Повреждение лицевого нерва у детей часто бывает врожденным или представляет собой результат родовой травмы, воспаления (паралич Белла) или опухоли. Он иннервирует все мимические мышцы лица, за исключением мышцы, поднимающей веко. Слабое поражение лицевого нерва

становится очевидным, если попросить ребенка оскалить зубы; у ребенка младшего возраста его можно обнаружить, наблюдая за движениями мышц лица во время плача. Глазная щель при зажмуренных глазах больше на стороне поражения. Помимо двигательных волокон, лицевой нерв содержит парасимпатические секреторные волокна, направляющиеся к слезным и слюнным железам, и чувствительные волокна, по которым проходят вкусовые раздражения с передних $2/3$ языка. Слезно- и слюноотделение и вкусовые ощущения изменяются только при поражении проксимальной его порции на участке прохождения через лицевой канал височной кости. Вкусовые ощущения определяют при нанесении с помощью хлопкового аппликатора на кончик языка соли или сахара: о том или ином вкусовом ощущении больной сообщает кивком головы. Периферический тип поражения лицевого нерва необходимо дифференцировать от центрального (кортикобульбарный) типа. В последнем случае нередко наблюдается гемиплегия на стороне поражения, а паралич лицевых мышц ограничивается лишь нижней половиной лица, и у больного сохраняется способность наморщивать лоб. При этом часто появляется слабость мышц рук и ног на той же стороне.

VIII пара черепных нервов. Эта пара состоит из слухового и вестибулярного отделов. Остроту слуха у маленького ребенка грубо определяют, наблюдая за его реакцией на шум, создаваемый трением пальца о палец или при свертывании листа бумаги, у старших детей — по их способности улавливать шепотную речь. При любом подозрении на нарушение слуха или речи следует произвести аудиометрию, поскольку частичную глухоту при клиническом исследовании можно не заметить. Вестибулярные нарушения у детей встречаются редко, но о них следует подумать, если ребенка беспокоят приступы головокружения, пошатывания и рвоты, особенно на фоне лабиринтного нистагма. Вестибулярные нарушения подтверждаются результатами калориметрической пробы с холодной водой, при которой в норме отмечается отклонение глазных яблок в сторону раздражения. Более простой считают вращательную пробу, заключающуюся во вращении ребенка, удерживаемого в вертикальном положении врачом. Отклонение глазных яблок в сторону вращения указывает на отсутствие вестибулярных нарушений.

IX и X пары черепных нервов. Дисфункция этих нервов приводит к нарушению глотания и фонации. Наблюдаемый при поражении двигательной части блуждающего нерва паралич мягкого неба можно диагностировать при его осмотре и осмотре языка, попросив больного произнести звук «а». Рвотный рефлекс снижен или отсутствует. В ротоглотке скапливается чрезмерное количество слизи, наблюдается обильное слюнотечение. При одностороннем поражении голос становится гнусавым, при двустороннем развиваются афония и стридор.

XI пара черепных нервов (добавочный спинальный). Этот нерв

иннервирует грудиноключично-сосцевидную и трапециевидную мышцы. Его паралич сопровождается нарушением поворота головы в противоположную сторону и приподнятым плечевым поясом на больной стороне.

XII пара черепных нервов (подъязычный). Поражение этого нерва сопровождается параличом или парезом, атрофией или фибриллярными подергиваниями языка. При одностороннем процессе кончик высунутого языка отклоняется в пораженную сторону.

Признаки поражения IX, X и XII пар черепных нервов необходимо дифференцировать от нарушений глотания, фонации и движений языка, обусловленных в ЦНС двусторонним кортикобульбарным процессом. Эти нарушения, известные под названием псевдобульбарного паралича, проявляются затруднением глотания, смазанностью речи и потерей контроля за эмоциональными проявлениями с неуместными приступами смеха и плача. У больных повышается рефлекторная активность всех бульбарных мышц, включая глоточный рефлекс. Этот вид нарушений часто встречается у детей со спастическим церебральным параличом.

Обследование черепа

Неврологическое обследование включает в себя определение симметричности черепа, его формы и размера. Неправильная форма, особенно в сочетании с пальпируемыми острыми костными выступами, позволяет предположить краниосиностоз. При аускультации черепа и надглазничной области у детей примерно в возрасте до 6 лет в норме выявляют черепные шумы. У детей старшего возраста они свидетельствуют о патологии сосудов или повышении внутричерепного давления. Звук треснутого горшка при перкуссии черепа бывает при расхождении его костей вследствие повышенного давления в нем (симптом Маковена).

Вегетативная нервная система

Клинические пробы, результаты которых позволяют судить об интактности вегетативной нервной системы, весьма малочисленны. К ним относятся измерения артериального давления и температуры тела, включая их колебания в течение дня. Отсутствие потоотделения определяют, смазывая кожные покровы йодом и нанося на них тонкий слой крахмала, который не окрашивается в темно-синий цвет в ангидротических очагах. Функцию парасимпатической нервной системы исследуют с помощью мехолиловой пробы: после инстиляции в один конъюнктивальный мешок 2% раствора метахолина (мехолил) у больных с дисфункцией парасимпатической нервной системы (например, с семейной дизавтономией) сужается зрачок. Нарушение парасимпатической иннервации мочевого пузыря приводит к неполному его опорожнению и задержке мочи. Помощь в диагностике при частичных нарушениях оказывает цистометрография.

НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Функция нервной системы человека к моменту рождения ограничивается в основном подкорковым уровнем (ствол мозга и спинной мозг). Функцию коры при этом в полной мере определить невозможно, поэтому даже обширные дефекты в мозге могут остаться незамеченными. Чрезвычайную осторожность следует соблюдать при прогнозировании интеллектуального развития на основании данных неврологического обследования новорожденных. Косвенные признаки обширных дефектов мозга можно получить при измерении окружности головы. Уменьшение ее среднего размера по отношению к возрасту более чем на 3 стандартных отклонения свидетельствует о нарушении развития мозга, которое обычно бывает стойким. Большие врожденные дефекты иногда диагностируют с помощью трансиллюминации черепа при использовании яркой лампы-вспышки, снабженной мягкой резиновой манжетой, или специально выпускаемого в США трансиллюминатора. Это исследование проводят в темном помещении. При гидранэнцефалии отблески луча света, направленного на затылочную область, видны через глазницы. Менее выражено свечение при скоплении жидкости в субдуральном пространстве и гидроцефалии. Локализационное увеличение прозрачности, обычно одностороннее, характерно для порэнцефалии. Внутричерепное давление у ребенка первого года жизни можно оценить при пальпации переднего родничка. В норме он мягкий и слегка западает у ребенка в положении сидя и становится напряженным и выбухает при повышении внутричерепного давления; при дегидратации или деструктивных процессах, приводящих к снижению давления внутри черепа, родничок западает. Длительное повышение внутричерепного давления проявляется увеличением размера головы.

Рефлексы. Многие рефлексы у новорожденных и детей первых нескольких месяцев жизни медируются стволом мозга и спинным мозгом. Эти реакции стереотипны; в норме они выявляются всегда, но после сна или недавнего кормления ребенка могут быть менее живыми. Отсутствие рефлекторных реакций указывает на распространенное подавление двигательных функций центрального или периферического характера: асимметричная реакция позволяет предположить об очаговых двигательных нарушениях центрального либо периферического генеза. По мере роста ребенка вместо исчезающих в определенном порядке неонатальных рефлексов у него появляются произвольные двигательные функции. Длительно эти рефлексы сохраняются у детей с отставанием общего развития или двигательными нарушениями центрального характера: возраст появления и исчезновения рефлексов представлен в табл. 20-2.

Рефлекс Моро (рис. 20-3) вызывают, укладывая ребенка на спину и поддерживая рукой его голову. После того как обследующий убирает руку из-под головы, она падает на 10—15°.

Таблица 20-2. Рефлексы у новорожденных

Рефлекс	Возраст	
	появление рефлекса	с которого рефлекс в норме не определяется
Моро	С момента рождения	3 мес
Шаговый (опорный для стоп)	То же	6 нед
Положения	» »	6 нед
Тонический шейный	2 мес	6 мес
Шейный выпрямления	4—6 мес	24 мес
Ландау	3 мес	24 мес
Паращютная реакция	9 мес	Стойкий
Сосательный и поисковый	С момента рождения	4 мес в состоянии бодрствования, 7 мес в состоянии сна
Ладонный хватательный	То же	6 мес
Подошвенный хватательный	» »	10 мес
Аддукторное расширение зоны коленного рефлекса	» »	7 мес

Рефлекс заключается в разгибании туловища, разгибании и отведении рук с последующим их сгибанием и приведением на фоне меньшего участия в этом процессе ног. Шаговый рефлекс заключается в попытке двигаться вперед поддерживаемого в вертикальном положении и в состоянии наклона ребенка, подошвенными поверхностями стоп касающегося пола. Рефлекс положения вызывают, удерживая ребенка в вертикальном положении, дорсальной поверхностью стопы касающегося нижней поверхности столешницы. При этом нога сгибается, а затем разгибается.

У маленьких детей можно легко вызвать несколько постуральных рефлексов. Тонический шейный рефлекс (рис. 20-4) появляется при быстром повороте головы лежащего на спине ребенка в сторону. Он заключается в разгибании руки и ноги на стороне, в которую обращено лицо, и их сгибании на противоположной стороне (поза фехтовальщика). Тонические шейные рефлексы в норме доминируют у детей в возрасте 2—4 мес. Сохранение их у ребенка в возрасте старше 6—9 мес встречается при двигательных нарушениях центрального генеза, особенно при центральном спастическом параличе. Шейный рефлекс выпрямления заключается в ротации туловища лежащего на спине ребенка в направлении поворота головы. Он отсутствует или снижен при спастичности. Рефлекс Ландау наблюдают у лежащего вниз лицом новорожденного, которого врач удерживает на ладони за живот. В норме он заключается и вытягивании шеи, туловища и бедер. Его туловище и бедра сгибаются, если врач приводит голову к туловищу. Паращютный реф-

Рис. 20-3. Поза новорожденного с рефлексом Моро.

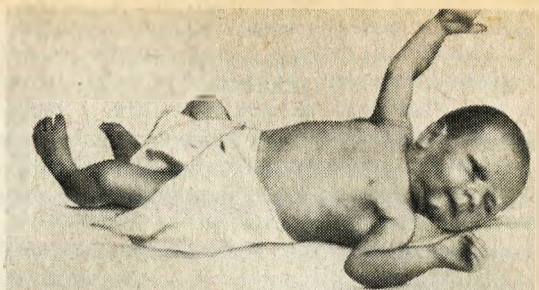
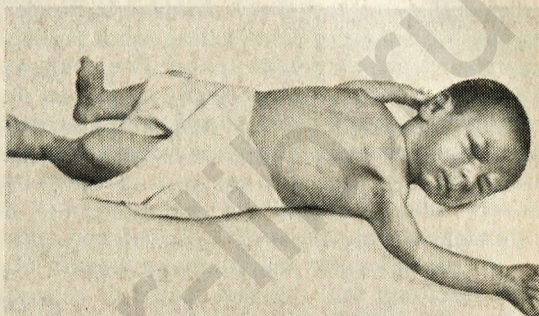


Рис. 20-4. Поза новорожденного со спонтанным тоническим шейным рефлексом.



лекс заключается в разгибании рук, кисти и пальцев у младенца, находящегося лицом вниз, которого быстро опускают с небольшой высоты на мягкую поверхность.

Сосательный рефлекс появляется при легком постукивании ребенка по губам, поисковый, заключающийся в повороте головы в сторону раздражения, — при постукивании по щеке, хватательный — при легком надавливании на ладонную или подошвенную поверхность. Сухожильные рефлексы в норме всегда выявляются у новорожденного, особенно легко коленный. Чрезвычайно «живые» сухожильные рефлексы бывают и в норме, а рефлекторная зона с области коленного сустава может распространяться на приводящие мышцы с непостоянным клонусом стопы. Спонтанный клонус рук и ног наблюдается у детей с мозговыми нарушениями. Отсутствие сухожильных рефлексов служит признаком болезни Верднига — Гоффманна. Симптом Бабинского у маленьких детей не представляет диагностической ценности, поскольку как сгибание, так и разгибание пальцев у них происходит и в норме.

Оценка двигательных функций. С целью оценить двигательные функции необходимо наблюдать за спонтанной активностью ребенка, симметричностью его движений. Постоянное размахивание руками со сжатыми в кулак II—V пальцами и приведенным

I пальцем может быть признаком двигательных нарушений центрального характера. Сохраняющийся опистотонус указывает на выраженную спастичность; он редко встречается при менингите у новорожденных, за исключением терминальной стадии, но, как правило, сопровождает тяжелые формы ядерной желтухи и некоторые другие состояния, включая врожденный токсоплазмоз, болезни кленового сиропа и отравления, например фенотиазинами и стрихнином. Признаком спастичности служит ножицеобразное положение ног в результате гипертонуса приводящих мышц бедра. Мышечный тонус снижается при диффузном поражении мозга и периферических нервно-мышечных болезнях. Ребенок с мышечной гипотонией обычно принимает положение лягушки с отведенными в плечевом поясе руками. При переводе его из положения на спине в положение сидя движение его головы запаздывает, а мышцы плечевого пояса не сокращаются (отсутствие традиционной реакции). Быстрый тремор (дрожание) конечностей у новорожденного сопровождается такими метаболическими нарушениями, как гипогликемия или гипокальциемия, но может наступить и без видимой причины. Его следует отличать от медленных и часто очаговых перемежающихся клонических подергиваний, служащих признаком повышенной судорожной активности.

В диагностике заболевания может помочь плач ребенка. Его высокий тон свидетельствует о повышении внутричерепного давления, хриплый голос — о кретинизме, слабый — о болезни Верднига — Гоффмана, «мяукающие» звуки (болезнь кошачьего крика) — об аномалии хромосомы группы В.

Исследование черепных нервов. О том, что новорожденный не страдает отсутствием зрения, свидетельствует его реакция на яркий свет: он сразу закрывает глаза. У здорового доношенного ребенка обычно определяется реакция визуального слежения. Она относится к признакам кортикальной функции в ближайшем неонатальном периоде. Адекватным раздражителем служит движущийся на расстоянии 22—30 см от глаз источник света или лицо врача. У маленьких детей эта реакция непостоянна и неустойчива. Движения глазных яблок обычно содружественны, но их периодически неравномерное движение бывает и в норме. Полный объем их движений в сторону определяют при повороте головы ребенка, сопровождающемся отклонением его глаз в противоположную движению головы сторону. Зрачки у новорожденных должны быть примерно одинаковыми и реагировать на свет. Роговичные рефлексы живые. Глазное дно легче исследовать, поместив новорожденного в темную комнату с соской во рту. Сосок зрительного нерва в норме выглядит бледным из-за недостаточно развитых мелких капилляров. Преретинальные кровоизлияния встречаются у 10% здоровых новорожденных. Хориоретинит нередко служит признаком врожденного токсоплазмоза, цитомегалии, генерализованного опоясывающего лишая и врожденного сифилиса. При остром

хориоретините сосок зрительного нерва выглядит как серая расплывчатая масса с пигментированными краями. Через несколько недель центр его становится белым, что придает ему вид пробитого отверстия.

Остроту слуха можно определить лишь приблизительно. Здоровый ребенок при внезапно наступившем громком шуме замирает. Его реакция на менее громкие звуковые раздражения выражается в изменении спонтанной двигательной активности. Подвижность лицевых мышц легко оценить во время плача ребенка. У новорожденных выражены сосательный рефлекс и координированные глотательные движения. Обязательно следует осмотреть язык. Его атрофию и фибриллярные подергивания наблюдают при болезни Верднига — Гоффмана. Если он увеличен в размерах и не помещается в полости рта, следует думать о кретинизме, гликогенном перерождении мышц и синдроме Беквита. Выступающий изо рта язык у детей с трисомией 21 обусловлен скорее всего небольшим размером ротоглотки, нежели размером самого языка.

Оценка динамики развития должна стать частью неврологического обследования детей первых месяцев жизни.

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ПСИХИКИ

Нарушения психики у детей старшего возраста и подростков могут имитировать симптомы и признаки неврологических заболеваний. Проблему для дифференциальной диагностики представляет истерия. Большую помощь в ее диагностике оказывают данные анамнеза, поскольку они свидетельствуют о большом разнообразии симптомов. Некоторые из них довольно характерны, включая ощущение сдавления или кома в горле (истерический комок) и рецидивирующие боли в животе, не сопровождающиеся какими-либо физикальными признаками. Больной предъявляет жалобы и рассказывает о симптомах в сухой бессвязной манере, в эмоциональном состоянии, которое называют прекрасным безразличием. Из проявлений, которые легко принять за неврологические нарушения, следует отметить истерическую слепоту, спазм конвергенции, нарушение походки, паралич, потерю чувствительности, припадки, задержку мочи.

Истерическую слепоту легко отличить от истинной по отсутствию изменений в глазном дне, сохранению реакции зрачков на свет и оптико-кинетическому нистагму. Затруднения нередко появляются при дифференциальной диагностике слепоты коркового происхождения и транзиторной потери зрения после черепно-мозговой травмы или ангиографии сосудов мозга. Нарушения полей зрения при истерии носят концентрический характер и проявляются их сужением, причем двусторонним. Характерно, что абсолютный размер полей зрения на экране остается одинаковым

независимо от расстояния до него. Этот тип «тоннельного зрения» обладает большой диагностической ценностью, поскольку его нельзя объяснить каким-либо органическим процессом.

Спазм конвергенции наступает внезапно, обычно при стрессовых ситуациях, например, во время экзаменов в школе. Ребенок жалуется на появление тумана перед глазами и двоения в них изображений, а при его обследовании обнаруживают несимметричность установки глазных яблок в приведенном положении. Психотерапия и внушение обычно приводят к быстрому улучшению состояния.

Нарушения походки при истерии проявляются обычно в виде астазии — абазии, т. е. ребенок не может стоять или ходить, хотя у него и не выявляются какие бы то ни было неврологические нарушения при обследовании его в положении лежа. Походка ребенка при этом причудлива, его резко бросает из стороны в сторону, в связи с чем он балансирует, пытаясь не упасть. Походку при истерии следует отличать от походки при мозжечковой атаксии, при которой больной ходит на широко расставленных ногах и для поддержания равновесия ему требуются большие усилия.

Истерический паралич отличается от истинного неизменными мышечным тонусом, сухожильными рефлексам и отрицательным симптомом Бабинского. Большое диагностическое значение при одностороннем параличе с вовлечением ноги имеет симптом Гурера. Врач помещает руку под пяточный выступ парализованной ноги и просит больного поднять здоровую ногу, преодолевая сопротивление. Форсированный подъем здоровой ноги сопровождается надавливанием на руку врача «парализованной» ногой, чего не наблюдают при истинном параличе.

Односторонняя потеря чувствительности при истерии отличается тем, что ее граница проходит строго по средней линии, тогда как при органическом поражении вследствие частичного переплетения чувствительных волокон по средней линии она примерно на 2,5 см сдвигается на здоровую сторону. Анестезия по типу перчаток и чулок типична для истерии. Ее необходимо дифференцировать от сенсорной нейропатии, при которой переход от здорового участка к поврежденному более постепенный. Полезно проводить повторное определение чувствительности, каждый раз начиная определять ее в новой точке. При истерии граница ее потери смещается. Иногда ребенок, если закроет глаза, не может определить касание. Анестезия может ощущаться то справа, то слева при изменении положения больного со спины на живот. При односторонней анестезии применяют прием, называемый японской иллюзией. Больного просят скрестить руки, сопоставить ладони и сцепить пальцы. Затем больной ротирует руки внутрь, а ноги выпрямляет. При этой манипуляции ему очень трудно отличить пальцы правой руки от пальцев левой.

Истерические припадки иногда трудно отличить от эпилепти-

ческих, если исследование проводит недостаточно квалифицированный специалист. Первые отличаются экзальтированностью, сопровождаются ритмическими подергиваниями и выгибанием туловища. Больной при этом никогда не прикусывает язык, у него не развивается апноэ и не происходит непроизвольного мочеиспускания; глаза всегда крепко зажмурены.

Задержка мочеиспускания при истерии создает определенные трудности для диагноза. Ее необходимо дифференцировать от паралича мочевого пузыря при заболеваниях спинного мозга. На цистометрограмме при истерии изменений не обнаруживают.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Спинномозговая пункция. Тщательно выполненная процедура позволяет получить ценную информацию. Она противопоказана больным с повышенным внутричерепным давлением, обусловленным различными новообразованиями и нарушением свертываемости крови. Нельзя пунктировать через инфицированную кожу. Ребенок во время пункции не должен находиться в состоянии напряжения; местная инфильтрация новокаином показана даже новорожденным. Маленькому ребенку во время пункции можно позволить сосать соску; седативные средства могут потребоваться детям старшего возраста, однако следует избегать использования барбитуратов, поскольку стимуляция или боли приводят к возбуждению ребенка. Пункцию выполняют в положении ребенка на боку, за исключением новорожденных, для которых более предпочтительно положение сидя. Помощник удерживает за шею и спину больного, находящегося в положении наклона. Существенное значение имеет тщательная обработка кожи, но обкладывать место пункции стерильным материалом необязательно. Пункцию нежелательно проводить выше уровня L_{I-III} ; предпочтительнее это делать на уровне L_{III-IV} . Ее производят остроконечной иглой со стилетом. Использование иглы без стилета увеличивает возможность занесения в спинномозговой канал фрагментов кожи, что чревато опасностью развития спинальной эпидермоидной опухоли. Иглу устанавливают строго по средней линии и медленно продвигают в ткани, направляя ее кончик несколько вверх. При спинномозговой пункции у маленького ребенка часто невозможно почувствовать изменения сопротивления пенетрированной твердой мозговой оболочки. В связи с этим приходится удалять стилет до появления капель спинномозговой жидкости. Кровь появляется обычно при слишком глубоком введении иглы.

При измерении давления спинномозговой жидкости необходимо достигнуть релаксации больного. Наиболее точные данные получают при разогнутых ногах и выпрямленной шее. Давление в норме составляет 60—160 мм вод. ст.

Цвет спинномозговой жидкости сравнивают на фоне белого

экрана с дистиллированной водой. Ксантохромия — желтоватый оттенок — у ребенка в постнатальном периоде служит признаком увеличения количества белка или присутствия билирубина. Последний обычно свидетельствует о субарахноидальном кровоизлиянии, но может выявляться и у больного с гипербилирубинемией без вовлечения в процесс ЦНС. Жидкость, в 1 мл которой насчитывается более 100 лейкоцитов, становится мутной. Примесь крови в ней может быть обусловлена травмой или субарахноидальным кровоизлиянием. Для дифференцирования этих состояний полученную жидкость центрифугируют и исследуют ее поверхностный слой. При субарахноидальном кровоизлиянии он остается ксантохромным, а в последующих фракциях жидкости содержится одинаковое количество крови. При травме жидкость после центрифугирования становится прозрачной или отличается слегка желтоватым оттенком, а в последующих ее фракциях количество крови уменьшается.

В спинномозговой жидкости в норме эритроциты отсутствуют, а лейкоцитов насчитывают до 5 в 1 мл, за исключением новорожденных, у которых она содержит в 1 мл до 500 эритроцитов и 15 лейкоцитов, в том числе небольшое количество гранулоцитов. У ребенка старшей возрастной группы превалирование гранулоцитов чаще всего указывает на бактериальную инфекцию, но иногда они встречаются в раннюю стадию остро вирусного менингита. Число лейкоцитов увеличивается при некоторых заболеваниях, сопровождающихся раздражением мозговых оболочек или их воспалением.

Концентрация белка в спинномозговой жидкости у детей составляет 100—300 мг/л, за исключением детей первых недель жизни, у которых в норме она достигает 1000 мг/л. К возрасту 3 мес она становится менее 300 мг/л. Увеличение количества белка обычно происходит в результате нарушения проницаемости менингеальных сосудов, иногда — нарушения циркуляции спинномозговой жидкости со снижением ее реабсорбции. Оно увеличивается при многих неврологических заболеваниях, в том числе при опухолях головного и спинного мозга, его дегенеративных заболеваниях и воспалительных заболеваниях ЦНС и периферических нервов.

Увеличение концентрации глобулинов определяют с помощью метода иммуноэлектрофореза. В норме они составляют примерно 30% от общего количества белка при отношении IgG к альбуминам менее 0,21. Увеличение отношения происходит лишь при некоторых заболеваниях, к которым относятся рассеянный склероз, подострый склерозирующий панэнцефалит, нейросифилис и постинфекционный энцефаломиелит. Измерение титра коревых антител имеет важное диагностическое значение при подозрении на подострый склерозирующий энцефалит.

Концентрация глюкозы в спинномозговой жидкости составляет примерно 50% от ее концентрации в крови. Соотношение концен-

траций глюкозы в спинномозговой жидкости и в крови имеет большее значение, нежели ее абсолютное количество. Низкое соотношение бывает при бактериальных и грибковых менингитах, опухолях мозговых оболочек и иногда при асептическом менингите.

Всегда следует производить посев спинномозговой жидкости на выявление в ней бактерий, а при необходимости на выявление грибов, кислотоустойчивых бактерий и вирусов. При подозрении на менингит ее центрифугируют и исследуют мазки, приготовленные из осадка и окрашенные по методу Грама. Оптимальный метод приготовления спинномозговой жидкости для морфологических исследований состоит в добавлении капли жидкого альбумина к соответствующему количеству спинномозговой жидкости и полученную смесь центрифугируют. Высушенный осадок окрашивают по методу Райта и идентифицируют в нем гистиоциты, опухолевые клетки и интактные лейкоциты.

Субдуральная пункция. Эта манипуляция позволяет исключить у новорожденных скопление крови в субдуральном пространстве. Показанием к ней служат чрезмерное увеличение размеров черепа неясной этиологии, взбухание переднего родничка и положительный результат трансиллюминации черепа. Волосы на голове сбривают и манипуляцию выполняют при тщательном соблюдении правил асептики. Помощник крепко удерживает голову больного. Для пункции используют острую с коротким срезом иглу. Ее вводят в латеральный угол родничка или коронарный шов приблизительно на 2 см от средней линии; продвигают перпендикулярно поверхности черепа на глубину не более $1\frac{1}{2}$ см. При пенетрации твердой мозговой оболочки ощущается изменение сопротивления тканей. Иглу вводят медленно, периодически вынимая стилет для того, чтобы определить попадание в полость, заполненную жидкостью. Если внутричерепное давление не повышено, голову ребенка желательно несколько наклонить, чтобы обеспечить спонтанное вытекание жидкости. Во избежание повреждения мозговых оболочек и коры мозга не следует двигать иглу туда и обратно.

Ксантохромность жидкости, примесь в ней крови или красновато-коричневый цвет зависят от времени присутствия в ней крови и ее количества. Концентрация белка в ней всегда превышает 1000 мг/л. Вначале получают довольно большое количество прозрачной жидкости с небольшим количеством белка. Это субарахноидальная жидкость, присутствие которой обычно не имеет никакого значения. Вообще количество белка в субарахноидальной жидкости, получаемой при пункции свода черепа, примерно в два раза превышает его в жидкости, полученной при спинномозговой пункции.

Забор субдуральной жидкости следует производить медленно и в количестве, не превышающем 15 мл с одной стороны. Быстрое удаление большого количества жидкости может привести к развитию шока или внутричерепного кровоизлияния в результате сме-

щения внутричерепных анатомических структур. Пункцию субдурального пространства с противоположной стороны следует проводить только в случае обнаружения крови в субдуральном пространстве; скопление в нем жидкости у маленьких детей в 80% случаев бывает двусторонним. На место пункции накладывают давящую асептическую повязку с целью остановки истечения жидкости, а ребенку придают положение полувертикальное или сидя.

Пункция желудочков мозга. Эту манипуляцию должен выполнять только нейрохирург, и лишь при его отсутствии и угрожающем жизни повышении внутричерепного давления ее может выполнить педиатр. Метод введения иглы тот же, что при пункции субдурального пространства. Ее вводят несколько вперед по направлению к носу, продвигают до появления жидкости из желудочков мозга, обычно менее чем на 4 см от поверхности, если повышение внутричерепного давления обусловлено обструкцией желудочков. Манипуляция несет в себе риск развития внутримозгового или внутривентрикулярного кровоизлияния и всегда сопровождается некоторым повреждением коры мозга.

Электроэнцефалография. При электроэнцефалографии (ЭЭГ) получают данные об электрической активности коры мозга. В норме на ней определяют преобладание регулярных волн. В соответствии с частотой появления в 1 с их классифицируют как дельта- (1—3), тэта- (4—7), альфа- (8—12) и бета-волны (13—20). По мере роста ребенка волны становятся более регулярными, а частота их увеличивается. У недоношенных новорожденных в гестационном возрасте до 36 нед электрическая активность коры отличается интермиттирующим характером, особенно во время сна. Асимметрия базальной активности типична для всего первого года жизни. В норме тета-волны наблюдают на ЭЭГ бодрствующих новорожденных и детей младшей возрастной группы. К возрасту 10 лет в задних отделах коры начинает преобладать альфа-ритм, а в лобных — бета-ритм. В норме медленные волны появляются во время сна. Кроме того, у спящего ребенка появляются высоковольтные остроконечные (К-комплексы) и регулярные с частотой 12—14 с («веретена») волны. Они регистрируются симметрично над центральными отделами, но исчезают в REM-фазы сна, ассоциированные со сновидениями. В этот период ЭЭГ характеризуется бета-активностью низкого вольтажа.

Спайковые разряды, замещающие или наслаивающиеся на основной ритм, указывают на снижение судорожного порога и служат важным диагностическим признаком судорожных состояний у детей. Метаболические и воспалительные заболевания коры мозга часто связаны с генерализованной высокоамплитудной, медленной (дельта-волны) активностью. При очаговых структурных процессах в коре, например при абсцессе или опухоли, появляется ограниченная медленная активность.

Провоцированные потенциалы. С целью изучения функций

путей первичного восприятия используют зрительные, слуховые и соматосенсорные раздражители. У детей особенно полезным оказалась изучение потенциалов ствола мозга, обусловленных слуховыми раздражителями. С помощью этого метода можно получить данные о пороге звука, вызывающего реакцию ствола мозга, т. е. объективно контролировать остроту слуха. Провоцированные потенциалы информативны и в отношении определения афферентных путей при демиелинизирующих и других процессах, при которых увеличивается латентный период их формирования.

Электромиография. Метод полезен при дифференцировании нервно-мышечных болезней. Для регистрации электрической активности мышцы иглу вводят непосредственно в нее. В норме покоящаяся мышца не проявляет электрической активности. Спонтанные разряды одиночных мышечных волокон в покое (фибрилляционные потенциалы) служат признаком денервации. В норме при мышечном сокращении одновременно активируется группа мышечных волокон двигательного метамера и генерируется двигательный потенциал. Он снижается при первичном поражении мышцы. При заболеваниях периферических нервов уменьшается число двигательных единиц, но потенциалы их нередко значительно повышены за счет коллатеральной иннервации денервированных мышечных волокон. Большой диагностической ценностью при поражении периферических нервов обладают данные о скорости нервной проводимости. Максимально она снижается при воспалительных и метаболических заболеваниях периферических нервов, особенно при повреждении миелинового футляра нервных волокон.

Мышечная биопсия. Эта процедура часто необходима для диагностики специфических нервно-мышечных заболеваний. При этом может потребоваться как гистохимическое, так и электронномикроскопическое исследование биоптата.

Нейрорентгенография. Рентгенография костей черепа помогает идентифицировать внутричерепные кальцификаты, переломы его костей или костные дефекты. Она позволяет получить информацию о внутричерепном давлении. Его повышение у ребенка вызывает расхождение швов черепа. При длительном повышении давления выявляют эрозию задней поверхности клиновидного отростка, уплощение и увеличение размеров турецкого седла и вдавления от мозговых извилин на внутренней поверхности черепа, что придает ей вид чеканного серебра. Эта картина сама по себе не всегда служит признаком повышения внутричерепного давления или любой другой патологии.

Компьютерная томография. Этот неинвазивный метод используют для изучения внутричерепных структур. Он позволяет обнаружить малейшие изменения плотности тканей путем компьютеризованного получения информации в результате приготовления большого количества томографических срезов черепа.

Ткань мозга четко отличается от пространств, заполненных спинномозговой жидкостью; поэтому метод позволяет детально изучить размер желудочков мозга, их смещение разнообразными новообразованиями и скопление жидкости в субдуральном пространстве. Отечный мозг, как и область инфаркта или ушиба, отличается меньшей плотностью по сравнению с интактной тканью мозга. Кровоизлияния в мозг, участки кальцификации и некоторые плотные опухоли выглядят как очаги большой плотности. Разрешающая способность метода повышается при повторном исследовании после внутривенного введения рентгеноконтрастных веществ, обеспечивающих увеличение плотности ткани в участках с повышенной васкуляризацией, например, при пороках развития сосудов, образовании капсулы вокруг абсцесса мозга и сосудистых опухолях.

Компьютерная томография (КТ) относится в настоящее время к основным методам исследования разнообразных внутричерепных новообразований. Его альтернативой служит магниторезонансная визуализация, которая позволяет определить изменения в резонансе протонов, возбужденных в сильном магнитном поле. С ее помощью можно дифференцировать ткани с различным содержанием воды. Подобно КТ этот метод основан на изучении ряда последовательных томографических срезов. Он менее опасен, так как при этом не применяется ионизирующая радиация, обеспечивает получение полного представления об анатомии мозга *in vivo*. Накопленный опыт подтверждает возможность выявить с помощью этого метода демиелинизирующие болезни и аномалии спинного мозга. Ангиография мозга остается основным методом диагностики сосудистой патологии, в том числе артериовенозных соустьев, окклюзии артерий и тромбозов вен. У детей ее наиболее легко и без последствий выполняют при использовании катетера, введенного в бедренную артерию.

Изотопное сканирование мозга помогает диагностировать его очаговые повреждения. Для этой цели внутривенно вводят ^{99m}Tc и через некоторое время определяют радиоактивность над областью черепа. В участках с нарушенным кровотоком, особенно в опухолях и окружающих абсцесс тканях, в субдуральной гематоме и при энцефалите накапливается радиоактивное вещество. В очаге инфаркта технеций появляется примерно через 1 нед после его развития, а исчезает из него через 3—4 нед.

Двумерная эхография (В-развертка) позволяет быстро и безопасно определить размеры желудочков мозга и выявить внутричерепное кровоизлияние у детей, у которых открыт передний родничок.

Миелография имеет большое значение в диагностике различных образований спинного мозга или сдавливающих его извне. Ее выполняют только в присутствии квалифицированного рентгенолога. В качестве контрастного вещества используют либо метри-

замид, либо воздух. И то и другое вводят через иглу, применяемую для спинномозговой пункции. Использование пантопака связано с определенным риском развития менингеальных реакций и ограниченного тяжело протекающего арахноидита, иногда приводящих к летальному исходу.

Список литературы

- Bachman D. S., Hodges F. J. III, Freeman J. M.* Computerized axial tomography in neurologic disorders of children.— *Pediatrics*, 1977, 59, 352.
- Brazelton T. B., Scholl M. L., Robey J. S.* Visual responses in the newborn.— *Pediatrics*, 1966, 37, 284.
- Denny-Brown D.* Handbook of Neurological Examination and Case Recording.— Cambridge: Harvard University Press, 1965.
- Dodge P. R., Porter P.* Demonstration of intracranial pathology by transillumination.— *Arch. Neurol.*, 1961, 5, 594.
- Fois A.* Clinical Electroencephalography in Epilepsy and Related Conditions in Childhood.— Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1963.
- Harwood-Nash D., Fitz C. R.* Neuroradiology in infants and Children. — St. Louis: CV Mosby, 1976.
- Hurley P. J., Wagner H. N.* Diagnostic value of brain scanning in children.— *JAMA*, 1972, 221, 877.
- Lorber J., Granger R. G.* Cerebral cavities following ventricular puncture in infants.— *Clin. Radiol.*, 1963, 14, 98.
- Norris F.* The EMG: A Guide and Atlas for Practical Electromyography.— New York: Grune and Stratton, 1963.
- Paine R. S., Oppe T. E.* Neurologic Examinations of Children.— Clinics in Developmental Medicine, Vol. 20—21.— London: William Heinemann, Ltd., 1966.
- Rumack C. M.* Perinatal and Infant Brain Imaging: Role of Ultrasound and Computed Tomography.— Year Book Medical Publishing Chicago, 1984.
- Shaywitz B. A.* Epidermoid spinal cord tumors and previous lumbar puncture.— *Pediatr.*, 1972, 80, 638.
- Smith F. W.* NMR imaging in Pediatric practice.— *Pediatrics*, 1983, 71, 852.
- Widell S.* On the cerebrospinal fluid in normal children and in patients with acute bacterial meningo-encephalitis.— *Acta Paediatr.*, 1958, Suppl. 115.

КОМАТОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ

Клиническая оценка. Для того чтобы оценить состояние ребенка, находящегося в коме, необходимо в самый кратчайший срок получить определенную информацию: об адекватности функции систем кровообращения и дыхания, уровне внутричерепного давления и его угрозе для жизни ребенка, об очаговых неврологических нарушениях, указывающих на локальное повреждение мозга, при котором требуется хирургическое вмешательство, о возможности развития комы вследствие поддающихся коррекции метаболических нарушений.

По витальным признакам (пульс, дыхание, артериальное давление) судят о состоянии сердечно-сосудистой системы и проходимости дыхательных путей; нередко они служат основой для установления точного диагноза. При повышении внутричерепного давления нередко замедляется пульс и повышается артериальное

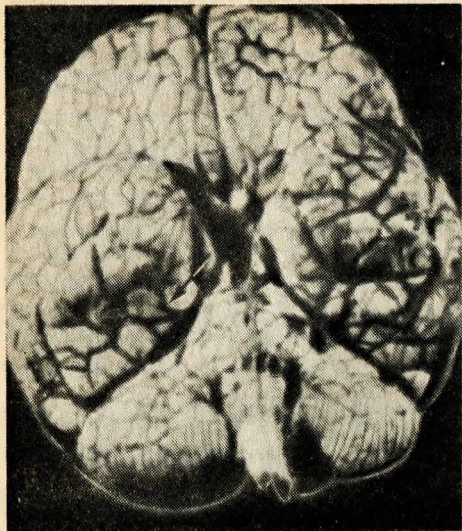


Рис. 20-5. Тенториальная грыжа, обусловленная диффузным отеком мозга.

Стрелка указывает на участок теменной доли, выходящий через тенториум. Четко видна выемка, образованная тенториальным краем. Тотчас же ниже и медиальнее грыжевого выпячивания проходит III пара черепных нервов.

давление. Гипервентиляция обычно сопровождается метаболический ацидоз, но может быть признаком дыхательного алкалоза в результате стимуляции дыхательного центра при отравлении салицилатами, печеночной коме или синдроме Рея. Периодическое и нерегулярное дыхание (атаксия) появляется при нарушении функции продолговатого мозга. Оно часто предшествует развитию апноэ.

Реакцию зрачков на свет следует проверять не только при первом осмотре больного ребенка, но и в дальнейшем. Одностороннее расширение зрачков со снижением реакции на свет обычно бывает вторичным поражением III пары черепных нервов при тенториальной грыже мозга (рис. 20-5). Оно часто служит показанием к экстренному хирургическому вмешательству, снижению внутричерепного давления. Расширение зрачка может быть также следствием травмы глаза или преходящей реакции после большого судорожного припадка. Фиксированное двустороннее расширение, продолжающееся более 5 мин, часто (но не всегда) служит признаком необратимого повреждения коры мозга. Нередко зрачки не реагируют на свет при коме, обусловленной отравлением седативными и атропиноподобными препаратами, и при гипотермии. Расширенные, не реагирующие на свет зрачки могут наблюдаться после закапывания в глаза мидриатических средств, точечные зрачки — при отравлении опиатами, барбитурами и при поражении варолиева моста.

Движение глазных яблок определяют при ротации головы ребенка из стороны в сторону по принципу поворотов головы куклы. При этом у ребенка происходит спаренная девиация

глазных яблок в сторону, противоположную ротации. Отсутствие этой реакции позволяет предположить нарушение функции коры мозга или глазодвигательных нервов. Отклонение глазных яблок вниз и латерально в сочетании с расширением зрачков часто наблюдают при поражении III пары черепных нервов при черепно-мозговой грыже в области мозжечкового намета. Причиной паралича VI пары служит обычно повышенное внутричерепное давление, однако оно не представляет собой настолько неблагоприятного прогностического признака, как поражение III пары.

Глазное дно исследуют с целью выявления отека соска зрительного нерва. Использование мидриатиков при этом противопоказано, поскольку они нарушают реакцию зрачков, имеющую важное значение в клинической оценке больного, находящегося в коматозном состоянии. Отсутствие отека соска зрительного нерва не исключает недавно развившегося повышения внутричерепного давления, так как для развития отека требуется 24—48 ч. Расширение вен сетчатки и отсутствие их пульсации относятся к ранним признакам повышенного внутричерепного давления. Преретинальные кровоизлияния встречаются, как правило, при субарахноидальном или субдуральном кровоизлиянии.

Оценка двигательной функции включает в себя наблюдение за спонтанной двигательной активностью, положением больного и реакцией на болевые раздражения. При глубокой коме в результате потери контроля со стороны коры мозга за двигательными функциями появляются примитивные постуральные рефлексы. При «позе декортикации» руки больного согнуты, лежат на груди, пальцы сжаты в кулаки, а ноги разогнуты. «Поза децеребрации», которую больной нередко принимает в ответ на болевое раздражение, характеризуется ригидной экстензией и пронацией рук и экстензией ног. Она появляется при поражении среднего мозга. Односторонняя «поза децеребрации» нередко при черепно-мозговой грыже в области мозжечкового намета, часто в сочетании с контралатеральным параличом III пары черепных нервов.

Гемиплегию можно диагностировать, даже если больной находится в состоянии глубокой комы. Парализованная конечность находится в положении наружной ротации. Ее подвижность, как спонтанная, так и в ответ на болевые раздражения, значительно ограничена по сравнению с контралатеральной конечностью. Будучи поднята, она, оставшись без поддержки, падает вяло.

В истории болезни следует фиксировать стадию комы.

Стадия I характеризуется сонливостью.

Стадия II — ступором. Во II стадию у больного на короткое время может восстановиться сознание, когда он выполняет простые команды и выполняет произвольные движения, ступор может смениться делирием, т. е. спутанностью сознания и двигательным возбуждением.

Стадия III (легкая степень комы): сознание отсутствует, больной не реагирует даже на болевые раздражения, иногда стонет и выполняет полубесцельные движения (избегания).

Стадия IV (глубокая кома): реакция на болевые раздражения отсутствует или руки его разогнуты и приведены («поза децеребрации»).

Стадия V (больной в состоянии полной релаксации с наступившим апноэ): все функции ствола мозга отсутствуют, сохраняются лишь некоторые спинномозговые рефлексы. При необратимом повреждении коры мозга сохранение функции сердечно-сосудистой системы возможно лишь в условиях искусственной вентиляции легких. В соответствии с этим используют термин «смерть мозга». Ее устанавливают в том случае, если отсутствуют: 1) признаки функции коры, в том числе реакция зрачков, спонтанное дыхание и все рефлексы, за исключением местных спинномозговых, в течение по крайней мере 24 ч; 2) электрическая активность мозга по крайней мере в двух последовательно записанных с интервалом в 24 ч ЭЭГ; 3) уверенность, что отсутствие функции мозга не связано с медикаментозной интоксикацией или гипотермией, а обусловлено другими причинами. Каждое из этих условий служит основанием прекращения реанимационных мероприятий.

Дифференциальная диагностика. В зависимости от данных клинического обследования, уровня внутричерепного давления и очаговых неврологических признаков больного относят к одной из четырех категорий (табл. 20-3).

Таблица 20-3. Диагностические критерии комы

Внутричерепное давление			
норма	повышено	норма	повышено
(без очаговой симптоматики)		(при очаговой симптоматике)	
Энцефалопатии в большинстве случаев обусловлены метаболическими нарушениями	В некоторых случаях энцефалопатии обусловлены метаболическими нарушениями (отравление свинцом, водная интоксикация, синдром Рея, выраженная аноксия)	Сосудистые заболевания (окклюзия мозговых артерий)	Травма (субдуральное, эпидуральное или мозговое кровоизлияние, ушибы мозга)
Отравление лекарственными средствами			Опухоли мозга
Инфекция ЦНС (менингиты, энцефалиты)	Инфекция ЦНС (менингиты, энцефалиты)	Инфекция ЦНС (энцефалиты)	Инфекция ЦНС (абсцессы мозга, субдуральная)

Внутричерепное давление			
норма	повышено	норма	повышено
(без очаговой симптоматики)		(при очаговой симптоматике)	
Травма (сотрясение)	Травма (субдуральное кровоизлияние у грудного ребенка, субарахноидальное кровоизлияние)	Травма (ушиб мозга)	эмпиема, энцефалиты)
Эпилепсия (состояние после приступа)	Опухоли мозга (средний мозг), гидроцефалия	Эпилепсия (состояние после приступа с параличом Тодда)	Сосудистые заболевания (пороки развития)

К необходимым лабораторным методам исследования относятся определение уровня сахара в крови и электролитов, газов крови, постановка печеночных проб и некоторые токсикологические методы. При повышении внутричерепного давления, особенно у больных с очаговыми повреждениями мозга, с целью исключения у них бактериального менингита показана спинномозговая пункция. Она сопряжена с повышением риска развития черепно-мозговой грыжи в области мозжечкового намета. Детей с повышенным внутричерепным давлением и очаговыми неврологическими признаками перед проведением пункции необходимо проконсультировать у нейрохирурга. Для правильной диагностики коматозного состояния у ребенка с очаговыми неврологическими симптомами обычно требуется проведение компьютерной томографии.

Лечение. При ведении коматозного ребенка необходимо строго следить за его дыханием. Ребенка не следует оставлять в положении на спине; положение на боку позволяет снизить риск аспирации слизи или рвотных масс. Очень важно постоянно отсасывать слизь. Больного ни в коем случае нельзя оставлять без внимания.

Умеренно выраженная гипоксия клинически может не проявляться, поэтому необходимо периодически исследовать состав газов крови. Гипервентиляция ведет к дыхательному алкалозу. Следует помнить, что электролитные изменения при нем, включая повышение в крови уровня хлоридов и снижение уровня гидрокарбонатов, сходны с таковыми при метаболическом ацидозе. Отличить их можно только после определения рН крови.

Инфузионную терапию следует проводить под постоянным контролем за уровнем электролитов в крови. Самая частая ошибка состоит в гипергидратации, приводящей к развитию водной интоксикации; нередко ребенок, находящийся в коматозном состоянии, в

отличие от другой патологии, не справляется даже с умеренной водной нагрузкой. Причиной этого считают нарушение функции гипоталамуса с неадекватной секрецией антидиуретического гормона (АДГ). При избыточной секреции АДГ выделяется небольшое количество концентрированной мочи на фоне гиперволемии и гипонатриемии. Если врач будет обращать внимание только на количество выделяемой мочи, у него может создаться ошибочное впечатление того, что ребенок страдает обезвоживанием. Если такому ребенку продолжают вводить гипотонические растворы, у него может наступить летальный исход. Лечение при повышенной секреции АДГ очень простое и заключается лишь в ограничении жидкости до тех пор, пока не нормализуется уровень электролитов в крови и ее осмолярность.

Жизненно важно немедленно начать лечение коматозного больного при повышении у него внутричерепного давления, особенно с развитием черепно-мозговой грыжи в области мозжечкового намета. При повышении давления, обусловленном гидроцефалией или окклюзией желудочков мозга опухолью, эффективна пункция последних. Определенные терапевтические мероприятия проводят при повышении внутричерепного давления в результате набухания мозга. Контролируемая гипервентиляция быстро снижает его, вызывая спазм сосудов головного мозга. В экстренных случаях используют осмотические диуретики. Они способствуют уменьшению объема мозга и снижению внутричерепного давления уже в пределах нескольких минут после начала инфузии. Наиболее выражен эффект после внутривенного введения маннитола (1—2 г/кг) и мочевины (0,5—1 г/кг). Для профилактики перерастяжения мочевого пузыря его предварительно опорожняют с помощью катетера. Маннитол и мочевина вызывают временный эффект, действие их редко продолжается более 6 ч, при повторном введении эффективность препаратов заметно снижается. Для более длительной коррекции отека мозга эффективны большие дозы синтетических кортикостероидов. Дексаметазон вводят вначале внутривенно в дозе 0,2—0,4 мг/кг, затем внутримышечно в дозе 0,1—0,2 мг/кг через каждые 6 ч. Действие продолжается обычно в течение 6 ч после начала лечения. При лечении гормонами у детей необходимо постоянно проводить анализ кала на скрытую кровь и контролировать уровень электролитов в крови. Эти мероприятия не должны проводиться вместо направленных на основное заболевание. У больных с выраженным отеком мозга, обусловленным травмой черепа, с синдромом Рея проводят длительное мониторное наблюдение за внутричерепным давлением с помощью катетеров или датчиков: первые вводят в желудочки мозга, вторые имплантируют в субдуральное или субарахноидальное пространство.

Большое внимание при длительном коматозном состоянии больного следует уделять энтеральному питанию. Сразу после затихания острой стадии процесса налаживают питание через зонд.

Список литературы

- Goldberg M.* Hyponatremia and the inappropriate secretion of antidiuretic hormone.— *Am. J. Med.*, 1963, 35, 293.
- Guidelines for the determination of death.* Report of the Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research.— *JAMA*, 1981, 246, 2184.
- Mickell J. J., Reigel D. H., Cook D. R.* et al. Intracranial pressure: Monitoring and normalization therapy in children.— *Pediatrics*, 1977, 59, 606.
- Plum F., Posner J. B.* The Diagnosis of Stupor and Coma.— Ed. 2.— Philadelphia: FA Davis Co., 1972.
- Teasdale G., Jennett B.* Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale.— *Lancet*, 1974, 2, 81.

СУДОРОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ

Судороги у детей относятся к наиболее распространенным состояниям, угрожающим жизни. Однократно или многократно это состояние до достижения периода зрелости наступает примерно у 5% из них. Клинические проявления широко варьируют, при этом несколько синдромов сопровождаются специфическими припадками как ведущими признаками. Важна точная диагностика, так как этиология, лечение и прогноз различны при разных формах судорожных состояний.

Судорожные состояния определяются несколькими терминами. Термин «припадки» наименее специфичен и используется для обозначения пароксизмальных состояний, предположительно служащих проявлением аномальной электрической активности мозговых нейронов. Термином «судороги» обозначают припадки, характеризующиеся двигательными реакциями в виде повторяющихся (клонические) или постоянных (тонические) непроизвольных сокращений мышц. Они могут быть генерализованными или ограничиваться отдельными мышечными группами. Термином «эпилепсия» обозначают повторяющиеся припадки либо неизвестной этиологии (идиопатическая эпилепсия), либо вследствие врожденных или приобретенных поражений мозга (симптоматическая, органическая или вторичная эпилепсия).

Предложено несколько классификаций припадков, из которых наибольшее распространение получила классификация Международной Лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE).

Типы припадков

Парциальные припадки возникают при локальном возбуждении в одном полушарии. Сознание больного сохраняется, но определенные функции могут временно нарушаться, например при возбуждении доминирующего полушария нарушается речь.

Парциальные припадки с двигательными проявлениями. К ним относится несколько типов припадков. Клонические судоро-

Классификация ИАЕ	Прочая терминология
Парциальные припадки Простые парциальные припадки с двигательными проявлениями С сенсорными симптомами С вегетативными симптомами Сложные парциальные припадки Генерализованные припадки Абсансы Типичные Атипичные Миоклонические припадки Атонические припадки Тонико-клонические припадки	Джексоновские припадки, или фокальные двигательные припадки Сенсорные припадки Припадки абдоминальные, эпилептические или эпилептический эквивалент Психомоторные, или височные, припадки Petit mal Вариант petit mal, или сложные petit mal Миоклонические припадки Акинетические припадки, или приступы с падением Grand mal, большие судорожные припадки, генерализованные судорожные припадки

роги могут начинаться в одной группе мышц (чаще сгибатели пальцев), затем они распространяются на их соседние группы (джексоновское распространение), пока в процесс не вовлекутся мышцы всей половины туловища. Больной остается в сознании, если возбуждение распространяется на одно полушарие. В этом случае припадок переходит в генерализованные клонико-тонические судороги. Джексоновские припадки часто обусловлены локальными поражениями моторной зоны коры головного мозга, за счет чего и происходит первое патологическое движение. Фокальные двигательные припадки без джексоновского распространения имеют меньшее значение для определения локализации процесса в головном мозге, особенно если они сопровождаются движением головы и глаз в сторону (версионные припадки), что может быть обусловлено эпилептогенным очагом как в ипси-, так и контралатеральном полушарии. После фокального двигательного припадка часто наступает транзиторный паралич на пораженной стороне (паралич Тодда), который может продолжаться в течение суток, особенно у детей младшего возраста. Иногда двигательные припадки продолжаются в течение нескольких недель, месяцев и даже лет. Это состояние известно как *epilepsia partialis continua*. У детей она обычно свидетельствует о хроническом очаговом энцефалите.

Парциальные припадки с сенсорными симптомами могут проявляться преходящими ощущениями покалывания или онемения на одной стороне, иногда с очаговым началом и распространением, аналогичным джексоновскому. Они чаще обусловлены эпилепто-

генным очагом в париетальной, а не в моторной зоне. Визуальные припадки, обусловленные поражением затылочной доли, сопровождаются ощущениями вспышек перед глазами, обонятельные могут начинаться с ощущения неприятных запахов и переходить в генерализованные клонико-тонические приступы судорог. Подобные «припадки извилины» часто служат ранним признаком опухоли височной доли. Приступы головокружения трудно отличить от его других причин, включая доброкачественные пароксизмальные головокружения, мигрень и лабиринтит.

Вегетативные припадки представляют собой транзиторные нарушения вегетативных функций. Они сопровождаются побледнением или покраснением кожных покровов, головной болью, тахикардией, расширением зрачков, болью в животе, непроизвольным мочеиспусканием. Боль в животе не локализована и связана с другими нарушениями вегетативной регуляции. У детей ее рецидивирующий характер обычно связан не с припадками, а с другими причинами. Симптомы и признаки раздражения автономной нервной системы обычно связаны с другим типом припадков, особенно со сложными парциальными.

Сложные парциальные припадки обусловлены процессами в височной доле. Их клинические проявления широко варьируют, сознание бывает спутанным, но полностью не утрачивается. Больной обычно помнит о начале припадка. Описываются случаи сомнолентного состояния, вспышки-воспоминания, ощущения, деперсонализации и появления чувства уверенности в том, что настоящее событие уже совершалось ранее, или нечто хорошо известное больному кажется ему совершенно странным или новым. Могут появиться зрительные галлюцинации или искажение восприятия, когда предметы кажутся большего (макропсия) или меньшего (микропсия) размера, чем в действительности, или голоса, звучащие вдали и почти неразличимые, необычно громкими. При фокальных припадках, за которые ответственна височная доля доминирующего полушария, нарушается речь. Настроение изменяется при вовлечении в процесс глубоких структур височной доли или лимбических структур. Чаще всего у больного появляется чувство страха и тревоги. Гнев и агрессивное состояние более редки и отличаются отсутствием провоцирующей причины и их направленности. Могут быть так называемые смешливые припадки. Сложные парциальные припадки обычно сопровождаются стереотипными, напоминающими направленные, движениями (моторный автоматизм) главным образом рта: имитация жевания и глотания. Часто больной бессмысленно повторяет некоторые звуки, а при испуге и страхе начинает одеваться, ходить, бегать. После сложного частичного припадка может наступить период депрессии, в течение которого больной спит или находится в состоянии сонливости. После кратковременного приступа состояние нормализуется сразу.

Генерализованные припадки развиваются при возбуждении обоих полушарий и часто подкорковых структур. Генерализованный характер они приобретают с самого начала или после начального фокального припадка. В последнем случае припадку предшествуют симптомы парциального припадка. Сохраняющееся воспоминание об этих признаках называют **аурой**. Сознание утрачивается во время генерализованного припадка, но период его утраты может быть настолько коротким, что его трудно заметить (например, при генерализованном миоклоническом припадке).

Типичные абсансы (*petit mal*) представляют собой форму первичного генерализованного припадка, заключающегося во внезапном прекращении двигательных функций с остановкой взора и утратой чувства ориентации. Иногда глазные яблоки закатываются или больной часто мигает. Больной во время припадка не падает, однако не помнит о случившемся, у него остается лишь чувство выпадения отрезка времени.

Атипичные абсансы могут быть связаны с моторным автоматизмом (причмокивание губами или складывание рук) или вегетативными нарушениями (включая непроизвольное мочеиспускание). Их трудно отличить от сложных парциальных припадков и для уточнения диагноза требуется электроэнцефалография (ЭЭГ). Иногда атипичные абсансы почти непрерывно повторяются в течение нескольких часов или даже дней. В этом случае ребенок впадает в ступорозное состояние (статус абсансов).

Миоклонические припадки заключаются во внезапно наступающих молниеносных сокращениях мышц, чаще всего сгибателей конечностей и туловища; их называют детскими спазмами. Дети более старшего возраста часто внезапно падают (по типу складного ножа). Эти припадки необходимо дифференцировать от миоклонуса, обусловленного поражением мозжечка и ствольных структур (симптом мозжечковой атаксии). При интенционном миоклонусе произвольные движения конечностей по направлению к цели приводят к повторным подергиваниям мышц. Другая форма миоклонуса, не связанного с эпилепсией, развивается при инфантильном типе синдрома полимиоклонуса-опсоклонуса. Иногда миоклонус, связанный с одним близлежащим сегментом спинного мозга или более, обусловлен его локальным поражением (опухоль или сосудистая аномалия).

Атонические припадки представляют собой внезапную утрату тонуса позы и сознания. Они могут быть кратковременными, когда внезапный наклон головы или падение могут быть единственным их проявлением. Дифференцировать от миоклонических припадков трудно. Более длительные припадки могут начинаться с падения больного, который остается неподвижным и не реагирует на окружающее в течение нескольких секунд или минут. Они напоминают обморок и катаплексию. Более длительные атонические припадки обычно сопровождаются постприступной заторможенностью,

сонливостью, что позволяет отличить их от сходных состояний.

Тонико-клонические припадки наиболее тяжелые и могут угрожать жизни больного. Они могут начинаться внезапно или им предшествует аура. Больной теряет сознание и может упасть. В раннюю фазу припадка (тоническая) у него часто наступает длительное сокращение мышц, нарушается дыхание, кожные покровы становятся синюшными. Зубы плотно сжаты, язык или губа могут быть прикушены. Иногда начинаются обильное слюнотечение, рвота, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, что отражает заинтересованность вегетативной нервной системы. За тонической фазой следует клоническая (ритмичные сокращения мышц). Глазные яблоки могут подергиваться по направлению вверх или в сторону. В конце припадка больной расслабляется, его дыхание нормализуется, после чего наступает период угнетения, подобный состоянию сна, различной продолжительности. После пробуждения больной жалуется на сильную головную и мышечные боли. Длительные клонико-тонические припадки вызывают метаболические нарушения, в том числе гипоксемию, гиперкапнию, респираторный ацидоз и повышение уровня молочной кислоты в крови. Abortивный припадок может быть представлен только тонической или клонической фазой.

При эпилептическом статусе повторные клонико-тонические припадки следуют один за другим, больной не приходит в сознание. Это относится к неотложным ситуациям и при отсутствии соответствующего лечения может закончиться летально или развитием необратимых гипоксических изменений в головном мозге.

Состояния, при которых припадки становятся ведущим проявлением

Фебрильные судороги

Определение. Простые фебрильные судороги представляют собой форму генерализованных тонико-клонических припадков у детей со следующими диагностическими критериями: 1) встречаются у детей раннего и младшего возраста (6 мес — 5 лет); 2) температура тела во время судорог обычно превышает 38 °С; 3) приступ непродолжителен (менее 15 мин); 4) отсутствует нейроринфекция; 5) неврологические отклонения вне судорог не отмечаются.

Патофизиология и этиология. Фебрильные судороги наступают при быстром повышении температуры тела. Связанное с ним усиление метаболических процессов в нейронах вызывает снижение порога судорожной готовности. Судороги связаны и с генетической предрасположенностью: указания на них встречаются в анамнезе братьев и сестер в 60—70% случаев.

Частота. Однократные или повторяющиеся эпизоды судорог встречаются у 4—5% детей. Они чаще всего сопровождаются заболеванием, протекающие с высокой температурой тела (средний отит, корь и др.). Как правило, судороги появляются в начале заболевания при быстром и внезапном повышении температуры тела и могут быть первыми признаками заболевания. Приблизительно у 50% больных во время повторного повышения температуры тела они не возобновляются; их 5—6-кратные рецидивы не характерны. Иногда во время однократного повышения температуры бывает более одного судорожного припадка.

Клинические проявления. Припадки могут быть генерализованными тонико-клоническими или атоническими без ауры. У детей с парциальными или длительными генерализованными припадками обычно диагностируют не фебрильные судороги, а идиопатическую эпилепсию. Отчетливое нарушение дыхания бывает редко. Постприступный ступор кратковременный, и сознание ребенка к приходу врача обычно ясное.

Результаты лабораторных исследований и дифференциальный диагноз. Наиболее важно исключить инфекционное заболевание ЦНС, особенно острый бактериальный менингит. При постоянной сонливости ребенка, напряженности переднего родничка или ригидности затылочных мышц необходимо исследовать спинномозговую жидкость. Следует также исключить интоксикацию препаратами, используемыми в качестве симптоматических (фенотиазины, ксантины или наркотики). Диарея и рвота могут быть обусловлены дисбалансом электролитного состава, кетоацидозом, гипогликемией и токсической энцефалопатией, что чаще всего отмечается при дизентерии. Дифференциальный диагноз при простых фебрильных судорогах и эпилепсии может быть затруднен, особенно потому, что последняя может начинаться с припадков, связанных с лихорадочным состоянием у детей раннего возраста. Однако при эпилепсии припадки не отвечают диагностическим критериям простых фебрильных судорог. Им часто предшествуют неврологические нарушения или замедленное развитие, они более продолжительны и могут быть фокальными, появляются при меньшей температуре тела, чем простые фебрильные судороги.

Результаты ЭЭГ-исследования малоинформативны в первую неделю после припадка: на ЭЭГ выявляют диффузную постиктальную медленноволновую активность. В сомнительных случаях записанная через неделю или более, она может оказаться полезной. У детей с простыми фебрильными судорогами изменения на ЭЭГ отсутствуют, но обнаруживаются почти у $2/3$ больных при идиопатической эпилепсии.

Лечение. Жаропонижающие средства (ацетаминофен), прохладное питье предупреждают рецидив судорог при текущем заболевании и снижают до минимума риск их развития при следующем лихорадящем заболевании. Следует избегать назначения салицила-

тов при гриппе или ветряной оспе, так как они повышают риск развития синдрома Рея.

Целесообразность назначения противосудорожных препаратов для предупреждения повторного приступа судорог спорна. Введение, например, фенобарбитала в начале заболевания неэффективно, так как терапевтическая концентрация его в крови обычно не достигается к моменту максимального развития судорог. Некоторые специалисты рекомендовали постоянное применение противосудорожных средств в течение всего периода (до 5 лет) наибольшей вероятности развития фебрильных судорог. Чаще всего с этой целью используют фенобарбитал в дозе примерно 3 мг/(кг·сут), что позволяет достичь его концентрации в крови в пределах 15—20 мкг/мл. Лечение по этой схеме позволяет снизить частоту судорог в дальнейшем, но не исключить их полностью. Оно приводит к тому, что около 4% детей вынуждены принимать препарат в течение нескольких лет. Поскольку почти у 50% нелеченых детей рецидивы простых фебрильных судорог не отмечаются, по крайней мере у половины детей лечение не оправдано. Наиболее разумно назначение фенобарбитала после второго или третьего приступа судорог, особенно если они провоцируются умеренным повышением температуры тела, а предшествующий припадок сопровождался нарушением дыхания. К нежелательным последствиям постоянного применения фенобарбитала относятся большая частота изменения поведения, гиперкинезы и иногда аллергические реакции. Для лечения детей были предложены диакарб и вальпроат натрия. Возможный гепатотоксический эффект последнего ограничивает его применение при этом состоянии.

Прогноз. Ранее в литературе подчеркивалась возможность гипоксических изменений в головном мозге, обусловленных фебриальными судорогами, последующих нарушений интеллекта, поведения и развития сложных парциальных припадков. Подобный исход следует считать редкостью у детей, состояние которых полностью соответствует диагностическим критериям простых фебрильных судорог. Результаты исследований, проведенных позднее, позволили установить в целом благоприятный прогноз независимо от лечения. Припадки, не зависящие от температуры тела, развивались примерно у 2% детей, т. е. примерно в 4 раза чаще, чем в общей популяции. Интеллектуальное развитие детей с простыми фебрильными судорогами в анамнезе не отличается от такового у детей, не страдающих ими.

Список литературы

- Ellenberg J. H., Nelson K. B. Febrile seizures and later intellectual performance.— Arch. Neurol., 1978, 35, 17.
Febrile convulsions: A suitable case for treatment.— Lancet, 1980, 72, 680.
Freeman J. M. Febrile seizures: A consensus of their significance, evaluation, and treatment.— Pediatrics, 1976, 66, 1009.

- Lennox-Buchthal M. A.* Febrile convulsions. A reappraisal.— *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1973, 32 (Suppl), 1.
- Nelson K. B., Ellenberg J. H.* Prognosis in children with fibrile seizures.— *Pediatrics*, 1978, 61, 720.
- Wolf S. M., Forsyth A.* Behavior disturbance, phenobarbital, and febrile seizures.— *Pediatrics*, 1978, 61, 728.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

Определение. Идиопатической эпилепсией обозначают состояния, при которых повторные припадки возникают без определенных причин. Различают несколько синдромов, характеризующихся различными клиническими проявлениями, реакциями на лечение и прогнозом. Диагноз устанавливают методом исключения возможных причин припадков.

Патофизиология. Эпилептические припадки связаны с аномалией электрической активности нейронов головного мозга. Во время припадка большое число нейронов синхронно деполяризируются с большой частотой. По-видимому, нарушается соотношение между процессами возбуждения и торможения. Получают все больше данных, свидетельствующих о снижении процессов торможения, как основного фактора эпилептической активности, при этом наиболее заинтересованными оказываются тормозные нейроны, медиатором которых служит ГАМК. Эта концепция подтверждается результатами экспериментов на животных; у человека о нарушении функции тормозных ГАМК-ергических нейронов получают, как правило, косвенные данные. Например, противосудорожный эффект ряда препаратов, в том числе бенздиазепинов, барбитуратов, гидантоина, вальпроевой кислоты, обусловлен модуляцией ГАМК-рецепторов в головном мозге. Аномалии ГАМК-ергических нейронов, вероятно, играют определенную роль в генезе эпилепсии, но маловероятно, что эта система поражается при всех видах припадков.

У больных с первичными генерализованными припадками, по-видимому, повышена возбудимость коры головного мозга в целом. Очевидно, припадки провоцируются афферентными стимулами гипервозбудимой коры из центров мозга, локализованных в области ретикулярной формации. Судорожная активность в этом случае наступает синхронно во всех отделах головного мозга. Напротив, парциальные припадки связаны с очагом гипервозбудимости коры; аномальная деполяризация нейронов может оставаться локализованной либо может произойти вторичная генерализация. Постоянный эпилептогенный очаг в коре может вызывать аномальную активность нейронов в прилежащих областях, особенно в тех, с которыми он непосредственно связан (гомологичные зоны контралатерального полушария). Так называемые зеркальные фокусы в этих зонах могут функционировать в качестве независимого эпилептогенного очага. Их считают наиболее специфичными для незрелого мозга.

Предрасположенность к припадкам часто бывает генетически обусловленной. Предполагают как полигенный, так и доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью. Наследственные факторы достаточно изучены при малой, доброкачественной фокальной формах эпилепсии детского возраста и при светочувствительной эпилепсии. Частота клинически выраженных припадков у sibлингов и детей, больных эпилепсией, редко превышает 7—8%, но у большого процента их родственников выявляют изменения на ЭЭГ, особенно у детей, у которых повышен риск эпилептических припадков.

Частота. По статистическим данным, частота составляет около 2—6/1000, что отражает неточность диагностики идиопатической эпилепсии. Использование современных диагностических методов, особенно компьютерной томографии, позволило чаще диагностировать определенные (обычно атрофические) изменения в головном мозге, что в свою очередь повысило точность диагностики симптоматической эпилепсии.

Клинические проявления. Любой тип припадков, как изолированных, так и в комбинации с другими, может быть проявлением идиопатической эпилепсии. Обычно доминирует один тип, в связи с чем можно выделить несколько специфических синдромов.

Petit mal встречается обычно у детей. В целом здоровый ребенок «замирает», взгляд его фиксируется (типичные абсансы). Частота припадков варьирует от единичных до несколько сотен в день. Ребенок может быть невнимательным, у него начинаются затруднения в школе. Вначале его состояние расценивают как сонливость. Стрессовые ситуации могут провоцировать припадки, вероятно, вследствие того, что дети с этой формой эпилепсии очень чувствительны к гипервентиляции. Простейшая клиническая проба заключается в том, что ребенку предлагают глубоко и часто дышать в течение примерно 3 мин. У нелеченых детей она почти всегда провоцирует абсанс. При физикальном и неврологическом обследовании других аномалий обычно не выявляют. Интеллект, как правило, сохраняется в пределах нормы.

Светочувствительная эпилепсия проявляется припадками, обусловленными ярким светом. Начинаются они у детей старшего или подросткового возраста. Типичными провоцирующими моментами служат блики солнечного света во время езды в автомобиле по дороге между рядами деревьев или вспышки света на телеэкране. Появляются как миоклонические, так и тонико-клонические припадки с несколькими миоклоническими подергиваниями перед последними.

Доброкачественная фокальная эпилепсия (ильевы припадки, доброкачественная роландова эпилепсия) характерна только для детей. Припадки начинаются часто во время сна, у многих детей они бывают только по ночам. У них появляются тонико-клонические судороги, чаще парциальные двига-

тельные припадки. Наиболее типичен односторонний клонус мимической мускулатуры. Ребенок во время припадка обычно просыпается, слышит, что ему говорят, но ответить не может. Интеллект его не страдает, очаговая симптоматика отсутствует.

Grand mal может впервые проявиться в любом возрасте, начиная с периода раннего детства. У детей раннего возраста припадки часто провоцируются лихорадочными состояниями (см. выше). Частота припадков варьирует от нескольких в неделю до одного в год. Обычно невозможно идентифицировать провоцирующие их факторы. В некоторых случаях их провоцируют чтение или определенные звуко сочетания. У девочек после наступления менструаций припадки учащаются в дни, непосредственно предшествующие им. Неспецифические факторы (усталость, эмоциональное перенапряжение) могут усиливать припадки, но это трудно доказуемо.

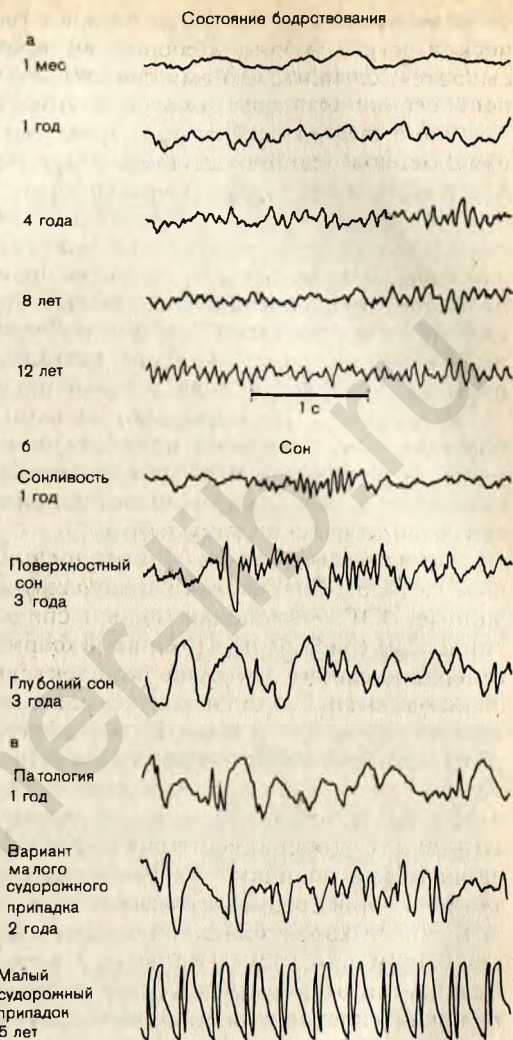
У ребенка с частыми длительными тонико-клоническими или большими судорожными припадками возможна аноксия головного мозга, в результате чего может снижаться интеллект, нарушается поведение и реже присоединяются двигательные нарушения (атаксия и спастические парезы).

Данные лабораторных исследований. К наиболее информативным методам диагностики и классификации эпилепсии относятся данные ЭЭГ. Изменения на ней специфичны для каждой формы эпилепсии (рис. 20-6). При малой форме на ней появляются взрывы генерализованного нарушения электрической активности по типу спайков высокого вольтажа с частотой 3 Гц. Разряды длительностью более 5 с сопровождаются абсансами, но более короткие разряды клинически не проявляются. При светочувствительной эпилепсии на ЭЭГ появляются спайки или подобные им разряды в ответ на повторные световые вспышки, особенно при частоте 10—20 Гц. Доброкачественная фокальная эпилепсия проявляется единичными спайками или их комплексами, исходящими из центральных или средневисочных зон на одной стороне. Изменения на ЭЭГ менее характерны при других видах идиопатической эпилепсии. Примерно у 30% больных в межприступный период ЭЭГ не отличается от нормы даже при проведении провоцирующих проб, включая гипервентиляцию, повторные световые стимулы и регистрацию ЭЭГ во время сна.

Проведение других лабораторных проб зависит от типа припадков и данных физикального и неврологического обследования. При типичных абсансах, подтвержденных данными ЭЭГ, нет нужды проводить другие диагностические исследования. Компьютерная томография черепа обычно требуется при других видах повторных припадков с целью исключения опухолей мозга или цереброваскулярной аномалии. Она помогает также дифференцировать идиопатическую эпилепсию от таких состояний, как пороки развития головного мозга, очаговый (туберозный) склероз и атрофические изменения в головном мозге. При идиопатической эпилепсии у

Рис. 20-6. Электроэнцефалограмма новорожденных и детей младшего возраста.

Кривые: записанные с идентичных областей черепа, позволяют видеть возрастные колебания электрической активности двигательной зоны коры: запись производили у детей, находящихся в состоянии покоя непосредственно перед сном (а); варианты нормы кривых ЭЭГ (б) у детей во время сна (сравните с предыдущими кривыми); изменения на ЭЭГ при патологии (в).



детей изменения на томограмме отсутствуют, за исключением выраженных клонико-тонических припадков, обусловивших атрофию головного мозга вследствие аноксии.

Редко фокальные очаги отличаются меньшей плотностью на КТ, что чаще бывает после длительного припадка.

Уровни в крови глюкозы, кальция, магния и электролитов обычно отражают наступающие метаболические нарушения. При подозрении на отравление ребенка медью необходимо определить уровень ее в сыворотке. Если повторные припадки сочетаются с

отставанием умственного развития, необходимо определить уровень в моче органических кислот и аминокислот.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз при идиопатической эпилепсии сложен, особенно при тонико-клонических и парциальных припадках. Частично состояния, которые следует иметь в виду, перечислены ниже.

Состояния, сопровождающиеся повторными судорогами

Опухоли головного мозга

Сосудистые заболевания мозга

Аномалии артерий и вен

Тромбоз кортикальных вен

Тромбоз или эмболия артерий мозга

Васкулит

Травма головного мозга

Субдуральная гематома

Ушиб мозга или кровоизлияние

Нейродермиты

Туберозный склероз

Нейрофиброматоз

Болезнь Штурге — Вебера

Синдром Клиппеля — Треноне — Вебера

Синдром линейного невуза

Неудержание пигмента

Аномалии головного мозга

Хромосомные аномалии (болезнь Дауна, синдром ломкой X-хромосомы)

Агенезия мозолистого тела

Порэнцефалия

Гидроцефалия

Нарушения питания

Недостаточность пиридоксина

Отравления

Свинцовая энцефалопатия

Лекарственная интоксикация (фенотиазинами, ксантинами, амфетамином)

Метаболические нарушения

Гипогликемия

Гипокальциемия и гипомагниемия

Почечная недостаточность

Водная интоксикация

Врожденные нарушения обмена веществ (фенилкетонурия, зависимость от пиридоксина, дефекты ферментов цикла мочевины, лактатацидемия, пропионовая ацидемия, болезнь мочи с запахом кленового сиропа, болезнь Менкеса)

Атрофические изменения в мозге

Постаноксические

Посттравматические

Постинфекционные

Инфекции ЦНС

Менингит

Энцефалит

Абсцесс мозга

Дегенеративные болезни мозга

Ганглиозидозы

Болезнь Баттена

Болезнь Альпера

Семейная миоклоническая эпилепсия

Тщательное обследование ребенка позволяет исключить многие из них. Кожные проявления при нейродермитах обычно очевидны, за исключением детей раннего возраста с туберозным склерозом. У них могут быть выявлены пигментированные пятна и то лишь при ультрафиолетовом освещении. При объемных внутричерепных образованиях на глазном дне определяют отек сосков зрительного нерва, при внутриутробных инфекциях — хориоретинит, признаки факоматоза — при туберозном склерозе.

Неврологическое обследование при идиопатической эпилепсии не выявляет отклонений, за редкими исключениями. Симптом Бабинского, повышение сухожильных рефлексов и анизокория могут определяться транзиторно после припадков. У больных, получающих противосудорожные средства, могут отмечаться неврологические признаки их токсического воздействия (сонливость, нистагм, атаксия).

Дифференцировать идиопатическую эпилепсию от истерических псевдоприпадков и симуляции достаточно трудно у детей и подростков. Усиленно сомкнутые веки и стон, характерные для псевдоприпадков, типичны для истинных судорог. В сомнительных случаях требуется длительно записывать ЭЭГ и тщательно сопоставлять ее данные с клиническими проявлениями.

Другие пароксизмальные нарушения можно принять за эпилепсию. К ним относятся доброкачественные пароксизмальные головкружения, приступы после задержки дыхания, мигрень, вазовагальные и кардиальные обмороки и нарколепсия. Тщательное наблюдение и описание приступов необходимы для установления диагноза. Постприступная депрессия при эпилепсии помогает дифференцировать ее от других пароксизмов.

Лечение. Врач должен знать все показания к применению и эффект от часто используемых противосудорожных средств. Кроме того, он должен обучить больного и членов его семьи пользоваться ими, внимательно относиться к любым обусловленным препаратами эмоциональным нарушениям и затруднениям в учебе.

Постоянное лечение противосудорожными препаратами. Схема лечения, способствующая предупреждать припадки и в то же время сопровождающаяся минимальными побочными эффектами, должна разрабатываться индивидуально. Выбор препарата зависит от типа припадков и в некоторой степени от возраста ребенка. Лечение всегда следует начинать с одного медикаментозного средства и повышать его дозу до тех пор, пока припадки не купируются или не разовьется токсический эффект или уровень препарата в крови не приблизится к максимальному терапевтическому. Если припадки не купируются при терапевтическом уровне препарата в крови, дополнительно можно ввести еще один или произвести замену. Определять уровень его в крови необходимо для адекватного лечения, так как скорость метаболизма и степень абсорбции противосудорожных средств варьируют

Таблица 20-4. Свойства и токсические эффекты наиболее часто используемых

Препарат	Период полу-выведения из сыворотки, ч	Терапевтическая концентрация, мкг/мл	Начальная доза, мг/кг·сут	Суточная доза
Фенобарбитал	36—72	10—30	2—3	1 или 2
Гексамидин	6—18	5—10	5	2 или 3
Дифенин	15—45	10—20	5—7	2
Карбамазепин	8—20	5—10	10—15	2 или 3
Вальпроевая кислота	6—14	40—80	10—20	3 или 4
Этосуксимид	24—36	40—80	10—20	2
Клоназепам	20—32	0,015—0,04	0,04—0,05	2
Диакarb	4—10	—	10—20	2 или 3

Время достижения стабильного уровня в крови, дни	Форма выпуска	Угрожающие жизни побочные эффекты	Другие побочные эффекты
14—21	Эликсир 4 мг/мл и таблетки по 15, 30, 60 и 100 мг	Синдром Сти- венса — Джон- сона (редко), цитопения (редко)	Гиперкинез, сонливость, лекарственная сыпь
4— 7	Таблетки по 50 и 250 мг и суспензия (50 мг/мл)	То же	
7—21	Таблетки по 50 мг и капсулы по 30 и 100 мг	Синдром Сти- венса — Джон- сона (редко), острый некроз печени (редко), цитопения (редко)	Лекарственная сыпь (10% в течение первых 2 нед), гиперпла- зия десен, лимф- аденопатия, гирсутизм, акро- мегалия, атаксия, нистагм, рвота, дистоническая реакция, рахит, дефицит фолие- вой кислоты, эмбриопатия (фетальный дефининовый синдром), если препарат исполь- зовался во время беременности
5—10	Таблетки по 100 и 200 мг	Лейкопения, тромбоцитопе- ния, апластиче- ская анемия (редко)	Сонливость, чувство диском- форта в брюшной полости
4	Капсулы по 250 мг и сироп (50 мг/мл)	Острая печеноч- ная недоста- точность, син- дром, подобный синдрому Рея	Гипераммониемия, сонливость, ало- пеция, чувство дискомфорта в брюшной полости
5— 8	Капсулы по 250 мг и сироп (50 мг/мл)	Цитопения (очень редко)	Сонливость, тошнота
10—14	Таблетки по 0,5 и 1,2 мг	То же	Сонливость (часто)
3	Таблетки по 125 и 250 мг	» »	Метаболический ацидоз, анорек- сия, уменьшение массы тела, парестезии

в широких пределах у разных больных. Необходимо помнить о том, что, несмотря на введение начальной насыщающей дозы препарата, постоянный уровень в крови достигается медленно, так как период полувыведения противосудорожных средств в большинстве случаев длителен (табл. 20-4), и что начальная неэффективность его в отношении купирования судорог может отражать этот факт в большей степени, нежели недостаток действия самого препарата. Частота введения зависит от фармакокинетики используемого средства. Чаще всего используемые противосудорожные препараты достаточно вводить дважды, максимально трижды в день. О некоторых свойствах см. в табл. 20-4.

При *petit mal* препаратом выбора служит этосуксимид. Частота припадков заметно снижается у большинства больных при достижении у них терапевтического уровня препарата в плазме. Иногда необходимо введение второго препарата — фенобарбитала или диакарба. Вальпроевая кислота и триметин также эффективны, но их токсические эффекты более выражены, нежели терапевтическое действие при таком доброкачественном состоянии, как малая форма эпилепсии.

При других формах эпилепсии больных лечат в основном фенобарбиталом, дифенином, карбамазепином и вальпроевой кислотой. Для лечения детей дошкольного возраста фенобарбитал или его производные (мефобарбитал, гексамидин) используются в первую очередь, так как вальпроевая кислота оказывает выраженное гепатотоксическое действие у лиц этой возрастной группы. Косметические эффекты дифенина, включая акромегалоидные черты лица, особенно проявляются при использовании его у детей. Применение карбамазепина у дошкольников ограничено, при этом требуется частый контроль за его уровнем в крови и проведение функциональных печеночных проб. Применение барбитуратов ограничивают у некоторых детей в связи с выраженными нарушениями их поведения даже при его средних терапевтических концентрациях в крови (гиперактивность). В этом случае следует остановиться на одном из трех препаратов других групп. У детей старшего возраста и подростков в качестве начального можно использовать карбамазепин, дифенин или вальпроевую кислоту. Заметных различий в их токсическом действии у лиц этой возрастной группы не определяется. Дифенин — наиболее трудно дозируемый из этих трех средств, так как при минимальном изменении дозы может заметно изменяться его терапевтическая концентрация. Симптомы передозировки заключаются в проявлении рвоты, тошноты, сонливости, снижении успеваемости в школе (псевдодеменция), атаксии и нистагме. При неэффективности одного средства можно использовать комбинацию. Впрочем, редко приходится назначать более двух противосудорожных веществ, однако отсутствуют доказательства того, что одновременное введение четырех препаратов и более помогает совершенствовать контроль за судорогами.

Противосудорожное лечение продолжают до тех пор, пока у больного не наступит 3—4-летняя ремиссия. Более кратковременная ремиссия считается выздоровлением у детей раннего возраста, у которых быстрое развитие головного мозга способствует повышению порога возбудимости коры в краткие сроки. Дозы препаратов следует снижать постепенно в течение нескольких месяцев. Несмотря на то что ЭЭГ помогает контролировать этот процесс, лечение не отвечает полностью современным требованиям. Некоторые исследователи считают ЭЭГ малоинформативным методом и уверены, что отменить лекарственное средство можно после соответствующей ремиссии при выявлении характерных ЭЭГ-признаков.

Неотложная помощь при тонико-клонических судорогах и эпилептическом статусе. Ее начинают с освобождения дыхательных путей и обеспечения адекватной вентиляции. Обычно бывает достаточно ввести воздуховод, осторожно освободить ротоглотку и наложить кислородную маску. Интубация трахеи требуется, но она может оказаться слишком травматичной во время приступа. Ребенка укладывают на бок, чтобы свести к минимуму риск аспирации. Противосудорожные препараты вводят внутривенно, если это возможно. До их введения забирают кровь для определения в ней уровня глюкозы, кальция, электролитов и концентрации противосудорожного препарата. Быстро вводят глюкозу (около 2 мл/кг 20% раствора в стерильной воде) в том случае, если считают, что возможной причиной припадка служит гипогликемия.

Сибазон относится к препарату выбора при продолжающемся приступе, поскольку он высокоэффективен, быстро действует и относительно малотоксичен. При этом может наступить транзиторное угнетение дыхания, особенно если больной предварительно получал препараты, угнетающие ЦНС, или если сибазон ему вводят повторно. В этом случае ему подают воздух из кислородного мешка через маску до тех пор, пока дыхание не нормализуется, обычно в течение 2—3 мин. Доза сибазона составляет 0,3 мг/кг до общей дозы 10 мг в течение 2—3 мин. Противосудорожный эффект после однократного введения длится в течение всего 30—60 мин в связи с перераспределением препарата в тканях. В связи с этим после купирования припадка сибазоном или при неэффективности его после однократного введения необходимо ввести препарат с большим периодом полувыведения (обычно фенобарбитал). Начальная доза фенобарбитала при внутривенном введении составляет около 10 мг/кг в течение 2—3 мин. Сибазон можно вводить повторно, но не ранее чем через 10 мин после окончания введения фенобарбитала, если припадки рецидивируют; можно также довести дозу фенобарбитала до 20 мг/кг. Купировать эпилептический статус можно и с помощью дифенина (20 мг/кг). Вводят его медленнее (в течение 15—20 мин) под контролем ЭКГ, так как при быстром введении снижается внутрисердечная проводи-

мость. У больных, получавших эти средства ранее, их дозы следует снизить, ориентируясь на уровень в крови до начала введения.

При эпилептическом статусе, продолжающемся более 30 мин, несмотря на проведение этих мероприятий, следует прибегать к помощи анестезиолога и реаниматолога. Эффективнее всего обычно оказывается медленное внутривенное введение барбитала, пока не прекратятся судороги. При длительном угнетении дыхания требуются немедленная интубация трахеи и искусственная вентиляция легких.

Поддерживающая терапия. К этому виду терапии относится обучение больного ребенка и членов его семьи. Длительный прогноз при идиопатической эпилепсии у детей с ненарушенным интеллектом обычно благоприятен, что следует подчеркивать в беседе с родителями, так как у большинства из них представление об эпилепсии неправильное.

Для ребенка, у которого лечение лекарственными средствами сопровождалось эффектом, ограничительные мероприятия минимальны. Плавать ему разрешается лишь при тщательном наблюдении за ним, необходимо следить за тем, чтобы он не забирался в места, откуда может упасть и получить повреждения. Все другие виды активной деятельности, в том числе занятия спортом, можно разрешать. При некорректируемых припадках требуются большие ограничения. За детьми, страдающими миоклоническими и атоническими припадками, требуется постоянное наблюдение, они должны постоянно носить специальный головной убор, предохраняющий от серьезных повреждений голову и лицо.

Подросткам с судорожными припадками свойственны эмоциональные трудности, в том числе отказ от активной деятельности и депрессия. Они могут выражаться и в страхе, утрате контроля, чувстве стыда, если приступ произошел в общественном месте из-за отношения сверстников к их болезни, и негодовании на применение препаратов. Групповые как обсуждения, так и терапия часто помогают преодолеть эти проблемы. Депрессия может быть спровоцирована противосудорожными средствами (например, гексамидином). Другие препараты, например карбамазепин, обладают антидепрессивным действием. Трудности при неконтролируемых припадках усугубляются после того, как больной закончит обучение в школе, и могут быть обусловлены невозможностью устроиться на работу и водить автомашину.

Прогноз. В большинстве случаев при проведении длительных катанестических исследований не было проведено тщательного разграничения между идиопатической эпилепсией и припадками, обусловленными органическими процессами в головном мозге. Прогноз значительно менее благоприятен у больных последней группы. *Petit mal* в чистом виде почти никогда не бывает обусловлена структурными изменениями. Почти у 80% детей с типичными абсансами по достижении ими периода половой зрелости припадки

прекращаются. Эта форма эпилепсии персистирует приблизительно у 10% больных, у других 10% развиваются тонико-клонические судороги, обычно купируемые противосудорожными средствами.

Прогноз в отношении клонико-тонических припадков у детей, у которых отсутствуют неврологические нарушения, идентичен таковому при Petit mal. Факторы риска, снижающие вероятность прекращения припадков, включают в себя продолжительность заболевания (в течение 5 лет и более) до начала лечения, заболевание ребенка в возрасте после 11 лет, снижение интеллекта, изменения, выявляемые при неврологическом обследовании, наличие нескольких типов припадков и аномальная фоновая активность, регистрируемая на ЭЭГ в межприступный период. Заболевание рецидивирует после отмены препаратов при изолированных генерализованных припадках у 10—15% больных, а при полиморфных припадках — у 40—50%. Если припадки не наступают более 5 лет, развитие рецидива маловероятно. Прогноз при фокальных припадках обсуждается далее.

Список литературы

- Delgado-Escueta A. V., Ferrendelli J. A., Prince D. A.* Basic mechanisms of the epilepsies.—Ann. Neurol., 1984, 16 (Suppl.).
- Delgado-Escueta A. V., Wasterlain C., Treiman D. M. et al.* Current concepts in neurology. Management of status epilepticus.—N. Engl. J. Med., 1982, 306, 1337.
- Glaser G. H., Kindling R.*—Dev. Med. Child. Neurol., 1983, 25, 137.
- Hollowach-Thurston J., Thurston D. L., Hixon B. B. et al.* Prognosis in childhood epilepsy.—N. Engl. J. Med., 1982, 306, 831.
- Jeavons P. M., Harding G. F. A.* Photosensitive Epilepsy.—Clinics in Developmental Medicine No. 56.—London: Spastics International Publications, 1975.
- Livingston S.* Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence.—Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1972.
- Loiseau P., Beaussart M.* The seizures of benign childhood epilepsy with Rolandic paroxysmal discharges.—Epilepsia (Amst), 1973, 14, 381.
- Morselli P. L., Pippenger C. E., Penry J. K. (eds.)* Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics.—New York: Raven Press, 1983.
- Newmark M. E., Penry J. K.* Genetics of Epilepsy. A review.—New York: Raven Press, 1980.
- Rumack C. M., Cuggenheim M.A., Fasules J. M. et al.* Transient positive postictal computed tomographic scan.—Pediatrics, 1980, 97, 263.
- Ware S., Millward-Sadler G. H.* Acute liver disease associated with sodium valproate.—Lancet, 1980, 2, 1110.

Симптоматическая эпилепсия

Симптоматической (вторичной), или органической, эпилепсией называют нарушения, при которых припадки относятся к основным клиническим проявлениям.

К состояниям, обуславливающим рецидивирующие припадки, относятся аноксические повреждения головного мозга, черепно-мозговые травмы, инфекции нервной системы, включая менингит и

энцефалит. Эпилепсия может развиваться как во время этих заболеваний, так и через несколько месяцев и даже лет после них. Запоздывание припадков связано с постепенным развитием глиозных рубцов в поврежденном мозге. Нейроны в области глиоза деформируются с изменением морфологии дендрита. Слабо ингибируемые ГАМК-ергические нейроны, по всей вероятности, наиболее чувствительны к повреждению, и их доминирование в сохраняющемся возбужденном нейроне в глиозном рубце может быть основным в развитии эпилептиформных изменений.

У лиц с симптоматической эпилепсией часто выявляют неврологические нарушения и заметное снижение интеллекта, что отличает их от больных с идиопатической эпилепсией. При компьютерной томографии черепа часто обнаруживают изменения в виде очаговой или генерализованной атрофии головного мозга. Рецидивирующие припадки могут быть связаны с многими синдромами, вызванными определенными причинами, уточнение которых не всегда возможно.

Припадки новорожденных

К этой категории могут быть отнесены все типы припадков у детей первых 2 нед жизни.

Патофизиология и этиология. Общая частота припадков у новорожденных значительно выше, чем у детей более поздних периодов жизни, но идиопатическая эпилепсия у них выявляется редко. С другой стороны, припадки у новорожденных представляют собой проявления метаболических нарушений и увеличивают риск аноксии мозга, кровотечений и инфекции в перинатальный период. Общая частота припадков составляет 1:200 живорожденных. Припадки у новорожденных обычно кратковременны, поскольку незрелые нейроны не способны поддерживать повторяющуюся активность, могут быть фокальными или мультифокальными, так как проводящие пути, соединяющие разные области коры (например, в мозолистом теле), немиелинизированны и недостаточно адекватно проводят нервные импульсы.

Специфические причины припадков у новорожденных могут быть определены в 70% случаев (табл. 20-5). Припадки в течение первых 24 ч после рождения большей частью обусловлены интранатальной асфиксией, в первые дни после рождения — внутричерепными кровоизлияниями, гипогликемией, гипокальциемией, врожденными аномалиями, отравлением медикаментозными средствами, инфекциями ЦНС и врожденными нарушениями метаболизма. Инфекцию в качестве наиболее частого этиологического фактора отмечают позднее — в течение 1—2-й недели жизни. Припадки у недоношенных обычно связаны с внутрижелудочковыми и субэпендимальными кровоизлияниями.

Клинические проявления. Припадки новорожденных могут

Таблица 20-5. Причины припадков у новорожденных и их характеристика

Причина	Процент от общего числа случаев	Время начала	Предшествующие или сопутствующие состояния
Гипоксическая — ишемическая энцефалопатия	До 60	Первые сутки	Перинатальная асфиксия
Внутричерепные кровоизлияния	10—15	2-й день или позднее	Родовая травма
Инфекция	10—20	Обычно 3-й день или позднее	Преждевременный разрыв околоплодных оболочек
Гипогликемия	8—10	2-й день или позднее	Малый гестационный возраст, диабет у беременной
Гипокальциемия/ гипомагнемия	10—20	То же	Малая масса тела при рождении, перинатальная асфиксия
Отмена лекарственных средств	<2	7—14-й день	Привыкание беременной к лекарственным препаратам, особенно к метадону
Интоксикация местноанестезирующими средствами	<1	Первые 6 ч	Местное обезболивание родов
Врожденные нарушения метаболизма (зависимость от пиридоксина, гипераммониемия, другие нарушения метаболизма органических и аминокислот)	<1	В любое время, чаще после начала кормления молоком	
Врожденные anomalies головного мозга	5—10	Любое время	Множественные anomalies развития, хромосомные дефекты
Неизвестные	10—30	Обычно 2-й день или позднее	Включены семейные случаи заболеваний

быть классифицированы по нескольким типам, в которых включают мультифокальные (фрагментарные), фокальные клонические, миоклонические и тонические судорожные приступы. Кроме того, они могут проявляться апноэ и вялостью при отсутствии двигательных компонентов.

Клонические движения при этом обычно медленны (в среднем

1—2 в 1 с) и часто настолько слабо выражены, что едва заметны (скрытые судороги). Локализованное подергивание угла рта или века, отклонение глаз в одну сторону могут быть единственными проявлениями этого состояния. Мультифокальные судороги проявляются судорожными подергиваниями многих мышечных групп, но судороги в одной группе редко продолжаются более 1—2 мин. Клоническую судорожную активность мышц рук и ног следует дифференцировать от дрожания (быстрого симметричного тремора, возникающего у некоторых детей при раздражении) и от спонтанного клонуса, обусловленного гиперактивностью спинальных рефлексов. Спонтанный клонус исчезает, если уменьшить натяжение сухожилия, что достигается пассивным сгибанием конечности. Этот способ не влияет на выраженность клонических движений судорожного происхождения.

Тремор и спонтанный клонус относятся к признакам повышенной раздражительности нервной системы на подкорковом уровне. Они обычно выявляются у детей, страдающих припадками. Судорожное апноэ трудно отличить от вызванного дисфункцией дыхательного центра. Уточнению диагноза способствует электрофизиологическое исследование.

Лабораторные исследования. Данные ЭЭГ часто помогают в диагностике, но приблизительно в $1/3$ случаев они не изменены. Результаты исследований, включающих в себя мониторинговую ЭЭГ, данные о функции сердечной и дыхательной систем, необходимы для выявления судорожного апноэ. Пик разрядки на ЭЭГ появляется перед началом приступа апноэ или в течение его ранней фазы.

Для исключения некоторых причин необходимы данные об уровне в крови глюкозы, кальция, магния и электролитов, результаты исследований спинномозговой жидкости для выявления инфекции или субарахноидального кровоизлияния.

Внутрижелудочковое или паренхиматозное кровоизлияние в мозг можно выявить при ультразвуковом исследовании. Его обязательно следует проводить у недоношенных новорожденных с судорогами.

Компьютерная томография черепа необходима для выявления аномалии развития мозга. Тщательное и упорное обследование ребенка с целью выявления врожденных нарушений обмена веществ требуется в том случае, если при начальном обследовании не нашли объяснений их судорогам. У них необходимо исследовать мочу на содержание органических и аминокислот, а также определить уровень в крови аммония и молочной кислоты. Зависимость от пиридоксина выявляют при внутривенном введении 20—50 мг пиридоксина и одновременной регистрации ЭЭГ: у детей с синдромом зависимости пики активности исчезают сразу же после введения препарата.

Лечение. Специфическое лечение проводят в большинстве слу-

чаев метаболических нарушений, обуславливающих судороги в период новорожденности. Внутривенное введение 10 мл 20% раствора глюкозы купирует судороги, вызванные гипогликемией, медленное внутривенное введение 6 мл 2,5% раствора глюконата кальция снимает гипокальциемические судороги, 6 мл 2,5% раствора сульфата магния — судороги, вызванные снижением его уровня. Лечение больных с врожденными метаболическими нарушениями обсуждается в соответствующих разделах.

Фенobarбитал представляет собой препарат выбора в качестве неспецифического средства при неонатальных припадках. Начальная насыщающая доза составляет 20 мг/кг при медленном внутривенном введении. Поддерживающая доза составляет 2—3 мг/(кг·сут). Определение его уровня в крови необходимо для уточнения дозы, так как метаболизм препарата у новорожденных сильно варьирует. Можно рекомендовать и дифенин, но нет доказательств его эффективности у новорожденных, а поддерживать уровень, обеспечивающий противосудорожный эффект, трудно из-за неполного и непредсказуемого всасывания препарата у ребенка этого возраста. Для подавления судорожной активности, не купируемой фенobarбиталом, можно однократно ввести 0,3—0,4 мг/кг сибазона.

Прогноз. Почти 20 % от общего числа новорожденных с неонатальными судорожными припадками умирают в течение первых 2 нед, 30 % выживают с остаточными явлениями и 50% выздоравливают. Отставание психического развития, персистирующие судороги, церебральные параличи относятся к обычным последствиям этого состояния. Прогноз заметно варьирует при различных формах. Наиболее благоприятен он при судорогах, связанных с гипокальциемией, без каких-либо других повреждений. Доминантно наследуемые формы доброкачественных судорожных припадков у небольшого числа детей также отличаются благоприятным прогнозом, как и у большинства детей с судорогами, обусловленными субарахноидальными кровоизлияниями. В противоположность этому он благоприятен лишь у 50 % детей с гипогликемическими и 20 % с постановочными судорожными припадками. Исход заметно менее благоприятен при постнатальных судорожных припадках, связанных с нарушениями развития мозга. У ребенка в этом случае закономерно выявляют замедление психического развития.

Прогностическое значение имеют данные ЭЭГ, записанные в межприступный период. Отсутствие электрической активности и угнетение разрядов активности у доношенного ребенка свидетельствуют, как правило, о неблагоприятном прогнозе; он благоприятен только у 12 % детей, на ЭЭГ которых выявляют многоочаговые спайковые разряды. Более 80 % детей, на ЭЭГ которых изменения отсутствуют, развиваются нормально.

Неонатальные судороги обычно регрессируют в течение не-

скольких дней от их начала даже у детей с последующими осложнениями. Другие судорожные состояния, например детский спазм, могут развиваться позднее после перенесенных неонатальных судорожных припадков. После купирования последней дозы фенобарбитала можно быстро уменьшить. Нет доказательств того, что их рецидивы более часты у детей, получавших фенобарбитал в течение только 2 мес, по сравнению с детьми, которым была проведена поддерживающая терапия в течение более продолжительного времени.

Список литературы

- Herzlinger R. A., Kandall S. R., Vaughan H. G.* Neonatal seizures associated with narcotics withdrawal.— *J. Pediatr.*, 1977, 91, 638.
- Hill A., Volpe J. J.* Seizures, hypoxic-ischemic brain damage and IVH in the newborn.— *Ann. Neurol.*, 1981, 10, 109.
- Painter M. J., Pippenger C., MacDonald H. et al.* Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures.— *Pediatr.*, 1978, 92, 315.
- Rose A. L., Lombroso C. T.* Neonatal seizure states. A study of clinical, pathological and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up.— *Pediatrics*, 1970, 45, 404.
- Tibbles J. A. R.* Dominant benign neonatal seizures.— *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1980, 22, 664.
- Volpe J. J.* *Neurology of the Newborn.*— Philadelphia: WB Saunders, 1981, pp. 111–137.

Мышечные спазмы у детей (детские миоклонические судорожные припадки, западный синдром)

Мышечные спазмы у детей представляют собой форму генерализованных миоклонических судорожных припадков, появляющихся в раннем возрасте, и ассоциируются с типичными изменениями на ЭЭГ (гипсаритмия).

Патофизиология и этиология. Детские спазмы — это неспецифическая реакция незрелой коры головного мозга на повреждение или нарушение роста и развития. Они могут быть обусловлены аноксией (особенно асфиксия новорожденных), травмой головного мозга или менингитом или внутриутробной инфекцией. Они могут развиваться и в результате метаболических нарушений незрелого нейрона (например, при фенилкетонурии, зависимости от пиридоксина, церебральном липоидозе, выраженной гипогликемии) или нарушения органической структуры мозга (туберозный склероз, синдромы Аикарди и Дауна, врожденная гидроцефалия). Очаговые церебральные нарушения (например, опухоли) редко приводят к детским спазмам. Они заканчиваются нарушением развития организации электрической активности мозга. Гипсаритмические признаки на ЭЭГ заключаются в многоочаговых высоковольтажных пиках и медленноволновой активности, что напоминает спонтанную активность изолированных структур коры головного мозга и

наводит на мысль о недостаточности внутрикорковых и афферентных связей головного мозга. Гистологическое исследование коры позволяет обнаружить несовершенство арборизации дендритов нейронов коры.

Клинические проявления. Обычный возраст, в котором начинается заболевание, колеблется между 3 и 8 мес, лишь в отдельных случаях ребенок заболевает в период новорожденности или в возрасте старше 2 лет. У половины больных детей выявляют перинатальные осложнения, в том числе асфиксию, родовую травму, менингит. Развитие детей может не нарушаться до появления судорог или его отставание предшествует судорогам. Обычно нормальное раннее развитие ребенка начинает регрессировать. У него снижается визуальная ориентация, на основании чего может быть заподозрена слепота. Глазное дно и реакция зрачка на свет при этом остаются в норме, что свидетельствует о связи слепоты с дефектом центральных зрительных путей или зрительного центра.

Детские мышечные спазмы заключаются во внезапно наступающих сгибаниях позвоночника, шеи, рук и ног с последующей более постепенной релаксацией. Они напоминают рефлекс Моро, отличаясь от последнего тем, что возникают без воздействия раздражителя. Обычно целый ряд спазмов следуют один за другим с интервалом в несколько секунд. Приступы появляются чаще всего при пробуждении. Разгибание рук и ног у многих детей выражено ярче, чем сгибание, и сопровождается криком или плачем. Может отмечаться девиация глаз вверх или поворот головы в сторону. В 30 % случаев отмечаются и другие припадки, в том числе тонико-клонические и фокальные моторные судороги.

Данные лабораторного исследования. Диагноз подтверждается при ЭЭГ. В $\frac{2}{3}$ случаев или более при первом исследовании на ней выявляют признаки гипсаритмии. У остальных детей она свидетельствует о фокальных эпилептиформах нарушениях, реже изменения отсутствуют. Признаки гипсаритмии в большинстве случаев выявляют через несколько недель от начала заболевания.

К помощи компьютерной томографии черепа прибегают с целью дифференциации отдельных форм детского спазма. Отклонения от нормы находят у $\frac{2}{3}$ детей. Чаще всего определяют атрофию мозга, реже гидроцефалию, вторичные кальцификаты в мозге, обусловленные туберозным склерозом или внутриутробной инфекцией, и агенезию мозолистого тела.

Метаболические нарушения встречаются менее чем у 5% больных, однако их выявление необходимо в связи с возможностью проведения специфического лечения. Определение уровня глюкозы в крови, анализ мочи на содержание amino- и органических кислот, попытка лечения пиридоксином (50 мг/сут) показаны при заболевании с неустановленной причиной.

Лечение. Обычные противосудорожные препараты малоэффективны. Иногда частичный эффект получают от применения клона-

зепама или вальпроевой кислоты. Более постоянное действие оказывают кортикотропин (АКТГ) и кортикостероидные гормоны, однако отчетливого преимущества одного из этих препаратов перед другими не выявлено.

АКТГ вводят внутримышечно в форме геля. Обычно принятая схема лечения заключается во введении его больших начальных доз (40—80 ЕД/сут) однократно или двукратно ежедневно до тех пор, пока не наступит эффект. Затем дозу постепенно уменьшают при общей продолжительности лечения 4—8 нед. Кортикостероиды назначают для приема внутрь в течение того же периода: преднизолон начинают с дозы 2 мг/(кг·сут), а дексаметазон — с дозы 0,3 мг/(кг·сут). Через 1—5 нед более чем у 50 % детей прекращаются спазмы и нормализуется ЭЭГ. Примерно у половины детей заболевание рецидивирует после отмены препарата. Повторный курс может вновь сопровождаться эффектом. При множественных типах судорожных припадков дети нуждаются в дополнительном лечении общепринятыми противосудорожными средствами (например, фенобарбитал). Во время лечения стероидными препаратами за детьми необходимо тщательное наблюдение, чтобы своевременно диагностировать бактериальную инфекцию, которую следует купировать антибиотиками. Гипертензия относится к обычным побочным эффектам лечения, но протекает бессимптомно.

Прогноз. Детские мышечные спазмы прекращаются под действием лечения или спонтанно обычно в возрасте до 3 лет. Другие типы судорожных припадков начинаются в более поздние периоды жизни у 50 % детей. Отставание психического развития выявляют при длительном катamnестическом наблюдении у 80—90 % больных. Около 20 % детей, обычно страдающих выраженными нарушениями психического развития, умирают в ранний период. В общем прогноз более благоприятен у детей, этиология заболевания у которых остается неизвестной и отсутствуют изменения на КТ. Они отмечаются более высокими показателями психического развития, если лечение кортикостероидами было начато сразу же после начальных приступов.

Список литературы

- Hrachovy R. A., Frost J. D., Kellaway P. et al.* Double blind study of ACTH vs. prednisone therapy in infantile spasms.—*J. Pediatr.*, 1983, 103, 641.
Lacy J. R., Penry J. K. Infantile Spasms.—New York: Raven Press, 1976.
Snead O. C. III ACTH and prednisone in childhood seizures disorders.—*Neurology*, 1983, 33, 966.
West W. J. On a peculiar form of infantile convulsions.—*Lancet*, 1841, 1, 742.

Синдром Леннокса — Гасто

Синдром представляет собой раннюю форму детской эпилепсии, характеризующуюся миоклоническими припадками или ати-

пичными приступами абсанса, регрессом интеллекта и генерализованными спайковыми разрядами на ЭЭГ, как правило, с меньшей частотой, чем при *petit mal* (обычно около 2 в 1 с).

Клинические проявления. Приступы начинаются позднее, чем детские мышечные спазмы: обычно в возрасте 2—4 лет. У ребенка появляются кратковременные миоклонические, атонические припадки и атипичный абсанс. Начало их может быть внезапным у ребенка, до того развивающегося нормально. Иногда в анамнезе есть указания на другие формы судорожных припадков или нарушения развития. В течение дня у ребенка может быть не одна сотня припадков, и поскольку он падает в момент приступа, у него отмечают склонность к кровоподтекам и повреждениям кожи, особенно на лице и голове. Отставание умственного развития и снижение интеллекта начинаются вскоре после первых припадков. При неврологическом обследовании выявляют признаки мозжечковой атаксии без каких-либо других нарушений.

Данные лабораторных исследований и дифференциальный диагноз. Подтверждение диагноза получают при анализе ЭЭГ. На ней появляются изменения в виде частых разрядов медленноволновой активности, которые у некоторых больных носят постоянный характер. При КТ черепа почти в 60% случаев определяют диффузную атрофию мозга.

Специфические заболевания, при которых у детей отмечаются аналогичные приступы судорожной активности, могут быть представлены туберозным склерозом, липоидозом мозга (особенно болезнь Баттена) и синдромом Санфилиппо. Их следует исключить только после тщательного обследования глаз и кожи и определения активности ферментов, характерных для заболеваний с известной метаболической природой.

Лечение. Реакция на противосудорожные средства недостаточно адекватна. Клоназепам, вальпроевая кислота, ацетазоламид, этосуксимид, как по отдельности, так и в сочетании, могут быть эффективными. Рефрактерных больных можно лечить АКТГ и кортикостероидами по той же схеме, что и при детских мышечных спазмах. Иногда полезной у них оказывается кетогенная диета, предусматривающая обеспечение калоража за счет жиров или триглицеридов со средней цепью.

Прогноз. Исход тот же, что и при детских мышечных спазмах. Характерные припадки и изменения на ЭЭГ обычно исчезают в более поздние периоды детства, но высокая вероятность нарушения умственного развития, несмотря на исчезновение припадков, омрачает прогноз. Он неблагоприятен у детей, у которых этот синдром служит проявлением дегенеративных болезней мозга.

Список литературы

Gastaut H., Gastaut J. L. Computerized transverse axial tomography in epilepsy.— *Epilepsia*, 1976, 17, 325.

Huttenlocher P. R. Ketonemia and seizures: Effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy.—*Pediatr. Res.*, 1976, 10, 536.

Kurokawa A., Goya N., Fukuyama Y. et al. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: A survey of natural history.—*Pediatrics*, 1980, 65, 81.

Психомоторная эпилепсия (височнодолевая эпилепсия)

Отличительная черта синдрома состоит в комплексе парциальных припадков.

Этиология. Психомоторная эпилепсия обусловлена нарушением функций височных долей. Часто в ее основе лежат атрофические изменения с формированием глиозного рубца в срединной части доли (срединный темпоральный склероз). Процесс может быть дву- или односторонним. Срединный темпоральный склероз, по-видимому, связан с эпизодами аноксии мозга. В анамнезе часты указания на перинатальную асфиксию, аноксический инсульт (в более позднем возрасте). Примером может служить эпизод нарушения дыхания во время пролонгированного тонико-клонического припадка. Травма головы, менингит, энцефалит, опухоли и сосудистые аномалии височной доли также могут приводить к развитию синдрома. К наиболее типичным опухолям относятся малых размеров доброкачественные образования, в некоторых случаях определяемые как гамартомы. У меньшего числа больных определенных анатомических нарушений не выявляется, но данные семейного анамнеза многих генераций свидетельствуют о том, что этот тип припадков, вероятно, служит признаком идиопатической эпилепсии.

Клинические проявления. В большинстве случаев аномалии выражаются комплексами парциальных припадков, о которых сообщалось в предыдущем разделе. Начинается заболевание в любом возрасте. У новорожденных и детей раннего возраста трудно диагностируется, поскольку они не могут описать характерные психические нарушения и изменения восприятия, сопутствующие припадку. Рецидивирующие вегетативные изменения, в том числе тошнота, рвота, состояние сонливости, из которого дети выводятся с трудом, а также двигательные автоматизмы (жевание, глотательные движения, бесцельные блуждания) могут быть ранними признаками. У ребенка обычно отмечают поведенческие нарушения (раздражительность, гиперкинез, агрессивность, временами кризы, быстрая смена настроения). Несколько снижается интеллект, что проявляется отставанием языкового развития. При неврологическом обследовании изменений, как правило, не выявляют, за исключением постприступной асимметрии рефлексов в некоторых случаях, еще менее характерно сужение полей зрения с верхней квадрантанопией при дефектах в височных долях.

Данные лабораторных исследований. Результаты ЭЭГ служат существенным подтверждением диагноза и позволяют определить связь судорожной активности с поражением одной или обеих

височных долей. На ней в 60% случаев появляются односторонние или двусторонние спайки или медленноволновая активность с локализацией в височных долях. Изменений, свидетельствующих о заболевании, может быть выявлено больше, если прибегнуть к помощи специальных методов, заключающихся в регистрации ЭЭГ после периода ограниченного сна или с использованием назофарингеальных и сфеноидальных отведений.

Компьютерная томография показана для исключения органических процессов в височных долях.

Лечение. Эффект от противосудорожных средств часто недостаточен, особенно если в основе заболевания лежат органические процессы. Дифенин, карбамазепин, гексамидин относятся к наиболее эффективным средствам. Добавление этосуксимида или вальпроевой кислоты иногда повышает противосудорожное действие препаратов. Внимание к поведенческим изменениям существенно в лечении этих больных. Иногда возникает необходимость поместить их в специальную школу и создать специальную программу для обучения. Некоторым детям приносят пользу психотропные средства (меридил или один из препаратов группы фенотиазинов).

При неэффективности медикаментозного лечения следует обсудить вопрос о возможности хирургического удаления эпилептогенного очага. Наиболее подходящим для этого считают поздний детский или юношеский возраст в случаях, если не выявлена опухоль или сосудистые аномалии мозга или отсутствуют выраженные поведенческие реакции после безуспешного консервативного лечения. Решение вопроса об операции и резекция височной доли входят в компетенцию сотрудников центров, специализирующихся в этой области. Наиболее подходящими кандидатами для оперативного вмешательства считают больных с односторонними передними темпоральными нарушениями, атрофическими или другими изменениями. На анатомическую локализацию эпилептогенного очага указывают данные ЭЭГ.

Прогноз. При психомоторной эпилепсии, которая может быть купирована хирургическим путем, прогноз благоприятен. Около $\frac{2}{3}$ оперированных детей избавляются от припадков, у многих из них противосудорожные средства могут вводиться в уменьшенных дозах или могут быть отменены. Поведенческие реакции часто регрессируют после оперативного вмешательства. Вторая группа больных с доброкачественным течением заболевания состоит из детей, у которых не определена причина заболевания и не нарушен интеллект. Судорожные припадки у половины из них прекращаются спонтанно в период полового созревания, у второй половины они корригируются медикаментозными средствами. Отягощающими факторами служат низкий интеллект, начало заболевания в возрасте до 2 лет и дополнительные типы припадков, например тонико-клонические.

Список литературы

- Davidson S., Falconer M. A.* Outcome of surgery in 40 children with temporal lobe epilepsy.—Lancet, 1975, 1, 1260.
- Glaser G. H.* Limbic epilepsy in childhood.—J. Nerv. Men. Dis., 1967, 144, 391.
- Lindsay J., Glaser G., Richards P.* et al. Developmental aspects of focal epilepsies of childhood treated by neurosurgery.—Dev. Med. Child. Neurol., 1984, 26, 574.
- Lindsay J., Ounsted C., Richards P.* Long-term outcome in children with temporal lobe seizures. I: Social outcome and childhood factors.—Dev. Med. Child. Neurol., 1979, 21, 285.

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ И ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ

Рецидивирующая головная боль относится к распространенным, часто доброкачественным, симптомам у детей старшего возраста и подростков; у маленьких детей она бывает редко и чаще свидетельствует о серьезном заболевании. Причиной могут быть любые болезнестойкие структуры области головы, в том числе покровные ткани черепа, внутричерепные кровеносные сосуды, черепные нервы (V, IX, X), в состав которых входят чувствительные волокна, верхние шейные нервы и оболочки основания мозга. Сам мозг, свод черепа, менингеальные оболочки нечувствительны к боли. Разные типы головной боли можно классифицировать следующим образом.

Классификация

1. Головная боль сосудистого характера
Мигрень
Повышение температуры тела
Повышение артериального давления
2. Головная боль при эпилепсии
3. Головная боль при изменении внутричерепного давления
Опухоли мозга
Низкое давление спинномозговой жидкости
4. Головная боль при напряжении
5. Головная боль психогенная
6. Головная боль при переутомлении глаз
7. Боль, обусловленная заболеванием придаточных пазух носа

Мигрень

Причиной головной боли сосудистого характера у детей нередко служит мигрень. Ее патогенез недостаточно выяснен. Причиной ауры головной боли считают спазм внутричерепных артерий, приводящий к развитию локальной ишемии ткани мозга. Головная боль в этом случае вторична и обусловлена расширением и пульсацией сосудов черепа, особенно покрывающей его кожи, приводящих к раздражению чувствительных нервных окончаний в стенках сосудов. Пищевая аллергия может провоцировать приступы мигрени.

Клиническая картина. Данные анамнеза свидетельствуют о том, что более $\frac{2}{3}$ родственников больного страдают мигренью, в большинстве семей предполагают ее доминантный тип наследования. Обычно она развивается у детей старшего возраста или в ранний подростковый период. В некоторых случаях многократная рвота в анамнезе указывает на возможность развития заболевания еще в период, когда ребенок был не в состоянии объяснить свои ощущения. Классическому приступу мигрени предшествует аура в виде преходящих зрительных, а иногда и незначительных неврологических нарушений. Зрительная аура заключается в появлении искрящейся скотомы и зигзагообразных ярких линий (фортификационный феномен), медленно движущихся перед глазами. Реже аура проявляется диплопией вследствие паралича глазодвигательного нерва (офтальмоплегическая мигрень) или транзиторной атаксией, головокружением, односторонней утратой чувствительности, гемипарезом или афазией. Через несколько минут или самое большее несколько часов после ауры появляется пульсирующая боль в одной половине головы, сопровождающаяся тошнотой и рвотой. Приступ обычно заканчивается сном. Частота приступов значительно варьирует даже у одного и того же больного; стрессовые ситуации способствуют их увеличению. Неполные формы с отсутствием ауры и атипичные приступы с двусторонней головной болью без рвоты встречаются, вероятно, значительно чаще классической формы мигрени.

Симптоматика при наиболее тяжело протекающей форме мигрени (синдром базилярной артерии) может заключаться в преходящей дисфункции отделов мозга, получающих кровь из базилярной артерии, гемианопсии, головокружении, дизартрии, диплопии, двустороннем нарушении чувствительности, альтернирующей гемиплегии и иногда в утрате сознания.

Дифференциальный диагноз. Диагноз основывается обычно на данных анамнеза при отсутствии объективных данных обследования глазного дна, физикальном и неврологическом обследовании. Сходная (пульсирующая) головная боль сопровождается повышением температуры тела, поскольку расширяются сосуды и увеличивается мозговая кровоток. В этих случаях всегда следует исключать гипертензию. Врожденные аномалии сосудов редко бывают причиной головной боли. Они обычно вызывают ощущение шума в голове и вокруг глазных яблок. Головную боль, обусловленную повышением внутричерепного давления, исключают на основании данных обследования глазного дна и рентгенографии черепа. Мигрень при синдроме базальной артерии дифференцируют с эпилепсией.

Данные лабораторных исследований. Они не представляют собой диагностической ценности. Лишь в редких случаях возникает необходимость в рентгенографии черепа, сканировании мозга и электроэнцефалографии.

Лечение. Нередко лечение сопровождается лишь частичным эффектом. Такие сосудосуживающие средства, как эрготамин и кофеин, в самом начале ауры нередко предотвращают развитие приступа. Комбинация этих препаратов (кофетамин) получила широкое применение. Детям в возрасте старше 10 лет назначают по одной таблетке при первых признаках начинающегося приступа, при необходимости через 30 мин дают еще одну таблетку. Эффективной может оказаться ацетилсалициловая кислота, поэтому ее следует назначать в первую очередь. Поддерживающее лечение фенобарбиталом иногда предупреждает развитие приступов, однако оно оправдано лишь при частых приступах, приводящих к нарушению трудоспособности. Точно установленный диагноз и внушение ребенку уверенности в том, что состояние почти нормальное, часто оказывают больший эффект, нежели медикаментозные средства. Показания к лечению детей такими потенциально опасными средствами, как метисергид и наркотики, необходимо строго ограничить.

Головная боль как симптом эпилепсии. Головная боль может быть составной частью ауры, предшествующей большому судорожному припадку, или состоянием после него. Другие вегетативные проявления (бледность кожных покровов, тахикардия или расширение зрачков) легко не заметить. Полагают, что она может быть единственным проявлением припадка. Эту концепцию подтвердить довольно трудно. Изменения на ЭЭГ у ребенка с повторяющимися приступами головной боли имеют небольшое значение для диагностики, поскольку они нередки у детей с типичной мигренью, особенно во время приступа.

Головная боль при изменениях внутричерепного давления. Этот тип головной боли, вероятно, обусловлен растяжением и деформацией сосудов и оболочек мозга. Вызываемая повышением внутричерепного давления, она часто возникает при изменении положения головы, например, при изменении положения тела. Появление ее у ребенка по утрам должно всегдастораживать врача в отношении опухоли мозга. Она часто сопровождается незначительной тошнотой и рвотой, приносящими больному облегчение. Локализация головной боли нередко указывает на локализацию опухоли мозга. Боль затылочной области почти всегда сопровождается опухолью задней черепной ямки.

Головная боль при низком внутричерепном давлении обычно обусловлена длительным истечением СМЖ после спинномозговой пункции или травматического разрыва мозговых оболочек с образованием фистулы. Она появляется почти мгновенно при попытке больного принять вертикальное положение и уменьшается в положении его лежа. Лечение заключается в обеспечении постельного режима, при этом предпочтительнее положение больного вниз лицом.

Головная боль в результате напряжения. Полагают, что этот

тип головной боли связан с длительным сокращением шейных и височных мышц, что приводит к развитию в них локальной ишемии. Ее часто охарактеризовывают как тупую, постоянно усиливающуюся к концу дня и проходящую после сна. В такой классической форме она редко наблюдается до наступления юношеского возраста.

Психогенная головная боль. Состояние депрессии у детей довольно часто сопровождается головной болью. Она постоянна в отличие от боли при органических процессах, лицо ребенка выражает страдание. Он говорит почти шепотом, у него отсутствует аппетит, его беспокоят запоры, бессонница. Недостаточное знание врачами этого синдрома приводит к тому, что ребенка подвергают многочисленным и потенциально вредным диагностическим методам обследования.

Напряжение зрения. Для уменьшения головной боли, причиной которой служит напряжение зрения, рекомендуют ношение очков. Убедительных данных, подтверждающих эту концепцию, относительно мало. В редких случаях головная боль появляется при длительном чтении у ребенка с нарушением рефракции.

Приступы головокружения у детей

Этот синдром наблюдают у маленьких детей, обычно в возрасте 1—4 лет. Причиной его считают нарушение функции вестибулярного аппарата. В типичных случаях у ребенка внезапно нарушается равновесие, что вынуждает его с целью удержаться на ногах хвататься за родителей. Дети более старшего возраста сообщают об испытываемом ими ощущении вращения. Сознание при этом не нарушается, через несколько минут ребенок чувствует себя здоровым. К возрасту 2—3 лет приступы спонтанно прекращаются. Доброкачественные пароксизмы головокружения часто ошибочно принимают за эпилептические припадки и без всяких оснований назначают противосудорожные препараты. Сохранение сознания во время приступа относится к основным признакам, отличающим от эпилепсии.

При калорической пробе с холодной водой выявляют одно- или двустороннее снижение или отсутствие вестибулярной реакции. На аудио- и электроэнцефалограмме изменения отсутствуют. При частых приступах показано пробное лечение дименгидрином.

Список литературы

- Barlow C.* Headaches and Migraine in Childhood.—Philadelphia: JB Lippincott Co., 1985.
- Congdon P. J., Forsythe W. I.* Migraine in childhood: A study of 300 children.—Dev. Med. Child. Neurol., 1979, 21, 209.
- Egger J., Wilson J., Carter C. M.* et al. Is migraine food allergy? —Lancet, 1983, 2, 865.
- Graham J. H.* et al. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache.—N. Engl. J. Med., 1966, 274, 360.

- Hockaday J. M.* Basilar migraine in childhood.—*Dev. Med. Child. Neurol.*, 1979, 21, 455.
- Koenigsberger M. R., Chutorian A. M., Gold A. P.* et al. Benign paroxysmal vertigo of childhood.—*Neurology*, 1970, 20, 1108.
- Ludvigsson J.* Propranolol used in prophylaxis of migraine in children.—*Acta Neurol. Scand.*, 1974, 50, 109.
- Malmquist C. P.* Depressions in childhood and adolescence.—*N. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 955.
- Waters W. F.* Headache and the eye.—*Lancet*, 1970, 2, 1.

НАРУШЕНИЯ СНА

Нарколепсия и катаплексия. При нарколепсии сон наступает как неконтролируемое состояние в любое время дня. В промежутках между периодами сна больной находится скорее в возбужденном, чем в заторможенном состоянии. Его приступы могут возникать на фоне любых проявлений активности, во время разговора и даже при управлении автомашиной. Заболевание служит причиной несчастных случаев и неспособности больного к выполнению школьной программы или трудовой деятельности. У детей нарколепсия не встречается, однако она нередка у подростков. Примерно у половины больных нарколепсия сочетается с катаплексией, т. е. внезапной утратой мышечного тонуса и силы, в результате чего больной падает. Сознание при этом никогда не теряется. Катаплексия обычно провоцируется эмоциональными реакциями, например взрывом смеха.

Этиология нарколепсии в большинстве случаев остается невыясненной. Иногда выявляют положительный семейный анамнез, подтверждающий возможность доминантного наследования. Определена выраженная ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA DR₂. Изредка нарколепсия служит проявлением различных неврологических реакций, например множественного склероза, энцефалита, опухолей верхних отделов среднего мозга и гипоталамуса. У больных нарушается нормальная последовательность стадий сна, замедляется переход от состояния бодрствования к фазе быстрых движений глаз. Это подтверждено данными ЭЭГ. Дифференциальная диагностика включает в себя акинетические (атонические) припадки и обмороки.

При нарколепсии эффективны стимулирующие препараты. Средством выбора служит меридил, который начинают давать в дозе 5 мг дважды или трижды в день. Амфетамины также находят применение, однако они вызывают побочные реакции, в частности уменьшение массы тела и возможность привывкания.

Сонный паралич. Он возникает при переходе от состояния бодрствования ко сну или от сна к бодрствованию. Появляется преходящая неспособность двигаться, спонтанно разрешающаяся. Иногда паралич сочетается с нарколепсией, но чаще это самостоятельное, доброкачественно текущее состояние.

Сомнамбулизм. Хождение во сне широко распространено у

детей. Его частота уменьшается по мере роста и созревания ребенка. Необходимость в лечении не возникает. Связь с эпилепсией не отмечена.

Апноэ во время сна. Различают две основные формы апноэ: обструктивную и центральную. Обструктивная форма сопровождается храпением. Периодически оно прекращается и наступают респираторные паузы, которые могут продолжаться 30 с и более. Сон в этом случае не приносит отдыха и в течение дня ребенок находится в состоянии хронической усталости. У детей это состояние возникает вторично при обструкции дыхательных путей, увеличении аденоидов и миндалин. В последнем случае показано хирургическое лечение. В некоторых случаях при отсутствии лечения может развиваться легочная гипертензия.

Центральная форма апноэ связана либо с незрелостью, либо с поражением дыхательного центра. У ребенка во время сна рецидивируют эпизоды апноэ продолжительностью 20 с и более, часто сопровождающиеся брадикардией. Это состояние нередко у недоношенных детей; сообщается, что его частота составляет более 50% среди здоровых в других отношениях детей при сроке гестации менее 35 нед. У детей более старшего возраста оно может быть симптомом заболеваний с вовлечением в процесс ствола мозга, в том числе энцефалита, опухоли ствола мозга, аномалии Арнольда — Киари и болезни Ли. Оно служит причиной внезапной смерти и иногда синдрома внезапной смерти детей грудного возраста. Больные с центральной формой апноэ требуют постоянного контроля за дыхательными движениями во время сна. У некоторых из них приступы апноэ предупреждаются некоторыми стимулирующими средствами, например теофиллином. В тяжелых случаях может возникнуть необходимость в трахеостомии и искусственной вентиляции.

Апноэ во время сна необходимо дифференцировать от ночных припадков. Регистрация у спящего ребенка ЭЭГ, ЭКГ, потока воздуха в носовых ходах и дыхательных движений облегчает дифференциальную диагностику. Те же методы позволяют различить обструктивную и центральную формы апноэ. Во время эпизода обструктивного апноэ прохождение воздуха по носовым ходам прекращается при сохранении дыхательных движений. При центральной форме и то и другое прекращается одновременно.

Список литературы

- Frank Y., Kravath R. E., Pollak C. P. et al.* Obstructive sleep apnea and its therapy: Clinical and polysomnographic manifestations.— *Pediatrics*, 1983, 71, 737.
Gabriel M., Albani M., Schulte F. J. Apneic spells and sleep states in preterm infants.— *Pediatrics*, 1976, 57, 142.
Guilleminault C., Dement W. C., Passouant P. (eds.) *Narcolepsy*.— New York: Spectrum Publications, 1976.

- Guilleminault C., McQuitty J., Ariagno R. I. et al.* Congenital central alveolar hypoventilation syndrome in six infants.—*Pediatrics*, 1982, 70, 684.
- Langdon N., van Dam M., Welsh K. I.* Genetic markers in narcolepsy.—*Lancet*, 1984, 2, 1178.
- Zarcone V.* Narcolepsy.—*N. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 1156.

Обмороки

Обморок — это преходящая утрата сознания вследствие аноксии или ишемии мозга. Он может быть вызван любым патологическим состоянием, приводящим к нарушению кислородного обеспечения мозговых нейронов. Далее приведен перечень наиболее частых форм обморочных состояний у детей:

Обморочные состояния у детей раннего возраста

Тип 1: Остановка дыхания или цианотичные приступы

Тип 2: Внезапная бледность кожных покровов

Вазовагальные обмороки

Постуральная гипотензия

Повышенная активность рефлекса с каротидного синуса

Сердечные обмороки

Обмороки с остановкой дыхания характерны преимущественно для детей в возрасте 6 мес — 4 лет. Начинаются они всегда с плача, затем у ребенка прекращается дыхание и кожа становится цианотичной. Конечности ригидно разогнуты. При продолжительной остановке дыхания наступает преходящая утрата сознания и может появиться несколько конвульсивных движений в конечностях. После этого ребенок расслабляется, дыхание восстанавливается и через несколько секунд он полностью активен. Типичная последовательность наступления остановки дыхания вслед за плачем позволяет дифференцировать это состояние от судорог. Эта форма обмороков всегда носит доброкачественный характер. Дети выздоравливают до достижения школьного возраста. Однако в более старшем возрасте у них увеличивается частота обмороков вазовагального происхождения.

Второй, или бледный, тип обмороков у детей раннего возраста сопровождается ушибы головы. Ребенок начинает плакать, затем резко бледнеет и падает, у него на короткое время прекращается дыхание, развивается мышечная гипотензия с последующей быстрой нормализацией состояния. Приступы связаны с повышением рефлексов блуждающего нерва, приводящим к отчетливой брадикардии и циркуляторным нарушениям. Типичный анамнез и отсутствие сонливости в постприступный период позволяют отличить их от эпилептических. Изменения на ЭЭГ отсутствуют, что также может помочь дифференциальной диагностике в сомнительных случаях. Приступы исчезают спонтанно в дошкольном возрасте.

Вазовагальные обмороки обусловлены болевыми ощу-

щениями или эмоциональными реакциями. В патогенезе участвуют два механизма: 1) снижение периферического сосудистого сопротивления; 2) развитие брадикардии в связи с повышением тонуса блуждающего нерва. Они приводят к гипотензии и снижению перфузии головного мозга. Уtrate сознания предшествуют нарушение зрения, головокружение, тошнота и обильное потоотделение. Больной бледнеет и оседает. Сознание восстанавливается, как правило, быстро.

Постуральная гипотензия нередко наблюдается у детей школьного возраста и подростков. Она обусловлена неадекватностью вазомоторных рефлексов, поддерживающих давление крови при изменениях положения тела. Вследствие этого давление может резко изменяться при переходе больного из положения лежа в положение стоя, особенно при утреннем пробуждении. В то же время давление может снижаться и при спокойном состоянии. Симптоматика идентична таковой при вазовагальном обмороке. Сознание восстанавливается сразу после перехода больного в горизонтальное положение. Аналогичные приступы могут возникать при мочеиспускании в положении стоя.

Обмороки при гиперактивности рефлекса с каротидного синуса относятся к редким формам обмороков. Давление на область каротидного синуса переднешейной области вызывает выраженную брадикардию с последующей гипотензией и потерей сознания у чувствительных лиц.

Сердечные обмороки могут быть проявлением снижения сердечного выброса (например, при надклапанном стенозе аорты), кислородного насыщения крови (например, при тетраде Фалло) и нарушения проводимости (полная блокада сердца, удлинённый интервал $Q - T$ и синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта). При значительном нарушении гемодинамики или оксигенации крови начавшийся обморок может трансформироваться в аноксические судороги.

Диагностические исследования. Обследование больного с указаниями в анамнезе на обморочные состояния направлено на определение стабильности вазомоторной регуляции. При подозрении на постуральную гипотензию артериальное давление измеряют в положении как лежа, так и стоя. Надавливание на область каротидного синуса позволяет воспроизвести синдром его гиперреактивности. Наконец, тщательное изучение функции сердца, в том числе ЭКГ, должно быть предпринято, когда обморочное состояние не может быть объяснено другими причинами.

Лечение. Прежде всего следует устранить внешние условия, которые могут провоцировать обморочные состояния. Ребенок с постуральной гипотензией должен быть обучен медленному вставанию с постели, он должен сразу же принимать положение лежа или сидя, как только почувствует слабость. При подтвержденном рефлексе с каротидного синуса одежда и поведение ребенка

должны исключать давление на переднюю область шеи. При часто повторяющихся обмороках второго (бледного) типа у детей раннего возраста могут быть предприняты попытки лечения атропином или его производными.

Список литературы

- Braham J., Hertzzeanu H., Yahini J. H. et al.* Reflex cardiac arrest presenting as epilepsy.— *Ann. Neurol.*, 1981, 10, 277.
Lombroso C. T., Lerman P. Breath holding spells (cyanotic and pallid infantile syncope).— *Pediatrics*, 1967, 39, 563.

БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

СТАТИЧЕСКИЕ И ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ В ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

В большинстве случаев неврологические нарушения у детей бывают врожденными или обусловлены повреждением мозга в перинатальный период и обычно не прогрессируют. Этиология их часто не совсем ясна и любая классификация в лучшем случае лишь частично удовлетворяет требованиям клиницистов. Приводимая классификация построена на основе времени появления дефекта, топике пораженных структур и этиологии, если таковая известна.

Классификация

1. Пороки развития нервной системы

А. Дефекты формирования нервной трубки

- Анэнцефалия
- Энцефалоцеле
- Миеломенингоцеле и порок развития Арнольда — Киари
- Скрытая *spina bifida*
- Дермоидный синус
- Нейрэнтеральная киста

Б. Нарушение дифференциации и роста полушарий головного мозга

- Хромосомные нарушения (см. другие разделы)
- Морфологические синдромы с задержкой умственного развития
- Голопрозэнцефалия (архинэнцефалия)

Агенезия *corpus collosum*

Пор- и гидранэнцефалия

Лиссэнцефалия

Полимикрогирия

Микроцефалия

Мегаэнцефалия

В. Врожденное нарушение циркуляции спинномозговой жидкости (врожденная гидроцефалия)

Стенозы каналов

Порок развития Денди — Уокера

«Коммуникационная» гидроцефалия

Г. Пороки развития ствола мозга

Синдром Мебиуса

2. Повреждения мозга, наступившие в перинатальный период
- А. Внутриутробные и неонатальные инфекции нервной системы
 - Врожденный сифилис
 - Врожденный токсоплазмоз
 - Цитомегаловирусная инфекция
 - Герпесвирусная инфекция новорожденных
 - Прочие вирусные энцефалиты
 - Бактериальный менингит новорожденных
 - Б. Перинатальная аноксическая энцефалопатия
 - В. Родовая мозговая травма
 - Кровоизлияния в желудочки мозга (необязательно травматического характера)
 - Кровоизлияния в мозг и его ушибы
 - Субархноидальные кровоизлияния
 - Субдуральные кровоизлияния
 - Г. Метаболические энцефалопатии новорожденных
 - Билирубиновая энцефалопатия (ядерная желтуха)
 - Гипогликемическая энцефалопатия
 - Аминоацидурия
 - Кретинизм

Дефекты формирования нервной трубки

Аномалии развития становятся более понятными после выяснения стадий формирования нервной системы (рис. 20-7). Первые признаки появления нервной ткани у человека появляются примерно к 20-му дню зародышевого периода, когда становится отчетливо видно углубление (нервный желобок) на дорсальном листке эктодермы эмбриона (см. рис. 20-7, а). В течение следующих нескольких дней желобок углубляется и его края, сближаясь, соединяются, в результате чего образуется трубка. Начинаясь почти в центральной части эмбриона, она растет как в проксимальном, так и в дистальном направлении. Ее формирование заканчивается примерно к 23-му дню зародышевого периода, за исключением двух незаращенных концов, передней и задней нейропоры (см. рис. 20-7, б). Незаращение передней нейропоры приводит впоследствии к развитию анэнцефалии и энцефалоцеле, а дефекты закрытия задней нейропоры — к незаращению дужек позвонков $L_v - S_1$ (spina bifida) и менингомиелоцеле. При незаращении дужек большинства или всех грудных, поясничных и крестцовых позвонков иногда пользуются термином «rachischisis».

Анэнцефалия. Этот порок развития становится очевидным сразу после рождения ребенка: отсутствие как мембранозной части черепа, так и полушарий головного мозга. Ствол мозга и базальные ядра могут быть достаточно развиты и видны на основании черепа. Дети при этом рождаются мертвыми либо умирают в течение нескольких дней после рождения.

Энцефалоцеле. Порок выражается в мешкообразном выпячивании мозга и мозговых оболочек через дефект черепа. Выпячивание только мозговых оболочек называют черепным менингоцеле. В 75% случаев энцефалоцеле встречается в затылочной области,

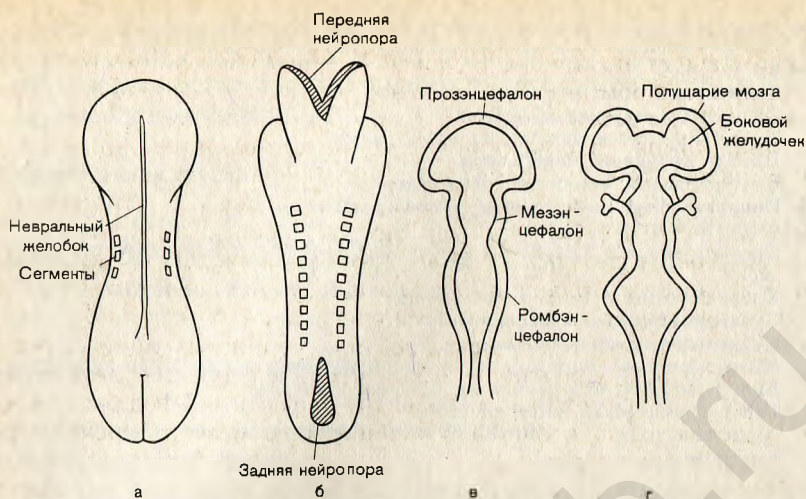


Рис. 20-7. Ранние стадии развития ЦНС у человека.

На дорсальном срезе эмбриона в возрасте 20 дней будущая нервная система представлена в виде углубления по средней линии неврального желобка (а); на 23-й день развития зародыша дорсальная часть неврального желобка закрыта, за исключением двух концов (передняя и задняя нейропоры), из которых в последующем образуется невральная трубка (б); на 28-й день полушария головного мозга эмбриона представлены одной, расположенной по средней линии, структурой: прозэнцефалон (в); на 36-й день развития сформированы парные боковые желудочки и полушария головного мозга, прослеживаются очертания желудочковой системы, включая III желудочек, водопровод мозга и IV желудочек (г).

в остальных случаях — в височной, лобной и носоглоточной областях.

Энцефалоцеле обычно обнаруживают у новорожденного в виде дефекта черепа по его средней линии, через который выступает «сидячее» или располагающееся на ножке образование. Исключение составляет энцефалоцеле в носоглоточной области, при котором не отмечается видимой патологии. У ребенка может быть обструкция носовых ходов или расщепление твердого неба. При осмотре носовых ходов обнаруживают гладкое, округлой формы, выступающее вниз образование. Энцефалоцеле в лобной области может распространяться на глазницу, в результате чего глаз выпячивается (проптоз).

Дифференцируют энцефалоцеле от черепных менингоцеле на основании данных пальпации, трансиллюминации и компьютерной томографии. В последнем случае приблизительно у $2/3$ детей выявляют сопутствующую гидроцефалию. Энцефалоцеле носоглоточной области необходимо дифференцировать от полипа носа.

Лечение заключается в хирургическом закрытии дефекта (если отсутствует выраженная сопутствующая аномалия мозга), обеспечивающем возможность благоприятного исхода. При сопутствующей гидроцефалии часто требуется операция шунтирования. Прогноз при черепном менингоцеле у 60% детей благоприятный, их

интеллектуальное и физическое развитие не страдает; более осторожно следует подходить к прогнозу при затылочном энцефалоцеле, при котором интеллектуальное развитие не нарушается примерно у 10% детей.

Spina bifida в сочетании с менингомиелоцеле. *Spina bifida* представляет собой дефект кожи, незаращение дужек позвонков (обычно $L_v - S_1$) и нервной трубки. Этот порок развития нервной системы встречается чаще других: в разных популяциях его частота составляет 0,2—0,5 на 1000 новорожденных, особенно часто в Уэльсе и Ирландии. Этиология изучена недостаточно, хотя этот порок связан, вероятно, с анэнцефалией. У женщин, у которых родились дети с анэнцефалией или менингомиелоцеле, существует большая вероятность того, что последующие дети будут страдать теми же пороками. Развитие дефекта наблюдали каждый раз у детей, если женщина в течение 1-го месяца беременности лечилась аминоптерином.

Менингомиелоцеле определяется у новорожденного по дефекту кожи на спине, ограниченному с обеих сторон незаращенными дужками позвонков. Дефект обычно прикрыт прозрачной мембраной, иногда с прикрепленной к ее внутренней поверхности нервной тканью. Истечение через мембрану спинномозговой жидкости вскоре после рождения по мере ее подсыхания и снижения проницаемости прекращается. При накоплении спинномозговой жидкости мембрана начинает выбухать и, если своевременно не производят хирургическую коррекцию, может образоваться большой мешок. Менингомиелоцеле почти во всех случаях сочетается с дефектом ствола мозга и мозжечка; в этом случае дефект называют болезнью Арнольда — Киари (рис. 20-8). Порок развития заключается в смещении вниз (в шейный отдел спинномозгового канала) недоразвитых мозжечка, IV желудочка и продолговатого мозга. Наряду с этим могут наблюдаться и другие сопутствующие пороки развития нервной ткани, в том числе стеноз мозговых каналов, прекращение миграции нервных нейронов. Примерно у 90% детей с аномалией Арнольда — Киари или стенозом мозговых каналов развивается гидроцефалия.

Неврологическое обследование детей с менингомиелоцеле для определения степени функциональных нарушений следует проводить вскоре после их рождения. Верхний уровень нарушения функции спинного мозга обычно определяют по реакции на шипок в области ног и туловища. Об отсутствии функциональных нарушений свидетельствуют движения руками и ногами в ответ на болевое раздражение, возбуждение и плач ребенка. Движения конечностями без изменения поведения не представляют собой большого диагностического значения, поскольку они могут быть рефлекторными, связанными с определенными сегментами спинного мозга, но не с высшими центрами. Нарушение иннервации мочевого пузыря проявляется недержанием мочи, перианальной

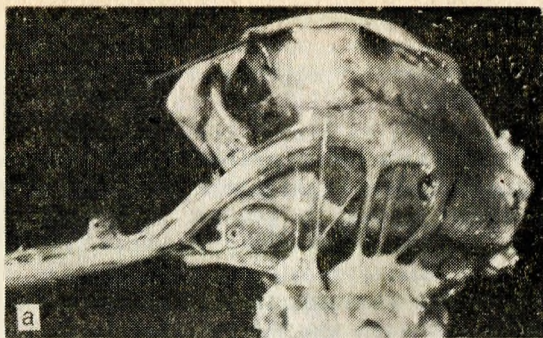


Рис. 20-8. Менингомиелоцеле и порок развития Арнольда — Киари.

Можно видеть типичную деформацию спинного мозга: его правильно сформированный грудной отдел (а) постепенно уплощается, поясничный отдел выглядит в виде пластины, плотно сросшейся с окружающей кожей; поясничные спинномозговые нервы отходят от патологически измененной невралной пластинки. Тот же случай при пороке развития Арнольда — Киари (б): продолговатый мозг и IV желудочек (стрелка) смещены книзу. выше виден неправильно сформированный мозжечок.

области — раскрытием анального сфинктера и отсутствием анального рефлекса. Нередко встречаются такие деформации, как конская стопа и врожденный вывих бедра. Денервированные конечности полностью расслаблены, рефлексы отсутствуют. При аномалии Арнольда — Киари часто нарушаются функции мозга и нижних пар черепных нервов, в результате чего наступают затруднения глотания, стридор и атрофия языка.

Единственным эффективным методом лечения при менингомиелоцеле является немедленное хирургическое закрытие кожного дефекта, предпочтительно в течение 48 ч после рождения, с целью профилактики менингита. Широкое рассечение покрывающей мембраны противопоказано, так как в ней может содержаться функционирующая нервная ткань. После закрытия дефекта за ребенком устанавливают постоянное наблюдение, поскольку возможно развитие гидроцефалии, при которой в ряде случаев также показано хирургическое лечение. При нарушении функции мочевого пузыря на мочевых путях выполняют разнообразные отключающие операции, в том числе создают анастомоз между тонкой кишкой и мочевым пузырем и производят уретеростомию. Корректирующие ортопедические операции при врожденном вывихе бедра и деформациях ноги иногда оправданы лишь в том случае, если есть шанс сохранения функции конечности. Большое значение имеет участие врачей разных специальностей как в обсуждении плана лечения, так и в самом его процессе.

Прогноз зависит от выраженности двигательных нарушений у новорожденного, иннервации мочевого пузыря и сопутствующих

аномалий развития мозга. Неблагоприятный исход даже на фоне оптимального лечения наступает при тотальном параличе ног и мочевого пузыря. Большинство детей в этом случае умирают от осложнений лечения, направленного на коррекцию гидроцефалии и хронической почечной недостаточности. Выжившие дети страдают тяжелыми двигательными нарушениями, а 50% из них — отставанием умственного развития. Неблагоприятный прогноз следует ожидать при выраженной гидроцефалии новорожденного. Дети с менее выраженными дефектами *spina bifida* и менингоцеле без выраженных неврологических нарушений при рождении развиваются нормально. Решение о хирургическом лечении при выраженных дефектах или нецелесообразности предпринять какие-либо усилия вообще представляет серьезную этическую проблему. Более 90% неоперированных детей умирают в возрасте до 1 года.

Spina bifida occulta. Эта аномалия заключается в незаращении дужек позвонков с неполным сращением задней пластинки позвонков и нередко с отсутствием остистых отростков. Чаще всего аномалия бывает на уровне $L_v - S_1$, но может встретиться в любом отделе позвоночного столба. Дефект сочетается иногда с аномалией тел позвонков в виде отсутствия их половины. Кожа и подлежащие ткани могут быть не изменены или в этой области отмечается аномальный рост волос (в виде пучков), появляются телеангиэктазии или подкожные липомы. Изолированная *spina bifida* составляет примерно 20% от всех рентгенологических находок. Лишь у небольшого процента детей выявляют выраженные сопутствующие аномалии развития спинного мозга и его корешков.

Неврологическая симптоматика, как и при менингомиелоцеле, проявляется двигательными и чувствительными нарушениями в ногах и/или нарушением функции мочевого пузыря и кишечных сфинктеров. К наиболее частым аномалиям относятся односторонняя деформация и мышечная слабость в ногах, их укорочение, трофические язвы и полая стопа. Они могут ассоциироваться с нарушением чувствительности, чаще в зоне иннервации $L_v - S_1$. Дисфункция сфинктера мочевого пузыря встречается примерно у 25% детей с неврологическими нарушениями и сопровождается недержанием мочи, отделением ее каплями и рецидивирующим воспалением мочевых путей. Она сочетается часто со слабостью анальных сфинктеров и нарушением чувствительности в области промежности. У детей старших возрастных групп, особенно у подростков, неврологическая симптоматика постепенно усугубляется.

Дифференцируют *spina bifida occulta* от опухолей спинного мозга, полиомиелита, пороков развития позвоночника, например от диастематомии и деформации стоп. Из диагностических методов исследования при отсутствии прогрессирования неврологической симптоматики можно ограничиться лишь рентгенографией позвоночника. В противном случае для исключения дефектов, для коррекции которых требуется хирургическое лечение,

прибегают к помощи миелографии с использованием метризамида или воздуха. Чаще всего встречается липома, которую обнаруживают во время операции примерно у 40% детей с неврологической симптоматикой, обусловленной *spina bifida occulta*; дермоидные кисты выявляют примерно в 5% случаев. Эти опухоли удаляют, если это возможно сделать, не повреждая нервные структуры.

Диастематомия. Аномалия представляет собой расщепление спинного мозга костной или фиброзной перегородкой обычно в поясничной области. Перегородка препятствует нормальному продвижению спинного мозга по спинномозговому каналу по мере роста ребенка. Фиксация спинного мозга в спинномозговом канале может привести к усугублению неврологической симптоматики и развитию парезов, слабости одной ноги или дисфункции мочевого пузыря. Из сопутствующих аномалий могут быть *spina bifida* с менингомиеломе, *spina bifida occulta*, дермальный синус и отсутствие половины позвонка. На коже в области дефекта нередко выявляют кожную гемангиому, липому или рост волос в виде пучков.

Диагноз ставят на основании обнаружения на рентгенограмме костного отломка в спинномозговом канале. При последующей миелографии определяют контуры дефекта. Хирургическое лечение с резекцией патологической кости к фиброзной ткани показано в том случае, если аномалия выявлена у новорожденного или ребенка раннего возраста.

Дермоидный синус. Аномалия представляет собой небольшой замкнутый дефект, основная опасность которого заключается в том, что он может стать входными воротами инфекции в субарахноидальное пространство и обусловить развитие рецидивирующего менингита. Дермоидный синус локализуется обычно в пояснично-крестцовой области, но может встречаться в любом отделе позвоночного столба или по средней линии черепа. Очаг его проекции на коже выглядит как углубление, часто окруженное пучком волос или небольшой гемангиомой. Образования в крестцовой области, известные под названием волосковые углубления, или свищи, обычно заканчиваются слепо, не сообщаясь с субарахноидальным пространством, и поэтому не представляют особой опасности. Синусовые ходы выше этого уровня требуют хирургической ревизии и закрытия.

Нейрэнтеральные кисты. Эта редко встречающаяся аномалия развития обусловлена инкорпорацией энтодермальной ткани в нервную ткань эмбриона на ранних стадиях его развития. Она представляет собой покрытые эпителием ходы и кисты, выступающие в спинномозговой канал. Чаще всего они располагаются в грудном и нижнешейном отделе позвоночника. Неврологические нарушения связаны со сдавлением спинного мозга кистозными массами.

Клиническая картина сходна с таковой при опухолях спинного

мозга. У некоторых детей происходит инфицирование субарахноидального пространства, приводящее к развитию рецидивирующего или хронического менингита. Выявление на обзорной рентгенограмме позвоночника округлого дефекта тела одного из позвонков и отходящего от него хода в направлении спинномозгового канала позволяет заподозрить нейрэнтеральную кисту. В других случаях дефект локализуется полностью в спинномозговом канале отсутствующего дефекта кости. Окончательный диагноз устанавливают лишь на основании данных миелографии и гистологического исследования удаленной во время операции ткани. Лечение заключается в хирургическом иссечении кисты.

Список литературы

- Alter M.* Anencephalus, hydrocephalus and spina bifida.—Epidemiology with special reference to a survey in Charleston, S. C.—Arch. Neurol., 1962, 7, 411.
- Caviness V. S.* The Chiari malformations of the posterior fossa and their relation to hydrocephalus.—Develop. Med. Child. Neurol., 1976, 18, 103.
- Holcomb G. W., Jr., Matson D. D.* Thoracic neurenteric cyst.—Surgery, 1954, 35, 115.
- Ingraham F. D.* Spina Bifida and Cranium Bifidum. Papers reprinted from the New England Journal of Medicine with addition of a comprehensive bibliography.—Boston: Massachusetts Medical Society, 1944.
- Laurence K. M.* The recurrence risk in spina bifida cystica and anencephaly.—Develop. Med. Child. Neurol., 1967, Suppl. 13, p. 75
- McLaughlin J. F., Shurtleff D. B., Lamers J. Y.* et al. Influence of prognosis on decisions regarding the care of newborns with myelodysplasia.—N. Engl. J. Med., 1985, 312, 1589.
- McLone D. C.* Results of treatment of children with myelomeningocele.—Clin. Neurosurg., 1983, 30, 407.
- Matson D. D.* Neurosurgery of infancy and Childhood.—Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1969.
- Matson D. D., Jerva M. J.* Recurrent meningitis associated with lumbosacral dermal sinus tracts.—J. Neurosurg., 1966, 25, 288.
- Sheptak P. R., Susen A. F.* Diastematomyelia.—Am. J. Dis., 1967, 113, 210.
- Sieben R. L., Hamida M. B., Shulman K.* Multiple cranial nerve deficits associated with the Arnold-Chiari malformation.—Neurology, 1971, 21, 673.
- Swinyard C. A.* The Child with Spina Bifida.—New York: Association for the Aid of Crippled Children, 1971.
- Thiersch J. B.* Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid administered by the oral route.—Am. J. Obstet. Gynecol., 1952, 63, 1298.

Нарушения дифференцировки и роста полушарий головного мозга

Дифференциация будущего мозга в определенную структуру у зародыша человека происходит примерно к 28-му дню развития, когда из разрастающегося переднего отдела мозговой трубки образуется передний мозговой пузырь *prosencephalon*. В последующие несколько дней передний мозговой пузырь подразделяется на два боковых пузыря, из которых в дальнейшем формируются полушария головного мозга и боковые желудочки. Стенки последних на этой стадии покрываются герминативным слоем активно деля-

щихся клеток (нейробласты). Вновь образованные нейробласты мигрируют из стенки желудочков по направлению к поверхности примитивных полушарий головного мозга, где, накапливаясь, они образуют кору мозга. Мигрировавшие первыми клетки образуют нижний корковый слой, мигрировавшие за ними — верхние слои. В результате дифференциации нейробластов образуются нейроны и глиальные клетки. Мигрирующие нейробласты через постоянно увеличивающиеся в длину отростки контактируют с просветом желудочков и в конечном счете достигают аксонов подкоркового белого вещества мозга. Аксоны, переходящие из одного полушария в другое и образующие впоследствии мозолистое тело, впервые появляются в течение 3-го месяца внутриутробного развития, а образование мозолистого тела полностью завершается к 5-му месяцу. К этому времени на поверхности коры появляются углубления, быстро увеличивающиеся в течение последних 3 мес внутриутробного развития до ясно определяющихся борозд и извилин мозга.

Мозг доношенного новорожденного содержит тот же набор нейронов, что и мозг взрослого, но масса его составляет примерно $\frac{1}{3}$ от массы мозга взрослого человека. Увеличение ее в постнатальный период происходит за счет миелинизации подкоркового белого вещества, разветвления дендритов и аксонов и увеличения глиальных клеток. Миелинизация подкоркового белого вещества и разветвление дендритов корковых нейронов, происходящее в основном в постнатальный период, представлены на рис. 20-9.

Общеизвестно, что вредные факторы, воздействующие на эмбрион и плод в возрасте до 6 мес, обуславливают нарушение развития грубых структур мозга и уменьшение общего числа нейронов. Патологические процессы, развившиеся в перинатальный период, сопряжены с более тонкими изменениями, например с запаздыванием миелинизации и меньшей разветвленностью дендритов. Потеря вещества мозга в результате деструктивных процессов, иногда в сочетании с пороками развития, может произойти в более позднем периоде внутриутробного развития и в раннем послеродовом периоде.

Голопрозэнцефалия. Голопрозэнцефалия представляет собой ранний порок развития мозга, при котором нарушается формирование его полушарий. Мозг становится непарным шаром, а боковые желудочки представлены одной расположенной по средней линии полостью. Этот дефект обычно сочетается с архинэнцефалией, т. е. с отсутствием обонятельных луковиц и пути, расщепленной губой и микрофтальмией или циклопией. Иногда голопрозэнцефалию выявляют при трисомии 13—15, в других случаях этиология ее остается неизвестной. Она сопровождается выраженными умственными и двигательными нарушениями; дети редко живут более одного года.

Агенезия мозолистого тела. При этой аномалии развития

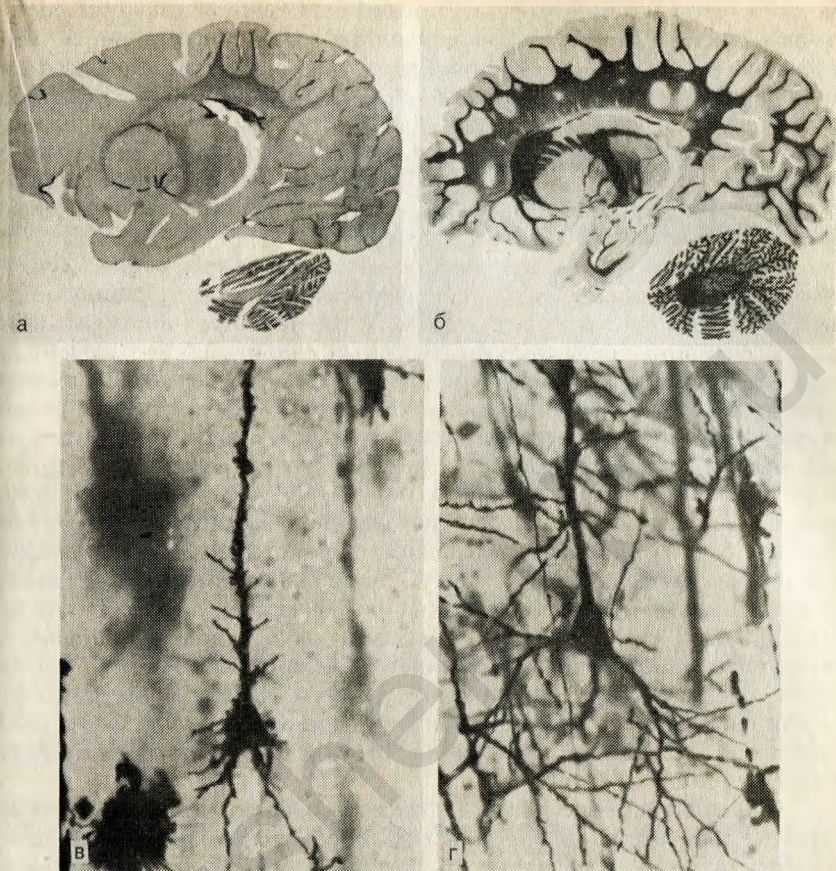


Рис. 20-9. Сагиттальный срез мозга.

В подкорковом белом веществе мозга новорожденного выявляется небольшое количество миелина (а); в мозге 9-месячного плода видна обширная миелинизация, особенно в зрительной, соматосенсорной и двигательной зонах коры (б). На единичных пирамидных нейронах, окрашенных по методу Гольджи, можно проследить развитие дендритов в лобной области коры новорожденного (в) и у ребенка в возрасте 4 лет (г), в которой заметно увеличены длина и состав дендритных разветвлений. $\times 100$.

отсутствуют волокна большого пути, соединяющего два полушария головного мозга. Иногда частичная агенезия наследуется по Х-связанному рецессивному типу; в большинстве случаев этиология остается неизвестной. При этой аномалии различают два клинических синдрома. Во-первых, у больного сохранены интеллект и двигательные функции, а аномалия сама по себе проявляется лишь нарушением передачи информации от одного полушария в другое: например, больной-правша затрудняется назвать предмет, вложенный в его левую руку, поскольку для этого необ-

ходимо, чтобы информация из правой сенсорной зоны коры поступила в речевую зону, локализованную в левом полушарии. Во-вторых, чаще всего агенезия мозолистого тела сочетается с другими пороками развития мозга, в том числе с отсутствием миграции нейронов и гидроцефалией. У детей в этом случае с самого раннего возраста наблюдаются тяжелые припадки, отставание умственного развития, увеличение размеров головы и часто гипертелоризм. Диагноз устанавливают на основании данных пневмоэнцефалографии или компьютерной томографии.

Порэнцефалия. Порэнцефалия представляет собой дефект мозговой мантии, образующийся в результате кистоподобного расширения латерального желудочка, который может достигать мягкой паутинной оболочки. Иногда ее причиной служит первичная аномалия развития мозговой мантии; в этом случае дефект обычно двусторонний со смещением заполненных жидкостью височнотеменных участков мозга. У детей с двусторонним процессом наступает полная аменция. Чаще порэнцефалия бывает односторонней и развивается вторично в результате очагового поражения мозга в последний период внутриутробного развития или в ранний послеродовой период. Из возможных этиологических причин отмечают окклюзию сосудов мозга, энцефалит и пункцию мозга. В зависимости от локализации патологического процесса у детей развиваются спастический гемипарез, одностороннее нарушение чувствительности или гомонимная гемианопсия. Иногда наблюдают одностороннее увеличение размера черепа с истончением кости на стороне порэнцефалии. Эти изменения обусловлены колебанием в результате пульсации сосудистого сплетения находящейся в полости жидкости.

Большое значение в диагностике порэнцефалии имеет трансиллюминация черепа, которой всегда следует подвергать ребенка с необъяснимым гемипарезом. Дифференцируют ее от хронического скопления жидкости в субарахноидальном пространстве, при котором также получают положительный результат при трансиллюминации. Диагноз устанавливают на основании данных пункции субдурального пространства и компьютерной томографии. В редких случаях, когда порэнцефалия сопровождается значительным увеличением размеров головы или при прогрессировании двигательных нарушений, выполняют операцию шунтирования.

Гидранэнцефалия. При этой патологии отсутствуют полушария головного мозга. Он замещен большой полостью, заполненной жидкостью. Ствол мозга и базальные ганглии достаточно развиты, а иногда определяются рудиментарные лобная и затылочная части коры. Этиология аномалии неизвестна. Возможным этиологическим фактором считают недостаточное развитие артерий мозга и его деструкцию в результате тяжелой внутриутробной инфекции.

Новорожденные с гидранэнцефалией внешне могут не отличаться от здоровых детей. Размеры головы у них находятся в пре-

Рис. 20-10. Гидроэнцефалия, выявляемая при трансиллюминации.



делах нормы или слегка увеличены. Все рефлексы, свойственные новорожденным, сохранены. Однако у больного ребенка отсутствует способность зрительного слежения, а позднее выявляют полное отсутствие произвольных движений и интеллекта. Нередко наблюдаются припадки. Предположительный диагноз ставят на основании данных трансиллюминации черепа (рис. 20-10). Подобная клиническая картина встречается при далеко зашедшей форме гидроцефалии и при обширном двустороннем скоплении жидкости в субдуральном пространстве. Диагноз следует подтвердить данными ангиографии мозга, при которой выявляют отсутствие крупных сосудов. Прогноз неблагоприятен: большинство детей умирают в возрасте до 1 года, но имеются сообщения о детях, продолжительность жизни которых в вегетативном состоянии составила более 3 лет.

Лиссэнцефалия. Аномалия развития обусловлена нарушением миграции нейронов мозга и связанным с этим недоразвитием его извилин. Поверхность полушарий выглядит гладкой; при микроскопическом исследовании выявляют отсутствие нормальных клеточных слоев коры и группы нейронов в подкорковом белом веществе. Клиническая картина заключается в тяжелом отставании умственного развития. Диагноз возможен на основании данных компьютерной томографии.

Полимикрогирия. Полимикрогирия являет собой другое нарушение миграции нейронов, результатом чего служит чрезмерное количество недостаточно сформированных извилин. Патология сочетается с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией, но в большинстве случаев этиология неизвестна. Она всегда сопровождается выраженным нарушением умственного развития. Диагноз ставят только при аутопсии.

Микроцефалия. Это дефект роста всего мозга, в результате чего размер головы более чем в 3 раза меньше нормального. Причиной патологии считают аномалию развития и деструктивные процессы мозга в период внутриутробного развития и в ранний постнатальный период. Более серьезные причины представлены в табл. 20-6.

Таблица 20-6. Причины микроцефалии

Дефект развития мозга	Внутриутробная инфекция	Нарушения в пери- и постнатальный период
Наследственная (рецессивная) микроцефалия	Врожденная краснуха	Аноксия в период внутриутробного развития или новорожденности
Монголизм и другие аутосомные и трисомные синдромы	Цитомегаловирусная инфекция	Нарушения питания ребенка в первые месяцы жизни
Облучение плода	Врожденный токсоплазмоз	Герпетическая инфекция новорожденных
Фенилкетонурия у беременной	Врожденный сифилис	
Низкорослость Секела		
Синдром Де Ланге		
Синдром Рубинштейна — Тейби		
Синдром Смита — Лемли — Опитца		
Алкогольный синдром плода		

Масса мозга порой составляет 25% от нормы. Число и сложность извилин уменьшены. Наиболее слабо выражены лобные доли, часто с непропорционально большим мозжечком. При микроцефалии, развивающейся в результате перинатальных и постнатальных патологических процессов в коре мозга, отсутствуют нейроны и глиальная ткань.

Наиболее тяжело протекает рецессивно наследуемая микроцефалия. У ребенка отмечается заметное смещение лба кзади и ушные раковины непропорционально большого размера. Нередко он хорошо развит физически, но по мере роста у него все более заметным становится отставание умственного развития.

Дифференцировать аномалию у детей следует от состояний, перечисленных в табл. 21-4. Смещение лба кзади, большого размера ушные раковины и анамнестические данные позволяют предположить наследственную микроцефалию. Поскольку ее причиной может быть фенилкетонурия у беременной, всегда следует проводить хроматографическое исследование ее мочи на выявление аминокислот или пробу с хлористым железом. В диагностике вторичной микроцефалии, обусловленной внутриутробной инфекцией,

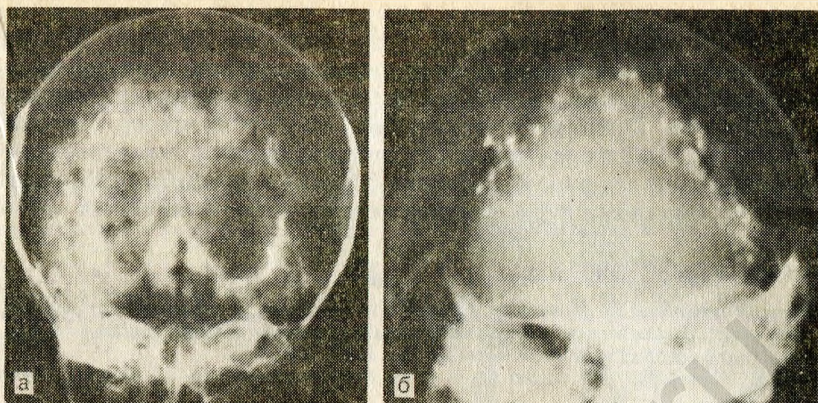


Рис. 20-11. Рентгенограмма черепа, на которой выявляются кальцификаты вокруг желудочков и гидроцефалия, развившаяся после цитомегаловирусной инфекции у новорожденного (а), и диффузные внутрижелудочковые кальцификаты при врожденном токсоплазмозе (б).

большую помощь оказывают рентгенография черепа, спинномозговая пункция и результаты серологических реакций. Диффузный кальциноз часто обнаруживаются при врожденном токсоплазмозе, тогда как кальцификаты вокруг желудочков мозга чаще преобладают при цитомегаловирусной инфекции (рис. 20-11). У детей с микроцефалией, родившихся от женщин, злоупотребляющих алкоголем, следует предположить алкогольный синдром новорожденных; для них характерны отставание внутриутробного развития, узкие глазные щели и необычные ладонные складки.

Микроцефалию необходимо дифференцировать от головы небольшого размера при синостозе сагиттального и коронарного швов. При краниосиностозе пальпируются остроконечные края в области преждевременно закрывшихся швов и определяются признаки повышенного внутричерепного давления, включая отек соска зрительного нерва и вдавления от мозговых извилин на внутренней поверхности черепа, выявляемые на рентгенограмме.

Ни одна из форм микроцефалии не поддается лечению, однако ее диагностика необходима для того, чтобы дать правильные в генетическом отношении рекомендации, поскольку некоторые нарушения при этой аномалии наследуются, тогда как другие относятся к случайным.

Мегалэнцефалия. При этом редко встречающемся пороке развития у детей отмечается чрезмерный рост мозга, что приводит к быстрому патологическому увеличению размеров головы. Имеются сообщения о чрезвычайно большом мозге, масса которого превышала 2800 г. Чрезмерный рост мозга происходит скорее за счет

разрастания глиальных клеток, нежели нейронов. Этиология его неизвестна, но он встречается при синдроме Гурлер, болезни Тэя — Сакса и метахроматической лейкодистрофии. Помимо больших размеров головы, у ребенка отмечается отставание умственного развития. Признаки повышенного внутричерепного давления отсутствуют. Дифференцируют от гидроцефалии с помощью компьютерной томографии. К прогнозу следует подходить осторожно, поскольку выраженное умственное недоразвитие выявляется часто.

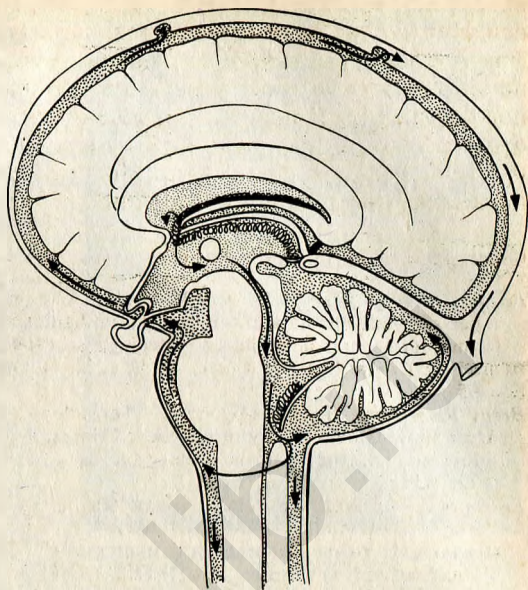
Список литературы

- Baron J., Youngblood L., Siewers M. F. et al. The incidence of cytomegaloviruses, herpes simplex, rubella and toxoplasma antibodies in microcephalic, mentally retarded and normocephalic children.—*Pediatrics*, 1969, 44, 932.
- Bishop K., Connolly J. M., Carter C. H. et al. Holoprosencephaly.—*J. Pediatr.*, 1964, 65, 406.
- Brent R. L. Radiation teratogenesis.—*Teratology*, 1980, 21, 281.
- DeMyer W. Megalencephaly in children. Clinical syndromes, genetic patterns, and differential diagnosis from other causes of megalencephaly.—*Neurology*, 1972, 22, 634.
- Freeman J. M., Gold A. P. Porencephaly simulating subdural hematoma in childhood.—*Am. J. Dis. Child.*, 1964, 107, 327.
- Haberland C., Brunngraber E. Micropolygyria: A histopathological and biochemical study.—*J. Ment. Defic. Res.*, 1972, 16, 1.
- Hamby W. B., Krauss R. F., Reswick W. F. Hydranencephaly: Clinical diagnosis. Presentation of seven cases.—*Pediatrics*, 1950, 6, 371.
- Hansen H. Epidemiological considerations on maternal hyperphenylalaninemia.—*Am. J. Ment. Defic.*, 1970, 75, 22.
- Jones K. L., Smith D. W. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy.—*Lancet*, 1973, 2, 999.
- Koch F. P., Doyle P. J. Agenesis of the corpus callosum. Report of eight cases in infancy.—*J. Pediatr.*, 1957, 50, 345.
- Lorber J., Granger R. G. Cerebral cavities following ventricular puncture in infants.—*Clin. Radiol.*, 1963, 14, 98.
- Menkes J. H., Philippart M., Clark D. B. Hereditary partial agenesis of corpus callosum.—*Arch. Neurol.*, 1964, 11, 198.
- Osburn B. I., Silverstein A. M., Prendergast R. A. et al. Experimental viral-induced congenital encephalopathies. I. Pathology of hydranencephaly and porencephaly caused by bluetongue vaccine virus.—*Lab. Invest.*, 1971, 25, 197.
- Penrose L. S. Microcephaly.—*Folia Hered. Pathol.*, 1956, 5, 79.
- Yakovlev P. I., Wadsworth R. C. Schizencephalies. A study of congenital clefts in the cerebral mantle; Clefts with fused lips.—*J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1946, 5, 169.
- Yu J. S., O'Halloran M. T. Children of mothers with phenylketonuria.—*Lancet*, 1970, 1, 210.

Гидроцефалия

Определение. Термином «гидроцефалия» обозначают любое состояние, при котором происходит увеличение желудочковой системы мозга за счет несоответствия между продукцией и абсорбцией спинномозговой жидкости (СМЖ). При прогрессирующем процессе давление СМЖ обычно повышено, но иногда может быть в пределах нормы.

Рис. 20-12. Циркуляция спинномозговой жидкости (схематическое изображение).



Патофизиология и этиология. Продукция СМЖ зависит в основном от активности транспорта ионов, особенно натрия, через специализированную эпителиальную мембрану сосудистого сплетения в полости желудочков мозга. Для поддержания осмотического равновесия жидкость пассивно поступает в полость желудочков. Она циркулирует по водопроводу мозга, IV желудочку и через его срединную апертуру поступает в субарахноидальное пространство головного мозга и отсюда с эпендимальной поверхности желудочков реабсорбируется в венозное русло. Циркуляция СМЖ схематично представлена на рис. 20-12.

Причиной гидроцефалии почти всегда служит нарушение циркуляции и абсорбции СМЖ. В редких случаях она развивается в результате повышенной секреции жидкости, что выявляется при папилломе сосудистого сплетения и опухолях, продуцирующих СМЖ.

Различают два анатомических типа гидроцефалии: 1) обструктивная, при которой нарушается циркуляция СМЖ только в системе желудочков мозга, в результате чего она не поступает в субарахноидальное пространство; расширение системы желудочков происходит проксимальнее участка обструкции; 2) коммуникационная, при которой циркуляция СМЖ в системе желудочков не нарушена, в результате чего она свободно поступает в субарахноидальное пространство спинного мозга. Абсорбция СМЖ нарушается в результате либо окклюзии субарахноидальной цистерны вокруг ствола мозга, либо облитерации суба-



Рис. 20-13. Врожденный стеноз водопровода мозга (стрелки).

Несмотря на выраженную обструктивную гидроцефалию, больной дожил до возраста 60 лет, самостоятельно обслуживая себя.

рахноидального пространства над полушариями мозга. При этом равномерно расширяется вся желудочковая система. Большое число врожденных и приобретенных заболеваний приводит к развитию гидроцефалии.

Обструктивная гидроцефалия. Чаще всего причиной этой формы гидроцефалии служит врожденный стеноз водопровода мозга. В ряде случаев он

вообще отсутствует, а вместо него имеются многочисленные небольших размеров слепо заканчивающиеся каналы или разветвления (рис. 20-13). Иногда этот порок развития наследуется как X-связанный рецессивный признак. Он может быть также результатом воспаления в области водопровода. Данные экспериментальных исследований, проведенных на некоторых видах животных, свидетельствуют о том, что этиологическая роль принадлежит вирусной инфекции плода, особенно вирусу эпидемического паротита. В редких случаях к развитию обструктивной гидроцефалии приводит сдавление водопровода мозга образованиями, распола-

Причины гидроцефалии

Обструктивная	Коммуникационная
<p>акведуктальный стеноз врожденный приобретенный постинфекционный</p> <p>опухоли среднего мозга пороки развития большой мозговой вены гематома задней черепной ямки</p> <p>порок развития Денди — Уолкера</p>	<p>порок развития Арнольда — Киари постинфекционная (менингит, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция)</p> <p>после субарахноидального кровоизлияния</p> <p>вторичная в результате чрезмерного образования СМЖ (папиллома сосудистого сплетения)</p> <p>заболевания соединительной ткани (синдром Гурлер, ахондроплазия)</p> <p>интоксикация витамином А</p>

гающимися кзади от его ствола, например врожденной аневризмой больших мозговых вен или субдуральной гематомой в задней черепной ямке. Последняя появляется в результате родовой травмы; кровотечение бывает обусловлено разрывом вен, направляющихся от поверхности мозжечка к поперечному синусу. Субдуральную гематому задней черепной ямки следует заподозрить у ребенка с гидроцефалией, возникшей в течение нескольких недель после рождения, особенно если роды были трудными. Аномалия Денди—Уолкера представляет собой врожденный дефект внутренних структур мозжечка, при котором причиной гидроцефалии служит атрезия срединной апертуры. К причинам послеродовой обструктивной гидроцефалии нередко относятся опухоли мозга, сдавливающие желудочки мозга или прорастающие в них.

Коммуникационная гидроцефалия. Этиология аномалии часто неизвестна. Встречается при синдроме Арнольда—Киари вследствие обструкции субарахноидальных путей оттока вокруг ствола мозга смещенными вниз продолговатым мозгом и мозжечком. Коммуникационная гидроцефалия может быть результатом перенесенных бактериальных менингитов, токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции и субарахноидального кровоизлияния. Причина гидроцефалии в этих случаях состоит в облитерации субарахноидального пространства фиброзной тканью, разрастающейся в ответ на воспаление или кровоизлияние. Гидроцефалия может сопровождать синдром Гурлер в результате пролиферации в субарахноидальном пространстве фиброзной ткани. Вероятной причиной гидроцефалии при ахондроплазии служит недоразвитие затылочной части черепа. Патологически малые размеры задней черепной ямки обуславливают нарушение циркуляции СМЖ в субарахноидальном пространстве основания мозга. Интоксикация витамином А редко приводит к развитию коммуникационной гидроцефалии; механизм ее развития при этом остается неясным.

Заболеваемость. Частота врожденной гидроцефалии, особенно связанной с менингомиелоцеле, варьирует среди различных групп населения, частота других ее форм составляет примерно 1 на 1000. Примерно у $\frac{1}{3}$ всех детей с гидроцефалией обнаруживают стеноз каналов мозга.

Клинические проявления. Симптоматика при гидроцефалии зависит от времени начала заболевания и степени нарушений равновесия между продукцией СМЖ и ее абсорбцией. К постоянным признакам врожденной и приобретенной гидроцефалии у детей относится патологическое увеличение размеров головы. При выраженной врожденной гидроцефалии их резкое увеличение у плода нередко затрудняет течение родов. При легкой степени гидроцефалии размеры головы у новорожденного не отличаются от нормы, но затем они начинают быстро увеличиваться. Существенное значение для ранней диагностики и оценки динамики процесса имеет

периодическое измерение окружности головы. Увеличение размеров черепа происходит во всех направлениях, особенно увеличивается лобная область. Затылочная область увеличивается при синдроме Денди — Уолкера в результате резкого расширения IV желудочка, что выявляется при трансиллюминации затылочной области. У детей с быстро прогрессирующей гидроцефалией отмечаются большой, выбухающий передний родничок и видимое на ощупь расхождение черепных швов. Кажущееся неизменным напряжение родничка не исключает гидроцефалии. Расхождение швов обуславливает резонирующий звук при перкуссии костей черепа (симптом Макьюина, или «треснувшего горшка»). Кожные вены головы часто расширены, а кожа истончена и лоснится. По мере повышения внутричерепного давления плач ребенка становится пронзительным. У детей при тяжелой форме гидроцефалии глазные яблоки часто отклоняются вниз («симптом заходящего солнца»). В далеко зашедших случаях в результате сдавления развивается атрофия зрительного нерва.

Гидроцефалия, начинающаяся в позднем детском возрасте, не сопровождается увеличением размеров головы. У ребенка появляются очевидные признаки повышения внутричерепного давления с постоянным отеком соска зрительного нерва. К частым признакам относятся спастичность и атаксия, более выраженные в ногах, а также недержание мочи. В дальнейшем прогрессивно снижается умственное развитие. В первую очередь страдают наиболее высоко развитые функции мозга (мыслительная и суждения) при сохранении функции речи, что приводит к появлению характера пустословия. Существенной корреляции между степенью гидроцефалии и нарушением интеллектуальной функции не отмечено. У некоторых детей с резко расширенной системой желудочков и истонченной мозговой мантией интеллектуальное развитие не страдает.

Результаты лабораторных исследований. Большое значение для дифференцирования гидроцефалии от других патологических состояний, сопровождающихся увеличением размеров головы, и идентификации места обструкции имеет компьютерная томография. Во многих случаях необходимо исследовать спинномозговую жидкость для исключения хронической менингеальной инфекции как причины гидроцефалии на предмет выявления повышенного уровня белка.

Дифференциальный диагноз. Некоторые заболевания, помимо гидроцефалии, приводят к патологическому увеличению свода черепа у детей. Мегалоэнцефалия во многих отношениях напоминает гидроцефалию, однако не сопровождается признаками повышения внутричерепного давления, но при ней более выражено отставание умственного развития. Длительное скопление жидкости в субдуральном пространстве может привести к значительному увеличению размеров головы ребенка. Характерно, что они увеличиваются не за счет лобной области, как при гидроцефалии, а за

счет теменной. При трансиллюминации черепа выявляют скопление жидкости в субдуральном пространстве, лобно-теменных областях, но ее результаты отрицательны при всех формах гидроцефалии, за исключением далеко зашедших случаев, когда фактически полностью отсутствует корковая мантия. При метаболических и дегенеративных заболеваниях мозга желудочки расширяются вторично в результате атрофии мозга. Размеры головы у ребенка остаются в пределах нормы или уменьшены.

О возможности вторичной гидроцефалии всегда следует думать при опухолях среднего мозга. Увеличение размеров головы, не сопровождающееся неврологическими признаками, наблюдается при опухолях мозжечка, шишковидной железы и III желудочка. Опухоль мозга следует заподозрить особенно в том случае, если размеры головы очень быстро увеличиваются у ранее вполне здорового ребенка, у которого выявляют отек соска зрительного нерва. Только тщательное нейрорентгенологическое обследование, которое всегда следует проводить до начала лечения больного с гидроцефалией, позволяет исключить у него опухоль мозга.

Лечение. Несмотря на совершенствование в последнее время методов лечения больных с гидроцефалией, все еще остается много неразрешенных проблем. В идеале следует восстановить равновесие между продукцией и реабсорбцией СМЖ. Диакарб в дозе 50—75 мг/(кг·сут) примерно на $\frac{1}{3}$ уменьшает образование СМЖ и нередко оказывается эффективным при легкой, медленно прогрессирующей форме гидроцефалии. При прогрессирующей гидроцефалии методом выбора в большинстве случаев служит операция шунтирования.

При обструктивной гидроцефалии иногда удается шунтировать место обструкции. При стенозе цистерны выполняют операцию Торкильдсена: с помощью полиэтиленовой трубки соединяют один из боковых желудочков мозга с большой цистерной и спинномозговым субарахноидальным пространством. Операция неэффективна у детей, поскольку у них недостаточно развиты эти пространства. В настоящее время широко и с успехом производят операцию шунтирования жидкости в некоторые внечерепные сосуды. Чаще всего накладывают вентрикулоперитонеальный шунт. При снижении давления в желудочке вмонтированный в шунтирующую трубку клапан западает в нее, что предотвращает полный дренаж СМЖ и спадение стенок желудочков. К осложнениям при этом типе шунтирования относятся инфицирование шунта (особенно белым стафилококком), его свертывание, тромбоз или отрыв и субдуральная гематома в результате снижения внутричерепного давления. Инфицированный шунт может служить причиной рецидивирующей септицемии или вентикулита. В любом случае шунт требуется удалить и назначить лечение антибиотиками. Тромбоз шунта тромбируется, особенно в верхней части, при увеличении количества белка в спинномозговой жидкости. Увеличение размеров головы,

шей и грудной клетки у ребенка раннего возраста служит показанием к повторной ревизии шунта. Вентрикулоперитонеальный шунт, позволяющий поступать жидкости из бокового желудочка в правое предсердие, накладывают реже из-за большей частоты его инфицирования и развития осложнений в виде эмболии легочных сосудов, окклюзии верхней полой вены и нефрита.

Для определения показаний к операции шунтирования или возможности спонтанного купирования гидроцефалии необходим тщательный всесторонний анализ состояния больного. Операция шунтирования не показана детям, у которых голова больше не увеличивается в размерах, прогрессивно увеличивается или увеличивается медленнее, нежели в норме. При острой гидроцефалии, обусловленной субарахноидальным кровоизлиянием или бактериальным менингитом, более эффективны повторные спинномозговые пункции.

Успешно выполненная операция помогает поддерживать состояние больного в течение всей его жизни. Дети в этом случае нуждаются в постоянном и тщательном врачебном наблюдении с целью своевременной диагностики дисфункции шунта. Остро развившаяся дисфункция у детей старшего возраста сопровождается быстро прогрессирующим повышением внутричерепного давления с головной болью, рвотой и ступором, переходящим в кому. Хроническая недостаточность шунта проявляется отставанием ребенка в школе, сонливостью и нарушением походки. Большую роль в ее ранней диагностике играет повторная компьютерная томография.

Прогноз. Операции шунтирования способствуют более благоприятному прогнозу. В 50—60% случаев смерть нелеченых детей связана непосредственно с основным заболеванием или с сопутствующими. Примерно у 40% детей с приостановившимся процессом умственное развитие не страдает. При длительном эффективном лечении (нейрохирургическая операция и медикаментозная терапия) около 70% больных детей переживают младенческий возраст; из них примерно у 40% умственное развитие не страдает, а у 60% наступают заметные нарушения умственного и двигательного развития. Прогноз значительно менее благоприятен у детей с гидроцефалией, сочетающейся с менингомиелоцелем.

Список литературы

- Ameli N. O.* Arrest of development and Dandy-Walker malformation.— *Brain*, 1966, 89, 4459.
- Drachman D. A., Richardson E. P.* Aqueductal narrowing congenital and acquired.— *Arch. Neurol.*, 1961, 5, 552.
- Foltz E. L., Shurtleff D. B.* Five-year comparative study of hydrocephalus in children with and without operation (113 cases).— *J. Neurosurg.*, 1963, 20, 1064.
- Gilles F., Shillio J.* Infantile hydrocephalus: Retrocerebellar subdural hematoma.— *J. Pediatr.*, 1970, 76, 529.

- Goldstein G. W. et al.* Transient hydrocephalus in premature infants: Treatment by lumbar punctures.—*Lancet*, 1976, 1, 512.
- Hagberg B., Naglo A. S.* The conservative management of infantile hydrocephalus.—*Acta Paediatr. Scand.*, 1972, 61, 165.
- Hagberg B., Sjorgen I.* The chronic brain syndrome of infantile hydrocephalus.—*Am. J. Dis. Child.*, 1966, 112, 189.
- Hart M. N., Malamud N., Ellis W. G.* The Dandy-Walker syndrome: A clinical-pathological study of 28 cases.—*Neurology*, 1972, 22, 771.
- Huttenlocher P. R.* Treatment of hydrocephalus with acetazolamide. Results in 15 cases.—*J. Pediatr.*, 1965, 66, 1023.
- Ignelzi R. J., Kirsch W. M.* Follow-up analysis of ventriculoperitoneal and ventriculoatrial shunts for hydrocephalus.—*J. Neurosurg.*, 1975, 42, 679.
- Laurence K. M., Coates S.* The natural history of hydrocephalus. Detailed analysis of 182 unoperated cases.—*Arch. Dis. Child.*, 1962, 37, 345.
- Milhorat T. H.* Hydrocephalus and the cerebrospinal Fluid.—Baltimore: Williams and Wilkins, 1972.
- Olsen L., Frykberg T.* Complications in the treatment of hydrocephalus in children.—*Acta Paediatr. Scand.*, 1983, 72, 385.
- Russell D. S.* Observations on the pathology of hydrocephalus.—Special Report No. 265. Medical Research Council London: His Majesty's Stationery Office, 1949.
- Schick R. W., Matson D. D.* What is arrested hydrocephalus?—*J. Pediatr.*, 1961, 58, 791.
- Timmons G. D., Johnson K. P.* Aqueductal stenosis and hydrocephalus after mumps encephalitis.—*N. Engl. J. Med.*, 1970, 283, 1505.
- Woodard W. K., Miller L. J., Legant O.* Acute and chronic hypervitaminosis A in a 4 month old infant.—*J. Pediatr.*, 1961, 59, 260.

Дефекты развития ствола мозга

Синдром Мебиуса. Этот синдром, известный также под названием врожденной ядерной аплазии, заключается в отсутствии или недоразвитии черепных нервов и их ядер. Чаще всего в процесс вовлекается VII пара, но могут поражаться и другие. При выраженных изменениях у ребенка появляются птоз, полная офтальмоплегия, он не способен закрывать глаза, лицо его становится неподвижным, жевание и глотание затруднены. Синдром нередко сочетается с другими врожденными аномалиями, в том числе с отсутствием грудных мышц и деформацией стопы. Амимия лицевых мышц и постоянное слюнотечение создают ошибочное впечатление умственного недоразвития. При дисфункции век важно защитить роговицу глаз путем закапывания искусственных слез и наложением на них повязки на ночь. Сообщается о семейных случаях заболевания.

Список литературы

- Becker-Christensen F., Lund H. T.* A family with Möbius syndrome.—*J. Pediatr.*, 1974, 84, 115.
- Hoefnagel D., Biery B.* Spasmus nutans.—*Develop. Med. Child. Neurol.*, 1968, 10, 32.
- Van Allen M. W., Blodi F. C.* Neurologic aspects of the Moebius syndrome.—*Neurology*, 1960, 10, 249.

Повреждение мозга в перинатальный период

Повреждения ЦНС в перинатальный период служат основной причиной умственного недоразвития и непрогрессирующих двигательных нарушений. Отчасти это обусловлено воздействием на рождающегося ребенка разнообразных стрессовых факторов, отчасти — особой чувствительностью незрелой ЦНС к различным агентам. К наиболее важным причинам относятся аноксия мозга, травма, инфекция, гипербилирубинемия, гипогликемия, гипотиреозидизм и врожденные нарушения обмена аминокислот. Реакция недостаточно созревшего мозга на эти факторы значительно отличается от реакции ЦНС взрослого человека.

Аноксия мозга у детей раннего возраста в отличие от детей старших возрастных групп и взрослых часто обуславливает избирательное повреждение подкорковых структур и нейронов коры; это особенно относится к недоношенным новорожденным, у которых подкорковое белое вещество мозга чрезвычайно ранимо. При аутопсии в мозге таких детей, перенесших повторные эпизоды аноксии, часто находят околожелудочковое размягчение белого вещества. Довольно чувствительны к аноксии у новорожденных базальные ганглии. При гистологическом исследовании в них выявляют уменьшение числа нейронов и замещение их миелином, что придает им мраморный вид в окрашенном препарате.

Менингеальная инфекция у новорожденных значительно чаще, чем у детей более старших возрастных групп, приводит к развитию церебритов и церебральных васкулитов и соответственно к повреждению мозга у большинства выживших. Краснуха, цитомегаловирус, вирусы герпеса и Коксаки, а также токсоплазма чаще повреждают мозг плода и новорожденного, чем лиц более старшего возраста. Реакция со стороны нервной системы проявляется обычно в развитии обширных некрозов ткани.

Повышение в крови новорожденного уровня свободного билирубина выше 150—200 мг/л приводит к повреждению отдельных структур мозга. Особенно ранимы базальные ганглии и ядра черепных нервов, в том числе VIII пары, расположенных в нижней части ствола мозга. К наиболее выраженным, остро развивающимся изменениям относится окрашивание ядер в желтый цвет (ядерная желтуха) вследствие отложения в них билирубина. Для хронического процесса типичны уменьшение числа нервных клеток и патологическая миелинизация.

Выраженная гипогликемия у новорожденного приводит к развитию диффузного некроза корковых нейронов и повреждению мозжечка. Однако относительная редкость этих изменений указывает, по-видимому, на меньшую чувствительность незрелого мозга к гипогликемии.

Некоторые болезни обмена приводят к дисфункции мозга в результате нарушения процессов его развития. К ним относятся

врожденный гипотиреозидизм (кретинизм) и большая группа врожденных нарушений обмена аминокислот, чаще всего фенилкетонурия. К двум наиболее важным процессам формирования мозга относятся миелинизация подкоркового белого вещества и разветвление дендритов и развитие синаптических связей между нервными клетками (см. рис. 20-9). Именно эти процессы и происходят при метаболической энцефалопатии детей раннего возраста. Патологическая миелинизация особенно наглядно проявляется при фенилкетонурии и болезни кленового сиропа. Установлено, что при кретинизме нарушается процесс как разветвления корковых дендритов, так и миелинизации.

К одной из важных проблем педиатрии относится слишком малое число ранних клинических признаков поражения ЦНС у большинства детей, заболевших в перинатальный период. Мозговые нарушения после кажущегося вначале улучшения состояния в полной мере проявляются лишь после окончательного формирования мозга. Чаще всего больной ребенок отличается нарушением интеллекта разной степени: от выраженного умственного недоразвития до умеренного отставания в учебе. У некоторых детей преобладают двигательные нарушения при относительной сохранности интеллектуальной деятельности, у других начинаются припадки, иногда через год или более после перенесенного заболевания. Поскольку умственные и двигательные нарушения центрального характера проявляются в отдаленные сроки, точно определить, которое из перенесенных в неонатальный период заболеваний послужило их причиной, не представляется возможным. Таким образом, этиология стойких мозговых нарушений у большинства детей остается невыясненной или ее лишь предполагают.

Список литературы

- Anderson J. M., Milner R. D. G., Stritch S. J.* Effects of neonatal hypoglycemia on the nervous system: A pathological study.—*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1967, 30, 295.
- Banker B. Q., Larroche J. C.* Periventricular leukomalacia of infancy: A form of neonatal anoxic encephalopathy.—*Arch. Neurol.*, 1962, 7, 386.
- Berman P. H., Banker B. Q.* Neonatal meningitis. A clinical and pathological study of 29 cases.—*Pediatrics*, 1966, 38, 6.
- Diamond I. et al.* Kernicterus: Revised concepts of pathogenesis and management.—*Pediatrics*, 1966, 38, 539.
- Eayres J. T., Horn G.* The development of cerebral cortex in hypothyroid and starved rats.—*Anat. Rec.*, 1955, 121, 53.
- Norman R. M.* État marbré of the corpus striatum following birth injury.—*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1947, 10, 12.
- Premsky A. L., Carr S., Moser H. W.* Development of myelin in inherited disorders of amino acid metabolism.—*Arch. Neurol.*, 1968, 19, 552.
- Rosman N. P. et al.* The effect of thyroid deficiency on myelination of brain.—*Neurology*, 1972, 22, 99.
- Towbin A.* Central nervous system damage in the human fetus and newborn infant.—*Am. J. Dis. Child.*, 1970, 119, 529.
- Volpe J. J.* *Neurology of the Newborn.*—Philadelphia: WB Saunders, 1981.

Церебральный паралич (болезнь Литтла)

Церебральным параличом обозначают определенный вид прогрессирующих двигательных нарушений центрального генеза, развивающихся в перинатальный или пренатальный период. Он служит одной из наиболее частых причин инвалидизации детей. В США насчитывают почти 300 000 детей, страдающих этим заболеванием. Оно не представляет собой специфического заболевания, это скорее всего группа заболеваний разной этиологии.

Этиология. Литтл в 1843 г. впервые установил прямую связь церебрального паралича с неонатальной аноксией. Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что более $\frac{1}{3}$ детей с этой патологией рождаются с массой тела менее 2500 г. Наиболее вероятным этиологическим фактором развития церебрального паралича у них служит перенесенная аноксия мозга, часто осложненная внутрижелудочковым и субэпендимальным кровоизлиянием; родовая травма также вызывает его, особенно у детей со спастической гемиплегией. Меньший процент в этиологии составляют врожденные аномалии мозга и окклюзии мозговых сосудов у плода. Ядерная желтуха, считавшаяся до введения в практику обменного переливания крови при гипербилирубинемии у новорожденного одной из основных причин церебрального паралича, в настоящее время встречается относительно редко.

Патология. У детей с наиболее выраженным процессом часто наблюдают распространенную атрофию мозга, нередко с образованием полости в подкорковом белом веществе. При ригидности и экстрапирамидных двигательных нарушениях выявляют атрофию базальных ганглиев. При гемиплегии часто обнаруживают атрофию и глиозное перерождение контралатерального полушария, обычно ограниченные областью кровоснабжения средней мозговой артерии и, вероятно, обусловленные ее окклюзией. В некоторых случаях развивается порэнцефалия. При легких формах церебрального паралича мозг выглядит неизменным, но его масса часто уменьшена. Нередко рассеянный характер подкоркового белого вещества позволяет предположить разрушение некоторых нервных волокон в результате перенесенного инсульта.

Клинические проявления. Клиническая классификация больных с церебральным параличом основывается на генезе двигательных нарушений.

Классификация

1. Спастический церебральный паралич
 - Тетраплегия
 - Параплегия
 - Гемиплегия
 - Моноплегия
2. Экстрапирамидный церебральный паралич
 - Хореоатетоз
 - Дистония

3. Атонический церебральный паралич
Атоническая диплегия
Врожденная мозжечковая атаксия
4. Смешанные формы

Спастический церебральный паралич. Это наиболее часто встречающаяся форма паралича. В раннем периоде он проявляется повышенной рефлекторной возбудимостью и стойким сохранением неонатальных рефлексов. Гиперактивность хватательного рефлекса приводит к тому, что пальцы ребенка плотно сжаты в кулак. К постоянным признакам относятся длительно сохраняющиеся тонические рефлексы шеи. Когда ребенку придают вертикальное положение, поддерживая его под мышки, у него выгибается спина дугой с ригидной экстензией и аддукцией и ротацией бедер внутрь (положение экстензии). Выраженная аддукция бедер приводит к перекрещиванию ног (симптом ножниц). При выраженном параличе выгибание спины и симптом ножниц наблюдаются у ребенка даже в покое. Сухожильные рефлексы живые, часто с устойчивым клонусом стоп. Большое диагностическое значение у детей в возрасте старше 2 лет имеет положительный симптом Бабинского. С возрастом спастичность и ригидность становятся более очевидными и часто приводят к патологическому положению конечностей и контрактурам. У них часты сгибательная контрактура позвоночника, ограничение абдукции и наружная ротация бедер с ограничением разгибания и супинации предплечий. Двусторонняя патология характерна для псевдобульбарного паралича; по этой причине у детей нарушается процесс глотания и появляются чрезмерная болтливость и шутовство.

При спастической тетраплегии процесс распространяется на обе руки и обе ноги. Она сочетается обычно с нарушением умственного развития. В клинической картине преобладают симптомы псевдобульбарного паралича с судорожным синдромом. Диплегия отражает двигательные нарушения конечностей, более выраженные в ногах. Вовлечение в процесс рук проявляется лишь несовершенством хватательных движений, а у детей старшего возраста — неуклюжестью движений рук. Признаки псевдобульбарного паралича могут отсутствовать или проявляются лишь подергиванием челюсти. Интеллектуально больные часто вполне сохранны, но нередко у них наблюдается апраксия, приводящая к затруднению чтения и письма. Более 50% детей с диплегией рождаются с небольшой массой тела.

Спастическая параплегия, редкая форма церебрального паралича, проявляется поражением только ног. Всегда следует иметь в виду возможность повреждения спинного мозга у ребенка со спастичностью ног.

Спастическую гемиплегию выявляют почти у $\frac{1}{3}$ детей, страдающих церебральным параличом. При этом у них часто развивается гомонимная гемианопсия и нарушается чувствительность на

стороне гемиплегии. Рука больного принимает довольно своеобразное положение: предплечье согнуто в локтевом суставе и пронировано, кисть согнута. Эти дети хромают, волоча большую ногу и описывают ею круг. Интеллектуальный уровень зависит от того, в одном полушарии или обоих развивается процесс. Судороги в ранний период жизни снижают вероятность нормального интеллектуального развития.

Моноплегия, спастический паралич одной конечности, встречается редко. При тщательном неврологическом обследовании обычно диагностируют асимметричную диплегию или гемиплегию, более выраженные в одной конечности.

Экстрапирамидный церебральный паралич. В раннем детском возрасте заболевание проявляется гипотонией, а у детей старшего возраста — хореоатетоидными движениями и дистонией. Идентифицировать его возможно лишь у детей, достигших возраста 6 мес; ранним признаком служит аномальное положение рук при попытках ребенка дотянуться до какого-либо предмета. Хореоатетоз в сочетании с глухотой почти всегда обусловлен ядерной желтухой. Сочетание двигательных нарушений с отсутствием речевой функции из-за глухоты может создать ошибочное впечатление о выраженном умственном недоразвитии; вывод об интеллектуальной способности можно сделать лишь после длительного и всестороннего обследования ребенка.

Атоническая диплегия. Это определение служит целям диагностики и предполагает наличие гипотонии и двигательных нарушений при поражении ЦНС. При этом всегда заметно нарушается умственное развитие. В отличие от мышечной гипотонии при периферических нейромышечных заболеваниях сухожильные рефлексы при атонической диплегии живые или повышены. У детей старшего возраста отмечается некоторая спастичность.

Врожденная мозжечковая атаксия. При этой редкой форме церебрального паралича у ребенка снижаются сухожильные рефлексы на фоне мышечной гипотонии. Обычно к возрасту 2 лет у него появляются интенционный тремор и атактическая походка. Нистагм нехарактерен. Эта симптоматика может сопровождаться нарушением умственного развития легкой степени.

Дифференциальный диагноз. Спастический церебральный паралич необходимо дифференцировать от лейкоцистозов. Полезную диагностическую информацию в сомнительных случаях можно получить при анализе спинномозговой жидкости: количество белка в ней всегда увеличено при лейкоцистозе и остается в норме при церебральном параличе. При увеличении размеров головы ребенка или признаках повышенного внутричерепного давления необходимо исключить гидроцефалию или скопление жидкости в субдуральном пространстве, также

вызывающих развитие спастического паралича. В редких случаях медленно растущую опухоль полушария головного мозга можно принять за гемиплегическую форму церебрального паралича. При опухоли прогрессивно усугубляется неврологическая симптоматика и обычно появляются признаки повышенного внутричерепного давления. При спастичности и параличе группы мышц ниже уровня шейного отдела необходимо исключить повреждение спинного мозга, включая родовую травму шейного отдела позвоночника, опухоли и врожденные пороки развития. Спастическую диплегию иногда ошибочно принимают за мышечную дистрофию: в том и в другом случае наблюдают контрактуру нижней части позвоночника и паралич ног. Однако при мышечной дистрофии отсутствует спастичность, а сухожильные рефлексы остаются в норме или снижены. В сомнительных случаях и в ранние стадии заболевания большое диагностическое значение имеет определение сывороточных ферментов, особенно креатинфосфокиназы, уровень которой всегда повышается при мышечной дистрофии Дюшенна.

Атоническую диплегию необходимо дифференцировать от ряда нейромышечных заболеваний, включая болезнь Верднига — Гоффманна и доброкачественную врожденную мышечную гипотонию. При нарушении умственного развития и сохранении сухожильных рефлексов диагноз обычно не вызывает сомнений.

Врожденную мозжечковую атаксию дифференцируют от некоторых медленно прогрессирующих дегенеративных заболеваний мозжечка. В ранние стадии болезни ее особенно трудно отличить от атаксии-телеангиэктазии, при которой детям обычно ставят диагноз церебрального паралича. Двигательные нарушения, выявляемые в семье более чем у одного ребенка, всегда должны настораживать врача в отношении правильности диагноза, поскольку такой нозологической единицы, как «семейный церебральный паралич», не существует.

Прогноз. Исход у детей с церебральным параличом зависит от степени сопутствующих нарушений умственного развития. При сохранности интеллекта ребенок может приспособиться к жизни даже при довольно выраженных двигательных нарушениях. Большую роль при этом играют отношение к ребенку родственников и условия его обучения и лечения.

Лечение и профилактика. Лечение детей с церебральным параличом заключается в предоставлении им наиболее оптимальных условий для физического и социального развития. Специфическое лечение предусматривает раннее начало специальных гимнастических упражнений, предупреждающих развитие контрактур, ортопедические мероприятия и хирургические операции, позволяющие повысить подвижность, и занятия по специально подобранной программе с целью компенсации, насколько это возможно, двигательных и интеллектуальных нарушений.

Профилактика церебрального паралича представляет собой

вызов педиатрам. Многие достигнуто в профилактике ядерной желтухи в результате введения в практику методов коррекции гипербилирубинемии у новорожденных. Педантичные наблюдения и уход за ребенком, родившимся с небольшой массой тела, позволяют снизить уровень заболеваемости спастической диплегией. Особое значение имеет состояние дыхательной системы: следует немедленно купировать приступы апноэ.

Список литературы

- Cohen M. E., Duffner P. K.* Prognostic indicators in hemiparetic cerebral palsy.— *Ann. Neurol.*, 1981, 9, 353.
- Crothers B., Paine R.* The natural history of cerebral palsy.— Cambridge: Harvard University Press, 1959.
- Ford F.-R.* Cerebral birth injuries and their results.— *Medicine*, 1926, 5, 121.
- McDonald A. D.* The aetiology of spastic diplegia. A synthesis of epidemiological and pathological evidence.— *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1964, 6, 277.
- Mitchell R. G.* The prevention of cerebral palsy.— *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1971, 13, 127.
- Myers R. E.* Atropic cortical sclerosis with status marmoratus in the perinatally damaged monkey.— *Neurology*, 1969, 19, 1177.
- Plum P.* Aetiology of athetosis with special reference to neonatal asphyxia, idiopathic icterus and ABO-incompatibility.— *Arch. Dis. Child.*, 1965, 40, 376.
- Towbin A.* The Pathology of Cerebral Palsy.— Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1960.
- Witchell T. E.* The neurological examination in infantile cerebral palsy.— *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1963, 5, 271.

Эктодермальные дисплазии

К этим синдромам относятся врожденные болезни кожи и ЦНС, часто в сочетании с аномалиями зрения и внутренних органов.

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля). Это заболевание с чрезвычайно разнообразной клинической картиной, наследуемое по доминантному типу, представляет собой основную причину нарушения умственного развития и трудно корригируемых судорог. Примерно 50% случаев относится к новым мутациям. При полном развитии заболевания в процесс вовлекаются многие органы, в том числе мозг, кожа, глаза, почки, сердце, кости и легкие.

В мозге по всему корковому слою серого вещества появляются склеротические бляшки (бугорки). Они состоят из колоний астроцитов, нейронов и причудливых гигантских клеток без обычной для мозга организации клеток. Кроме того, в околожелудочковых отделах встречаются глиальные узелки. Они постепенно увеличиваются в размере и кальцифицируются. Опухоли околожелудочковой ткани, состоящие из гигантских астроцитов и кровеносных сосудов, могут формировать большие массы, закупоривающие межжелудочковое отверстие.

К наиболее характерным клиническим признакам при вовлечении в процесс мозга относятся судороги, наблюдающиеся более чем у 90% больных. В течение первого года жизни ребенка могут беспокоить миоклонические припадки; большие судорожные и психомоторные припадки доминируют у детей более старшего возраста. Умственное развитие нарушается (от легкой до тяжелой степени) у 60—70% больных. Типичны поведенческие изменения, особенно гиперактивность и склонность к разрушающим действиям. Очаговые неврологические признаки (гемипарез или гемипанопсия) присоединяются редко, за исключением больных с околожелудочковой гигантоклеточной астроцитомой, у которых головная боль и отек соска зрительного нерва обычно связаны с обструкцией желудочков.

Аденома сальных желез наиболее типична для туберозного склероза. Она представлена небольшими ярко-красного или коричневого цвета узелками, располагающимися в виде бабочки на носу и щеках. Гистологически они состоят из фиброзной ткани и кровеносных сосудов. Появляются они обычно в возрасте 2—5 лет, у детей более старшего возраста их обнаруживают в 80% случаев. Гипопигментированные пятна овальной или неправильной формы размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре на коже рук, ног и туловища отмечают с момента рождения ребенка. При инфантильном спазме они позволяют с уверенностью поставить диагноз туберозного склероза. К другим кожным проявлениям относятся слегка возвышающиеся уплотненные участки, локализованные обычно на спине (шагреньевые бляшки), и фибромы десен и околоногтевых лож.

Во многих органах, особенно в почках, сердце, печени, селезенке и легких, находят доброкачественные опухоли, состоящие из фиброзной ткани, жира, кровеносных сосудов и гладкомышечных волокон. Опухоли почек, встречающиеся у 80% больных, могут приводить к развитию почечной недостаточности в результате сдавления мочеточников или почечных лоханок. К редким, но серьезным осложнениям туберозного склероза относится рабдомиома сердца, проявляющаяся прогрессирующей сердечной недостаточностью, нарушениями ритма или синдромом внезапной смерти. Небольшие опухолевидные узелки и кистозные пороки развития легких могут стать причиной рецидивирующего пневмоторакса. Почти у 50% больных в процесс вовлекается сетчатка (белые или желтого цвета возвышающиеся участки, нередко располагающиеся по краю зрительного диска), что определяет при исследовании глазного дна. Они представляют собой порок развития нервно-волокнутого слоя сетчатки и состоят в основном из глиальных волокон и ее недоразвитых нейроглиальных клеток. Острота зрения при этом обычно не нарушается.

Диагноз основывается на клинических признаках. Его под-

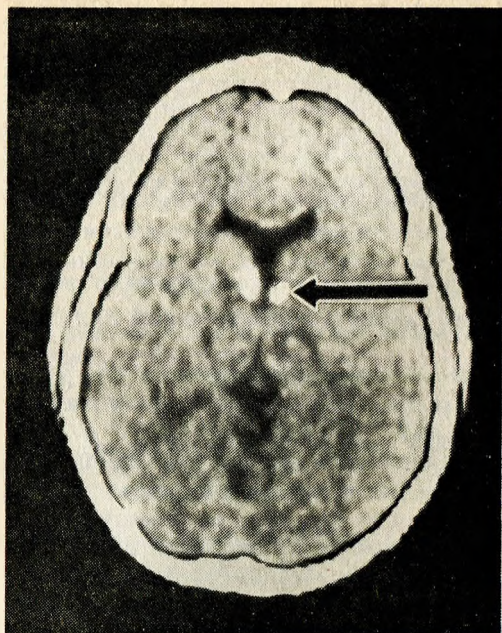


Рис. 20-14. Томограмма черепа 9-летней девочки, страдающей туберозным склерозом, с гипопигментированными пятнами на коже, отставанием умственного развития и миоклоническими судорогами в раннем детстве.

На томограмме видны два плотных, кальцифицированных очага околожелудочковой локализации, типичных для туберозного склероза.

тверждают выявляемые на рентгенограмме черепа и компьютерной томограмме типичные кальцификаты (рис. 20-14). При рентгенографии длинных трубчатых костей, особенно пястных и плюсневых, обнаруживают участки склероза и разрежения. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявляют вовлечение в процесс почек.

Прогноз чрезвычайно variabelен. Больные с поражением легкой степени ведут нормальный образ жизни. Особого к себе внимания требуют больные с выраженными нарушениями умственного развития. Причинами ранней их смерти могут быть эпилептический статус, опухоль мозга, почечная недостаточность или опухоль сердца.

Ведение больных заключается в купировании припадков и оценке интеллектуального статуса с целью выбора соответствующей программы обучения. Для коррекции гиперактивности у детей младших возрастных групп с успехом используют меридил.

Иссечение опухоли показано только в том случае, если она отличается большими размерами и локализуется вблизи межжелудочкового отверстия. Существенное значение имеет генетическое консультирование. Родителей следует тщательно обследовать на предмет выявления у них анатомических аномалий, в том числе на коже, сетчатке и в мозге (компьютерная томография). При туберозном склерозе у одного из них вероятность развития заболевания

Рис. 20-15. Пятна цвета кофе с молоком у ребенка с нейрофиброматозом.

ния у последующих детей составляет 50%; при отсутствии аномалий у родителей следует предположить вероятность новой мутации.

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)

Нейрофиброматоз наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако новые мутации встречаются примерно в 50% всех случаев заболевания. Клиническая картина чрезвычайно вариабельна. Кожа вовлекается в процесс у большинства больных. На ней появляются типичные возвышающиеся пятна цвета кофе с молоком неправильной формы (рис. 20-15). Несмотря на то что несколько подобных пятен может быть обнаружено у вполне здоровых детей, однако их количество более шести и диаметр более 1¹/₂ см служат патогномичным признаком нейрофиброматоза. Кроме того, для него типичны веснушки, особенно в подмышечной области, и общая гиперпигментация кожи.

Характерно, что кожные и подкожные нейрофиброматозные узлы появляются у детей старшего возраста и подростков. Считают, что нейрофибромы развиваются из леммоцитов периферических нервов. Кожные опухоли образуют сложные, сидящие на ножке массы мягкой консистенции (фиброзный моллюск), подкожные пальпируются под кожей в виде мягких узелков, прикрепленных к более крупным периферическим нервам. Реже встречаются нейромы, образующие большие инфильтрирующие опухоли; локализуясь обычно на лице или одной из конечностей, они обуславливают заметные косметические дефекты. Примерно у 10% больных происходит их саркоматозное перерождение; у детей оно наступает редко.

Нейрофибромы головного мозга и корешков спинномозговых нервов обуславливают разнообразную неврологическую симптоматику. При опухолях VIII пары черепных нервов (неврома слухового нерва) больной жалуется на шум в ушах, у него развивается глухота, исчезает роговичный рефлекс, появляются головокруже-



ние, атаксия и признаки повышенного внутричерепного давления. Нейрофиброма корешков спинного мозга проявляется признаками экстремедуллярной спинномозговой опухоли. В этих случаях увеличивается частота других опухолей, таких как глиома зрительного нерва и перекреста зрительных путей, менингиом и феохромоцитом.

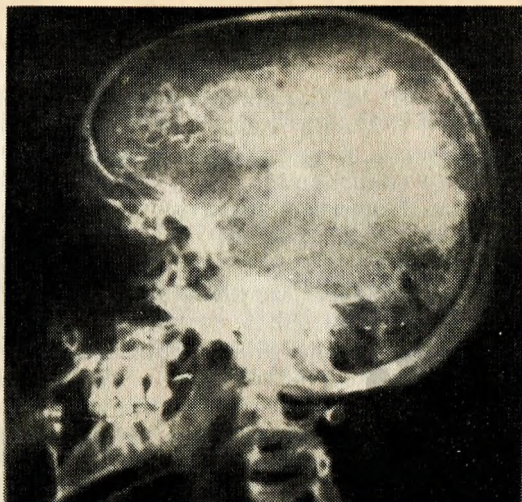
Наряду с этим встречается большое разнообразие сопутствующих пороков развития, включая врожденную кривошею и псевдоартроз большеберцовой кости, кисты длинных трубчатых костей, гипертрофию костей и мягких тканей, сколиоз, мегалоэнцефалию и аномалию большого крыла крыловидной кости с пульсирующим экзофтальмом. Обычно отмечается легкая степень нарушения умственного развития. Судороги развиваются примерно у 5% больных. Прогноз довольно благоприятный; основной риск составляет увеличение частоты развития невралгических опухолей и сарком.

Диагноз нейрофиброматоза основывается на данных физикального обследования. В отсутствие кожных проявлений диагноз подтверждают результатами биопсии одного из подкожных узелков. Тщательно собранный анамнез и обследование близких родственников имеют существенное значение для определения наследственного характера заболевания или его новой мутации. Родителей следует предупредить о том, что, если они страдают нейрофиброматозом, риск этого заболевания у их детей составляет 50%. Лечение ограничивается удалением опухолей, вызывающих боль или нарушение функций, и быстрорастущих масс с подозрением на их злокачественное перерождение.

Болезнь Стерджа — Вебера (энцефалотригеминальный ангиоматоз)

Заболевание относится к спорадическим и не связано с известными наследственными факторами. Оно представлено врожденной капиллярной гемангиомой на коже лица и шеи, слизистых, мозговых и сосудистых оболочек, обычно односторонней. Кожная ангиома, так называемый огненный невус или пятно портвейна, локализуется по ходу тройничного нерва, в основном по его глазничной ветви, но иногда распространяется и на шейные сегменты. Из мозговых оболочек часто в процесс вовлекается мягкая сосудистая в височно-затылочной области. Медленный кровотек в ее сосудах обуславливает развитие аноксии подлежащего участка коры, что проявляется судорогами, нарушением умственного развития и гемипарезом или гемианопсией на стороне, противоположной очагу поражения. Субарахноидальные кровоизлияния происходят редко. Кальцификаты в коре можно видеть на рентгенограмме черепа даже у детей младшего возраста и почти всегда у детей старшего возраста (рис. 20-16). Они часто криволинейны и имеют двойной контур (форма железнодорожных рельсов) и патогномо-

Рис. 20-16. Рентгенограмма черепа при болезни Стерджа — Вебера. Видны распространенные кальцификаты.



ничны для невуса лица у детей. Ангиома сосудистой оболочки у младенцев приводит к развитию пучеглазия, а у детей старшего возраста — к глаукоме.

Лечение детей с болезнью Стерджа — Вебера зависит от клинических проявлений: при судорожных состояниях назначают противосудорожные средства, при парезе конечностей — психотропные; периодически исследуют глазное дно с целью своевременной диагностики глаукомы. При некорректируемых судорожных состояниях показана резекция пораженного участка коры мозга. С косметической целью на лицо наносят разнообразные кремы.

Синдром Клиппеля — Треноне — Вебера

Больные напоминают таковых при болезни Стерджа — Вебера. Окрашенный невус кожи выявляется всегда и отличается значительно большим распространением по туловищу и конечностям. Кроме того, у больного гипертрофированы мягкие ткани (особенно на лице и конечностях), определяются глаукома, аномалии строения пальцев, гемангиомы внутренних органов, мегалоэнцефалия, дети страдают отсталостью умственного развития.

Ахромия

Больные отличаются гипопигментацией кожи живота и груди. Депигментированные участки имеют причудливую форму (завитки) и выявляются у ребенка уже с момента рождения. У половины больных страдает функция ЦНС (отставание умственного развития, судороги).

Синдром линейного невуса

Более чем у 50% больных синдром сочетается с дисфункцией ЦНС. Типичными признаками его служат миоклонические судороги и другие их типы, отставание психического развития и гемипарезы.

Болезнь Гиппеля — Линдау

Синдром часто относят к нейрокожным заболеваниям, несмотря на отсутствие поражений кожи. Ангиома сетчатки часто сочетается с гемангиобластомой мозжечка, гемангиомой спинного мозга, гипернефромой и цистаденомой внутренних органов. Сообщается о доминантном наследовании заболевания у членов некоторых семей. Клиническая картина выражается в потере зрения и симптомах поражения мозжечка и спинного мозга; заболевание обычно выявляется в подростковом или более позднем возрасте.

Список литературы

- Alexander G. L., Norman R. M.* The Sturge-Weber Syndrome.— Bristol: John Wright and Sons, 1960.
- Cooper J. R.* Brain tumors in hereditary multiple system hamartomatosis (tuberous sclerosis).— *J. Neurosurg.*, 1971, 34, 194.
- Crowe F. W., Schull W. J., Neel J. V.* Multiple Neurofibromatosis.— Springfield Il: Charles C. Thomas, 1956.
- Fienman N. L., Yakovac W. C.* Neurofibromatosis in childhood.— *J. Pediatr.*, 1970, 76, 339.
- Gold A. G., Freeman J. M.* Depigmented nevi: The earliest sign of tuberous sclerosis.— *Pediatrics*, 1965, 35, 1003.
- Gomez M. R. (ed.)* Tuberous sclerosis.— New York: Raven Press. 1979.
- Hurwitz S., Braverman I. M.* White spots in tuberous sclerosis.— *J. Pediatr.*, 1970, 77, 587.
- Peterman A. F., Hayles A. B., Dockerty M. B. et al.* Encephalotrigeminal angiomatosis (Sturge-Weber disease). Clinical Study of 35 cases.— *JAMA*, 1958, 167, 2169.
- Pitt M. J., Mosher J. F., Ederken J.* Abnormal periosteum and bone in neurofibromatosis.— *Radiology*, 1972, 103, 143.

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В МОЗГЕ

Наиболее типична для этой группы заболеваний прогрессирующая утрата ранее приобретенных интеллектуальных, двигательных и сенсорных функций. В большинстве случаев они наследуются по аутосомно-рецессивному типу; у некоторых больных выявляют специфические нарушения ферментативных процессов. Определение активности ферментов в ряде случаев позволяет в настоящее время выявить носителя признака (гетерозигота), а также способствует пренатальной диагностике. Однако некоторые дегенеративные изменения мозга невозможно отнести к какой-либо категории. При большинстве из них эффективной терапии не существует.

Классифицируют обычно в зависимости от того, какое вещество мозга (белое или серое) поражено. Реже подразделение зависит от вовлеченной в процесс функциональной системы, например базальных ганглиев и спинно-мозжечковых структур. При вовлечении в процесс преимущественно серого вещества в клинической картине преобладает раннее развитие слабоумия и судорожных припадков, тогда как к ранним клиническим проявлениям поражения белого вещества относятся двигательные нарушения в виде спастичности, гипотонии или атаксии. В конечном счете при обеих формах заболевания отмечают тенденцию к поражению всех отделов нервной системы, так что в итоге клиническая картина при них идентична; ребенок становится абсолютно беспомощным, у него отсутствуют интеллект и произвольные двигательные функции.

Классификация

- I. *Дегенерация серого вещества*
 - A. *Болезни накопления нейронов*
 1. *Болезни накопления ганглиозидов*
Болезнь Тея — Сакса
Генерализованный ганглиозидоз
 2. *Болезни накопления сфинголипидов*
Болезнь Гоше у детей
Болезнь Ниманна — Пика
Болезнь Фарбера (липогранулематоз)
 3. *Другие болезни накопления нейронов*
Поздняя (инфантильная и ювенильная формы) церебромакулярная дегенерация (Бильшовского, Шпильмейера — Фогта — Баттена)
Болезнь накопления гликогена в сердце, мышцах и ЦНС (болезнь Помпе)
 - B. *Дегенерация серого вещества, не сопровождающаяся накоплением нейронов*
Болезнь Альпера
Болезнь Ли
Болезнь курчавых волос (Менке)
Подострый склерозирующий панэнцефалит
- II. *Дегенерация белого вещества*
 - A. *Лейкодистрофии*
Метахроматическая лейкодистрофия (сульфатный липидоз)
Болезнь Краббе (цереброзидный липидоз)
Суданофильные лейкодистрофии
Болезнь Канавана
 - B. *Демиелинизирующие болезни*
Болезнь Шильдера
Рассеянный склероз
Нейромиелит зрительного нерва
- III. *Системная дегенерация*
 - A. *Спинно-мозжечковая и мозжечковая дегенерация*
Атаксия Фридрейха и ее разновидности
Атаксия-телеангиэктазия
Синдром Бессена-Корнцвейга
Болезнь Рефсума
 - B. *Дегенерация базальных ганглиев*
Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация)
Деформирующая мышечная дистония
Хорея Гентингтона
Болезнь Галлервордена — Шпатца

Болезни накопления

Для этой группы заболеваний типично накопление липидных веществ в нейронах мозга. В большинстве случаев они представлены сфинголипидом и реже ганглиозидом. Сфинголипиды в норме входят в состав клеточной мембраны. Простейшие из них состоят из сфингозина и жирных кислот.

Они относятся к церамиду. В более сложных сфинголипидах к молекуле церамида присоединяется ряд боковых цепочек. Некоторые соединения церамида играют исключительно важную роль в развитии заболеваний с накоплением липидов в нейронах ЦНС (табл. 20-7).

Т а б л и ц а 20-7. Сфинголипиды, определяемые при болезнях накопления липидов

Заболевание	Накапливаемая субстанция
Болезнь Ниманна — Пика	Церамид-р-холин (сфингомиелин)
Болезнь Гоше	Церамидоглюкоза (глюкоцереброзид)
Генерализованный ганглиозидоз	Церамидоглюкозогалактоза-ацетилгалактоза-мингалактоза (GM ₁) ¹
Ювенильный GM ₁ -ганглиозидоз	Сиаловая кислота
Болезнь Тея — Сакса	Церамидоглюкозогалактоза-ацетилгалактозамин (GM ₂)
Болезнь Сандхоффа	Сиаловая кислота

¹ Это основной ганглиозид, в норме определяемый в мозге человека.

Ганглиозиды представляют собой сложные сфинголипиды, в норме в больших количествах присутствующие в нейронах; функция их не выяснена. Дефицит специфических ферментов, в норме разрушающих сфинголипиды, приводит к накоплению в нейронах липидов. Вообще продукты разрушения ферментов накапливаются в клетках.

При классификации ганглиозидов обычно пользуются системой терминологии, предложенной Svennerholm. Согласно ей, литерой обозначают ганглиозиды: «М», «Д» или «Т», число групп сиаловой кислоты (соответственно моно-, ди- или трисиаловая кислота), а цифры 1, 2 или 3 относятся к количеству гексозидов в молекуле. Тетрагексозиды обозначают цифрой 1, тригексозиды — цифрой 2, дигексозиды — цифрой 3.

Болезни накопления ганглиозидов

В эту категорию включают несколько заболеваний; их различают по клиническим признакам, возрасту, в котором они начинаются, и активности специфических ферментов. Все они насле-

Таблица 20-8. Болезни накопления ганглиозидов

Заболевание	Ферментативный дефект	Возраст начала заболевания	Характерная клиническая картина
Болезнь Тея — Сакса (GM ₂ -ганглиозидоз, тип 1)	Отсутствие гексозаминидазы А	3—6 мес	Гиперакузия, слабоумие, припадки, вишнево-красный цвет слепого пятна
Болезнь Сандхоффа (GM ₂ -ганглиозидоз, тип 2)	Отсутствие гексозаминидаз А и В	3—6 мес	То же
Ювенильная форма GM ₂ -ганглиозидоза (GM ₂ -ганглиозидоз, тип 3)	Частичный дефицит гексозаминидазы А	2—6 лет	Слабоумие, атаксия, спастичность, припадки
Генерализованный ганглиозидоз (GM ₁ -ганглиозидоз, тип 1)	Отсутствие β-галактозидаз А, В и С	Пренатальный период раннего детства	Гепатоспленомегалия, по клинике напоминает синдром Гурлер; костные изменения, нарушения умственного развития и двигательных функций
Ювенильная форма GM ₁ -ганглиозидоза GM ₁ (ганглиозидоз, тип 2)	Отсутствие β-галактозидаз В и С	6 мес — 2 года	Спастичность, атаксия, слабоумие

дуются по рецессивному типу. Отличительные клинические признаки представлены в табл. 20-8. Ферментативные нарушения при каждом заболевании происходят во всех клетках организма, но функциональные изменения ограничиваются ЦНС, за исключением генерализованного ганглиозидоза, при котором наряду с дегенеративными изменениями в мозге в процесс вовлекаются внутренние органы и скелет. Диагноз основывается на изменениях активности ферментов в лейкоцитах. Признаком гетерозиготного носителя служит частичное нарушение активности фермента. Пренатальный диагноз возможен на основании оценки активности ферментов в культуре клеток амниотической жидкости.

Болезнь Тея — Сакса. Инфантильный тип церебромакулярной дегенерации оказался наиболее часто встречающимся из всех типов ганглиозидоза. Заболевают чаще дети евреев рода ашке-нази; частота носителей заболевания среди них составляет 2,7%, что примерно в 10 раз выше, чем в других группах населения. Заболевание отличается довольно типичной клинической картиной. Ранее нормально развивающийся ребенок в возрасте

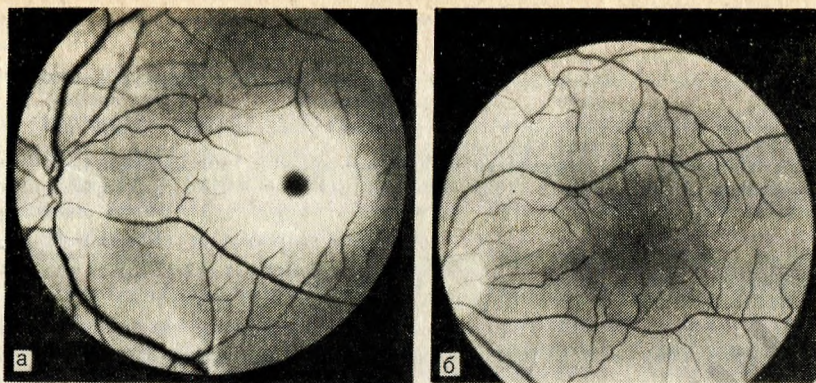


Рис. 20-17. Глазное дно с вишнево-красным окрашиванием (темное пятно) в области слепого пятна при болезни Тея — Сакса (а) и в норме (б).

2—6 мес становится апатичным, теряет интерес к окружающему, у него прогрессивно снижаются двигательные функции и острота зрения. К ранним симптомам относится чрезмерная боязнь шума (гиперакузия). В поздних стадиях присоединяются прогрессирующая спастичность с гиперрефлексией и положением децеребрации, затруднения при кормлении ребенка и патологическое увеличение размеров головы, большие судорожные, тонические или миоклонические припадки. Наиболее характерным признаком служит вишнево-красный цвет слепого пятна; это ярко-красный участок в области центрального углубления, окруженный серовато-белым ободком (рис. 20-17). Последнее обусловлено отложением липидов в окружающих сетчатку ганглиозных клетках. Вишнево-красное пятно не является патогномичным признаком; оно встречается также при болезни Ниманна — Пика и Сандхоффа (см. табл. 20-7). Результаты общепринятых лабораторных исследований не представляют диагностической ценности. Количество белка в спинномозговой жидкости обычно находится в пределах нормы, но может повыситься активность лактатдегидрогеназы и глутаминовой и щавелевокислой трансминазы. Основное нарушение состоит в отсутствии во всех тканях организма гексозаминидазы А. Определение ее в сыворотке, клетках амниотической жидкости или лимфоцитах диагностически ценно. Дефицит фермента приводит к выраженному накоплению ганглиозида GM_2 во всех нейронах, в том числе и вегетативной нервной системы. Ганглиозиды GM_2 , составляющие в норме лишь 1—3% от общего их количества в мозге, служат причиной заболевания более чем у 90% детей с болезнью Тея — Сакса. Нейроны при патологическом отложении ганглиозидов увеличены в размере и при световой микроскопии выглядят набухшими. При электронно-микроскопическом исследовании ган-

глиозиды определяются в виде отдельных внутриклеточных включений с характерной тонкослойной структурой. У детей первых нескольких лет жизни отмечают дегенерацию и глиоз нейронов.

При болезни Тея — Сакса эффективных методов лечения не существует. Прогноз безнадежен, и больные умирают в возрасте до 4 лет. Гетерозиготных носителей идентифицируют путем определения в крови активности гексозаминидазы А. Если оба родителя гетерозиготы, с диагностической целью необходимо произвести амниоцентез. Эту процедуру выполняют примерно на 10-й неделе беременности, т. е. в срок, когда можно произвести аборт по медицинским показаниям.

Другие болезни накопления см. в табл. 20-8.

Поздние инфантильные и ювенильные формы церебромакулярной дегенерации

Эти нарушения относятся к другой, наиболее распространенной группе дегенеративных процессов в сером веществе мозга. При поздней инфантильной форме они развиваются в возрасте 1—3 лет (синдром Бильшовского), а при более распространенной ювенильной форме (синдром Шпильмейера — Фогта — Баттена) — в возрасте 5—7 лет. До сих пор не установлено, представляют они собой две разновидности одного и того же заболевания или это разные генетические нарушения.

Обе формы наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

При гистологическом исследовании выявляют нейроны, заполненные веществом, окрашивающимся подобно липофусцину. При электронной микроскопии в их цитоплазме обнаруживают изогнутые и решетчатоподобные включения. В процесс вовлекаются клетки передних рогов спинного мозга и периферические вегетативные ганглии. Липофусциноподобное вещество накапливается и в других органах, особенно в щитовидной и потовых железах. Результаты исследований, проведенных в последнее время, свидетельствуют о том, что накапливаемое в мозге вещество представляет собой ретиноловый комплекс.

Заболевание часто начинается с прогрессирующего снижения остроты зрения. У больных членов семьи офтальмологические нарушения варьируют (пигментные ретиниты, пигментная дегенерация желтого пятна или простая атрофия зрительного нерва). Задолго до появления неврологических нарушений могут отмечаться изменения на ЭЭГ (диффузная судорожная активность). Через 1—3 года после начала снижения остроты зрения начинаются большие судорожные и миоклонические припадки и появляются признаки слабоумия. Ребенок становится гиперактивным и раздражительным. У него нарушается речь (непонятное бормотание), он «глотает» и повторяет слова. Впоследствии присоединяются мозжечковая атаксия, тремор, ригидность, спастический

паралич, наступает полное слабоумие. Заболевание прогрессирует медленно, больные доживают до подросткового периода; чем в более позднем возрасте оно началось, тем медленнее прогрессирует.

Заболевание следует заподозрить при появлении у ребенка прогрессирующего снижения остроты зрения в сочетании с припадками и нарушением умственного развития. Болезнь накопления ганглиозидов, протекающую со сходной клинической картиной, можно исключить после определения активности гексозаминазы и β -галактозидазы в лейкоцитах. При электронной микроскопии в мышцах или потовых железах обнаруживают плотные включения, сходные с таковыми в нейронах.

Список литературы

- Aronson S. M., Volk B. M. (eds.) Cerebral sphingolipidoses. A Symposium on Tay-Sachs Disease and Allied Disorders.—New York: Academic Press, 1962.
- Carpenter S., Karpati G., Andermann F. Specific involvement of muscle, nerve and skin in late infantile and juvenile amaurotic idiocy.—Neurology, 1972, 22, 170.
- Fawcett J. S., Anderman F., Wiglesworth F. W. et al. On the natural history of late infantile cerebromacular degeneration.—Neurology, 1966, 16, 1130.
- Johnson W. G. The clinical spectrum of hexosaminidase deficiency diseases.—Neurology, 1981, 31, 1453.
- Landing B. H., Silverman F. N. et al. Familial neurovisceral lipidosis.—Am. J. Dis. Child., 1964, 108, 503.
- Milunsky A., Littlefield J. W. et al. Prenatal genetic diagnosis.—N. Engl. J. Med., 1970, 283, 1370, 1441, 1498.
- O'Brien J. S., Okada S., Chen S. et al. Tay-Sachs disease. Detection of heterozygotes and homozygotes by serum hemosaminidase assay.—N. Engl. J. Med., 1970, 283, 15.
- O'Brien J. S., Stern M. B., Landing B. H. et al. Generalized gangliosidosis.—Am. J. Dis. Child., 1965, 109, 338.
- Wolfe L. S., Kim N. M., Baker R. R. et al. Identification of retinoyl complexes as the autofluorescent compound of the neuronal storage material in Batten's disease.—Science, 1977, 195, 1360.
- Zeman W., Dyken P. Neuronal ceroid-lipo-fuscinosis (Batten's disease): Relationship to amaurotic family idiocy.—Pediatrics, 1969, 44, 570.

Дегенеративные процессы в сером веществе мозга без болезни накопления

Полидистрофия (болезнь Альпера). К полидистрофии, или болезни Альпера, относится гетерогенная группа дегенеративных заболеваний коры мозга, развивающихся в период новорожденности или в раннем детском возрасте. Патологоанатомические изменения в мозге неспецифичны; в коре мозга и мозжечке происходят диффузная утрата нейронов и глиоз. Наиболее типичны рецидивирующие припадки и слабоумие. Заболевание у последующих детей свидетельствует о его наследовании по рецессивному типу. В эту группу включены и считавшиеся ранее врожденными болезни обмена веществ. В некоторых случаях выявляют молочно-

кислый ацидоз, вторичный по отношению к дефициту фермента в комплексе с пируватдегидрогеназой. У других больных прогрессирует цирроз печени. При полидистрофии, сопровождающейся молочнокислым ацидозом, временный эффект получают при лечении кортикостероидами или при соблюдении кетогенной диеты.

Болезнь Ли. Подострая некротическая энцефалопатия представляет собой нарушение метаболических процессов в мозге, приводящее к диффузному его поражению, особенно в области ствола.

Анатомические изменения заключаются в дегенерации нейронных структур мозга и пролиферации капилляров с характерным их распределением вокруг III желудочка, водопровода и IV желудочка. Патологоанатомическая картина сходна с таковой при энцефалопатии (болезнь Вернике), обусловленной дефицитом тиамин. Возможно, заболевание вторично по отношению к врожденному нарушению обмена тиамин.

Ребенок заболевает обычно в период новорожденности; при подостром течении болезнь проявляется рвотой, уменьшением массы тела, развитием парезов, припадками и ступором; при более вялом (хроническом) течении отмечаются отставание умственного развития, снижение остроты зрения и слабоумие. Нередко присоединяются нистагм и паралич наружных мышц глаза. Возможно развитие как спастического паралича (вследствие дегенерации центрального двигательного нейрона), так и вялого (в результате вовлечения в процесс спинного мозга и периферических нервов). В далеко зашедшей стадии появляется нерегулярное дыхание, развивается периодическая гипервентиляция и наступает в дальнейшем апноэ. Периоды обострения, часто сменяющиеся периодами ремиссии, относятся к дифференциально-диагностическим признакам. Летальный исход может наступить в пределах нескольких недель после начала заболевания или ребенок может прожить несколько лет. Рекомендованное при этом лечение большими дозами тиамин не сопровождается убедительными результатами.

Болезнь курчавых волос. Синдром Менке (связанное с полом, наследуемое по рецессивному типу заболевание) обусловлено нарушением обмена меди, при котором происходят выраженные дегенеративные изменения в мозге и артериальных сосудах, приводящие к смерти ребенка.

Анатомически наблюдают диффузные дегенеративные изменения в мозге с исчезновением корковых нейронов, глиоз и кистозное перерождение наиболее пораженных отделов. Обширные изменения в артериальных сосудах заключаются в том, что их эластический слой фрагментируется, а интима утолщается. Основная патология состоит в повышении связывания меди определенными тканями, включая фибробласты и слизистую оболочку тонкого кишечника. Связывание меди слизистой оболочкой тонкого кишечника объясняет снижение ее абсорбции и уровня в крови и приводит к уменьшению синтеза церулоплазмина.

Наряду с неадекватным увеличением массы тела и гипотермией, наблюдаемыми сразу после рождения ребенка, у него чрезвычайно часто развивается сепсис. Вначале нормальные волосы на голове становятся редкими и ломкими. Под микроскопом они выглядят изогнутыми (крученые). Часто ребенок страдает себорейным дерматитом. Уже в первые несколько месяцев жизни становится очевидным выраженное отставание умственного развития, нередко сопровождающееся припадками. Большинство детей умирают в течение первого года жизни.

Диагноз уточняют с помощью лабораторных данных. При рентгенографии длинных трубчатых костей выявляют изменения, сходные с таковыми при цинге. В крови уменьшается количество меди и церулоплазмينا. Парентеральное введение препаратов меди даже детям первых месяцев жизни не предупреждает у них развития мозговых нарушений.

Подострый склерозирующий панэнцефалит. Это заболевание, несмотря на вирусную этиологию, относят к категории дегенеративных нарушений мозга вследствие хронического течения и отсутствия клинических признаков инфекции. Его частота в разных географических регионах колеблется от 1 до 4/1 000 000; особенно она высока в юго-восточных регионах США.

Гистологически в мозге определяют периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, внутриядерные вирусные включения в нейронах и глиальных клетках, диффузное уменьшение числа нейронов в коре и глиоз. Из ткани мозга высевают вирус кори. Полагают, что заболевание вторично по отношению к внедрению в ткань мозга вируса кори во время ее острого периода и распространению его по нервным клеткам. Клинические признаки дегенеративных процессов в мозге появляются в среднем через 7 лет после перенесенной инфекции.

Заболевание проявляется в возрасте от 2 лет до 21 года, с наибольшей частотой в возрасте 8—14 лет. К первым признакам относятся прогрессирующее снижение умственного развития, выражающееся в неуспеваемости в школе, тонких изменениях личности и эмоциональной лабильности. Типичны генерализованные миоклонические подергивания с правильными интервалами в несколько секунд. Вначале почти незаметные, они становятся настолько выраженными, что затрудняют передвижение больного. Возможно развитие больших судорожных припадков. В поздние стадии у детей развиваются слабоумие, генерализованная ригидность, приковывающая их к постели.

В спинномозговой жидкости (СМЖ) увеличивается концентрация гамма-глобулинов, повышается начальная часть пробы с коллоидным золотом, а также титр противокоревых антител. Количество белка и число лейкоцитов в СМЖ часто не изменяются. Титр коревых антител, определяемых в сыворотке методом связывания комплемента, обычно превышает 1 : 128. На ЭЭГ появляются

разряды генерализованных высокоамплитудных комплексов медленных волн. Заболевание почти всегда в течение 2 лет заканчивается летально, но в редких случаях наступают длительные спонтанные ремиссии.

Список литературы

- Blackwood W., Buxton P. H., Cummings J. N.* et al. Diffuse cerebral degeneration of infancy (Alper's disease).— Arch. Dis. Child., 1963, 38, 193.
- Danks D. M., Campbell P. E., Stevens B. J.* et al. Ménkes' kinky hair syndrome. An inherited defect in copper absorption with widespread effects.— Pediatrics, 1972, 50, 188.
- Detels R., Brody J. A., McNew J.* et al. Further epidemiologic studies of subacute sclerosing panencephalitis.— Lancet, 1973, 2, 11.
- Falk R. E., Cederbaum S. D., Blass J. P.* et al. Ketonic diet in the management of pyruvate dehydrogenase deficiency.— Pediatrics, 1976, 58, 713.
- Goka T. J., Stevenson R. E., Hefferan P. M.* et al. Ménkes' disease: A biochemical abnormality in cultured human fibroblasts.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1976, 73, 604.
- Katz M., Rorke L. B., Masland W. S.* et al. Subacute sclerosing panencephalitis: Isolation of a virus encephalitogenic for ferrets.— J. Infect. Dis., 1970, 121, 188.
- Pincus J. H.* Subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's disease): A consideration of clinical features and etiology.— Dev. Med. Child. Neurol., 1972, 14, 87.
- Sever J. L., Zeman W.* (eds.) Measles virus and subacute sclerosing panencephalitis.— Neurology, 1968, 18 (pt 2), 1.
- Shapira Y., Cederbaum S. D., Cancilla P. A.* et al. Familial poliodystrophy, mitochondrial myopathy and lactate acidemia.— Neurology, 1975, 25, 614.

Дегенеративные процессы в белом веществе мозга

В основе большинства этих заболеваний лежит недостаточное образование или чрезмерное разрушение миелина. Представляя собой один из основных компонентов белого вещества мозга, он состоит из протеолипидных мембран, concentрическими слоями покрывающих аксоны клеток. Миелиновая оболочка значительно увеличивает скорость и эффективность проведения нервных импульсов; она имеет большое значение для нормального функционирования нервной системы млекопитающих. Процесс миелинизации аксонов подкоркового белого вещества у человека происходит в основном в постнатальный период с максимумом в первый год жизни. В связи с этим заболевания, сопровождающиеся недостаточным образованием миелина в головном мозге, развиваются, как правило, у младенцев; клинически они проявляются отставанием развития двигательных функций или нарушением походки, парезами, спастичностью и атаксией.

Различают две группы заболеваний белого вещества мозга. При заболеваниях первой группы, для которых типична лейкодистрофия, нарушение ферментного обмена липидов миелина приводит к чрезмерному накоплению в тканях неизмененных компонентов липидов миелина или продуктов его разрушения. К этим

заболеваниям относится метахроматическая лейкодистрофия и болезнь Краббе. Для второй группы, известной под названием демиелинизирующих заболеваний, типичны дегенеративные изменения миелина под воздействием неизвестного экзогенного фактора. В нее входят рассеянный склероз, нейромиелит зрительного нерва и болезнь Шильдера.

Лейкодистрофии

Метахроматическая лейкодистрофия. Этот вид лейкодистрофии относится к наиболее частому виду дегенерации белого вещества мозга у детей. Он наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При этом заболевании определяют дефицит фермента арилсульфатазы А в мозге и других тканях. В норме при воздействии этого фермента от церамидгалактозосульфата, или сульфатида, представляющего собой нормальный компонент миелиновых липидов, отщепляется сульфатная группа. В белом веществе мозга накапливается большое количество сульфатида, который легко идентифицировать при световой микроскопии по метахроматическому окрашиванию (красновато-коричневое) толуидиновым синим. Подобные скопления сульфатида обнаруживают и в периферических нервах. Диффузная демиелинизация, распространяющаяся на все отделы нервной системы, особенно выражена в участках, миелинизация которых происходит позднее.

Клинические признаки появляются обычно в возрасте около года, но могут проявиться и в более старшем возрасте. Вначале у ребенка нарушается походка, и он не может научиться бегать и ходить по лестнице. В ранней стадии заболевания отмечают спастичность конечностей, гиперрефлексию и разгибательный подошвенный рефлекс. Все сухожильные рефлексы живые, за исключением коленного, который снижен или отсутствует вследствие поражения периферических нервов. В случае их выраженного поражения наступают парез и атрофия дистальных мышц, особенно ног. В конечном счете ребенок оказывается прикованным к постели, умственное развитие его отсталое. Летальный исход наступает обычно до достижения им возраста 10 лет. При позднем начале основными признаками служат экстрапирамидные двигательные нарушения и ретардация психики.

Окончательный диагноз зависит от отсутствия или значительного снижения активности сульфатазы А в одной ткани организма или нескольких. Для определения активности фермента наиболее подходят клетки почечных канальцев, получаемые из осадка мочи, лейкоциты или культура фибробластов. К быстрым, но недостаточно точным методам относится определение метахроматического материала в осадке мочи, окрашенном толуидиновым синим. Дисфункцию желчного пузыря при скоплении сульфатидов на его

стенках можно определить по дефекту наполнения, выявляемому при пероральной холецистографии. Нарушается проводимость в периферических двигательных и чувствительных нервах. Уровень белка в СМЖ обычно повышается, что служит ценным диагностическим признаком при дифференцировании лейкодистрофии от большой группы непрогрессирующих двигательных нарушений, относящихся к мозговому параличу. Дифференциация имеет большое значение в плане проведения генетического консультирования и прогноза. Метахроматическую лейкодистрофию у плода диагностируют на основании активности арилсульфатазы в культуре клеток амниотической жидкости; исследование предлагают будущим родителям при наличии у них патологически измененных генов.

Болезнь Краббе (цереброзидный липидоз или шарообразная лейкодистрофия). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Патологоанатомические признаки при нем заключаются в диффузном отсутствии миелина в белом веществе мозга и скоплении специфических, гигантских многоядерных клеток (шарообразные клетки). В нем увеличено отношение цереброзида (церамидгалактоза) к сульфатиду (церамидгалактозосульфат) на фоне неизмененного абсолютного количества цереброзида. Эти изменения считают вторичными по отношению к недостаточной активности галактоцереброзидазы.

Заболевание выявляют в раннем возрасте, когда у ребенка появляются прогрессирующая ригидность, гиперрефлексия, нарушается процесс глотания, физическое и умственное развитие его отстает. Вовлечение в процесс периферических нервов приводит к мышечной гипотензии; ребенок умирает в первые 2 года жизни. Диагноз устанавливают путем определения активности галактоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови. Уровень белка в СМЖ повышен, проводимость по периферическим нервам снижена. Пренатальный диагноз возможен при определении активности ферментов в культуре клеток амниотической жидкости.

Адренолейкодистрофия. Заболевание наследуется по рецессивному типу, сцеплено с X-хромосомой. Патологические признаки сводятся к дегенерации белого вещества с накоплением продуктов распада миелина, главным образом нейтральных жиров. В макрофагах пораженных тканей выявляют типичные зигзагообразные включения. В атрофированной коре надпочечников клетки содержат аналогичные включения.

В основе заболевания лежит нарушение метаболизма гексаноата — С26 длинноцепочечной жирной кислоты, — накапливающегося в веществе мозга, надпочечниках, мышцах, плазме и культуре фибробластов. Исследование плазмы способствует уточнению диагноза и выявлению носителей гена.

Начинается заболевание обычно к концу первого 10-летия жизни и проявляется прогрессирующей спастичностью, деменцией, а в более поздние сроки — пигментацией кожи и другими призна-

ками болезни Аддисона. В некоторых случаях в процесс вовлекаются преимущественно спинной мозг и периферические нервы (адреномиелонейропатия). Описан вариант болезни с началом в раннем детском возрасте.

Некоторые формы лейкодистрофий до сих пор полностью не определены и обычно диагностируются только при секционном исследовании мозга.

Болезнь Канавана (губчатая дегенерация белого вещества мозга). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При гистологическом исследовании мозга обнаруживают характерную диффузную вакуолизацию клеток в глубоких слоях коры и подкоркового белого вещества, очевидно, в результате избыточного накопления воды в глиальных клетках и миелиновом веществе. Симптоматика у детей раннего возраста заключается в недостаточном контроле за движениями головы, слепоте, атрофии зрительного нерва, ригидности, гиперрефлексии и прогрессирующей макроцефалии. На основании последней предполагают гидроцефалию или скопление жидкости в субдуральном пространстве. Однако размер желудочков не изменяется или они слегка расширены. Летальный исход наступает в течение 5 лет.

Болезнь Пелицуса — Мерцбахера. Заболевание наследуется по рецессивному типу, сцеплено с X-хромосомой. У детей начинается с нистагма и покачиваний головой с последующими атаксией, спастичностью и хореоатетозом. Заболевание медленно прогрессирует и больные доживают до взрослого периода жизни. Дифференцировать от церебрального паралича достаточно трудно.

Список литературы

- Austin J.* Studies in globoid (Krabbe) leukodystrophy.— *Arch. Neurol.*, 1963, 9, 207.
- Austin J., Armstrong D., Fouch S.* et al. Metachromatic leukodystrophy.— *Arch. Neurol.*, 1968, 18, 225.
- Banker B. Q., Robertson J. T., Victor M.* Spongy degeneration of the central nervous system in infancy.— *Neurology*, 1964, 14, 981.
- Griffin J. W., Goren E., Schaumberg H.* et al. Adrenomyeloneuropathy: A probable variant of adrenoleukodystrophy.— *Neurology*, 1977, 27, 1077.
- Leroy J. G., Van Elsen A. F., Martin J. J.* et al. Infantile metachromatic leukodystrophy. Confirmation of a prenatal diagnosis.— *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 1365.
- Moser H. W., Moser A. E., Singh I.* et al. Adrenoleukodystrophy: Survey of 303 cases: Biochemistry: diagnosis and therapy.— *Ann. Neurol.*, 1984, 16, 628.
- Norman R. M., Tingey A. H., Harvey P. W.* et al. Pelizaeus-Merzbacher disease: A form of sudanophilic leucodystrophy.— *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1966, 29, 521.
- Percy A. K., Brady R. O.* Metachromatic leukodystrophy: Diagnosis with sample of venous blood.— *Science*, 1968, 161, 594.
- Suzuki Y., Suzuki K.* Krabbe's globoid cell leukodystrophy: Deficiency of galactocerebrosidase in serum, leukocytes, and fibroblasts.— *Science*, 1971, 171, 73.
- Young R. S. K., Osbakken M. D., Alger P. M.* et al. Magnetic resonance imaging in Leukodystrophies of childhood.— *Pediatric Neurology*, 1984, 1, 15.

Демиелинизирующие процессы

Заболевания, к которым относятся болезнь Шильдера, рассеянный склероз и нейромиелит зрительного нерва, встречаются спорадически без известной связи с генетическими факторами. До сих пор не совсем ясно, представляют они собой отдельную нозологическую форму или различные проявления одного и того же патологического процесса. Описаны их транзиторные формы. При всех трех заболеваниях миелин в ЦНС разрушается без вовлечения в процесс миелина периферических нервов. В участках демиелинизации наблюдается лимфоидная воспалительная реакция, указывающая на возможность аутоиммунных нарушений или вирусной инфекции; точных данных, подтверждающих какое-либо из этих предположений, не получено.

Болезнь Шильдера. Диффузный склероз развивается в любом возрасте, но чаще у детей старшего возраста. Точный диагноз возможен только при аутопсии, во время которой выявляют диффузное отсутствие миелинового покрова белого вещества мозга с частичным сохранением его на подкорковых U-волоках. В демиелинизированных очагах обнаруживают скопления липидных продуктов разрушения миелина. Патологоанатомическая картина сходна с таковой при суданофильных лейкодистрофиях; исключение составляет периваскулярная лимфатическая инфильтрация. Неврологическая симптоматика чрезвычайно разнообразна. В ранней стадии заболевание проявляется корковой слепотой, невритом зрительного нерва, спастической гемиплегией, парализадами, корковой глухотой, афазией и припадками, в поздней стадии развиваются слабоумие и кома. В редких случаях наблюдают признаки повышенного внутричерепного давления с набуханием мозга и вторичным отеком соска зрительного нерва. Заболевание может протекать остро с летальным исходом в течение нескольких недель от начала или затягивается на многие месяцы или годы. Иногда наступают частичные ремиссии, сменяющиеся рецидивами. В СМЖ изменения могут отсутствовать или повышается уровень белка и увеличивается число лимфоцитов. Дифференцируют от опухоли мозга, вирусного энцефалита, подострого склерозирующего панэнцефалита и лейкодистрофий.

Множественный (рассеянный) склероз. Это хроническое заболевание мозга характеризуется рецидивирующим течением с периодами ремиссий и обострений и множественными очагами повреждения. Дети заболевают редко: в возрасте до 15 лет примерно в 1% случаев. Патологоанатомическая картина заключается в рассеянных очагах демиелинизации в белом веществе мозга, часто вокруг вен, и периваскулярной лимфатической инфильтрации. Помимо белого вещества мозга, в процесс могут вовлекаться ствол мозга и спинной мозг.

К наиболее частым клиническим признакам у детей и подрост-

ков относятся мозжечковая атаксия, спастический парез (часто асимметричный), неврит зрительных нервов и диплопия. Неврит зрительного нерва нередко носит ретробульбарный характер. Потеря зрения вначале не сопровождается какими-либо изменениями в глазном дне. В последующие недели и месяцы появляется бледность височной части зрительного диска, что служит признаком атрофии зрительного нерва. Заболевание начинается остро или подостро в течение нескольких недель. После острого периода возможно полное или почти полное выздоровление, но после последующих рецидивов остаются стойкие неврологические нарушения, часто в виде спастического паралича и атаксии. Интеллект не страдает до последней стадии заболевания. Диагноз устанавливают на основании: 1) множественных неврологических нарушений в результате поражения различных анатомических структур и 2) рецидивирующего течения заболевания. Точный клинический диагноз во время первого приступа установить невозможно. Вначале болезнь трудно отличить от истерии, особенно при нарушениях зрения без каких бы то ни было объективных данных. В СМЖ изменения могут отсутствовать или повышен уровень гамма-глобулина, на что указывает положительная первая часть кривой на графиках, построенном на основании данных реакции с коллоидным золотом. Во время обострения число лимфоцитов достигает 100 в 1 мл.

Короткие курсы лечения АКТГ во время обострения сопровождаются незначительным, но статистически значимым эффектом. В виде геля его вводят внутримышечно в дозе 40—80 ЕД/сут в течение 2 нед, затем дозу постепенно снижают и прекращают введение в течение следующей недели. У больных со спастическим парезом эффективна физиотерапия. При вовлечении в процесс спинного мозга и нарушении функции мочевого пузыря большое значение имеет профилактика инфекции мочевых путей и соответствующее лечение больного. К прогнозу следует подходить осторожно, однако он не столь уж безнадежен. При редких обострениях периоды ремиссии могут продолжаться в течение многих лет.

Нейромиелит зрительного нерва (болезнь Девика). Вероятно, это вариант рассеянного склероза, при котором происходит демиелинизация зрительного нерва и спинного мозга. Единственное отличие его от рассеянного склероза заключается в возможности однократного приступа без последующих периодов обострения. Однако возможно и рецидивирующее течение с последующим вовлечением в процесс белого вещества других структур нервной системы. Заболевание обычно начинается остро с боли в глазах и последующей одно- или двусторонней слепотой. При исследовании глазного дна отмечают набухание или гиперемия зрительного диска, расширение вен сетчатки и кровоизлияния вокруг соска зрительного нерва; в некоторых случаях оно остается в пределах нормы. Спинной мозг вовлекается в процесс также остро, большого

беспокоят лихорадка, боли в спине и ригидность мышц затылка. Через несколько дней развивается слепота, но она может предшествовать указанной симптоматике. Нарушение чувствительности происходит обычно на уровне грудной клетки. Вначале появляются слабость в ногах, парез и арефлексия с отсутствием подошвенных и сгибательных рефлексов. Мочевой пузырь растянут. Через несколько дней развивается спазм мышц ног с повышением сухожильных рефлексов, клонусом коленного сустава и положительным симптомом Бабинского.

В СМЖ изменения могут отсутствовать или отмечается плеоцитоз; вначале могут присутствовать полиморфно-ядерные клетки. Для исключения сдавления спинного мозга, особенно абсцессом эпидурального пространства, необходима миелография: при нейромиелите зрительного нерва изменения отсутствуют, но иногда частично затруднено прохождение контрастного вещества на уровне поражения спинного мозга в результате его отека. С целью профилактики некроза отечного сегмента спинного мозга эффективны большие дозы дексаметазона в течение 5—7 дней. Прогноз в отношении восстановления зрения благоприятный, но обычно развиваются стойкие остаточные явления в виде пареза и нарушения функции мочевого пузыря.

Список литературы

- Gall J.C. Jr., Hayles A. B., Siekert R. G. et al.* Multiple sclerosis in children: Clinical study of 40 cases with onset in childhood.—*Pediatrics*, 1958, 21, 703.
- Kennedy C., Carter S.* Relationships of optic neuritis to multiple sclerosis in children.—*Pediatrics*, 1961, 28, 377.
- Lom N. L., Carter S.* Multiple sclerosis in children.—*Pediatrics*, 1956, 18, 24.
- Pose A. S., Kuzma J. W., Kurtzke J. F. et al.* Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis: ACTH vs. placebo — final report.—*Neurology*, 20 May, 1970 (Suppl.).
- Salguero L. F., Itsabashi J. H., Gutierrez N. B.* Childhood multiple sclerosis with psychotic manifestations.—*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1969, 32, 572.
- Suzuki K., Grover W. D.* Ultrastructural and biochemical studies of Schilder's disease.—*J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1970, 29, 392.
- Walsh F. B.* Neuromyelitis optica. An anatomical-pathological study of one case. Clinical studies of three additional cases.—*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1935, 56, 183.

Дегенеративные процессы в мозжечке и базальных ганглиях

К этой категории относится ряд заболеваний с избирательными дегенеративными процессами в спинно-мозжечковых проводящих путях или базальных ганглиях. Большинство из них генетически обусловлено, в основе некоторых лежат метаболические нарушения с накоплением веществ, оказывающих токсическое воздействие на специфически функциональные группы нейронов. В большинстве же случаев этиология неизвестна.

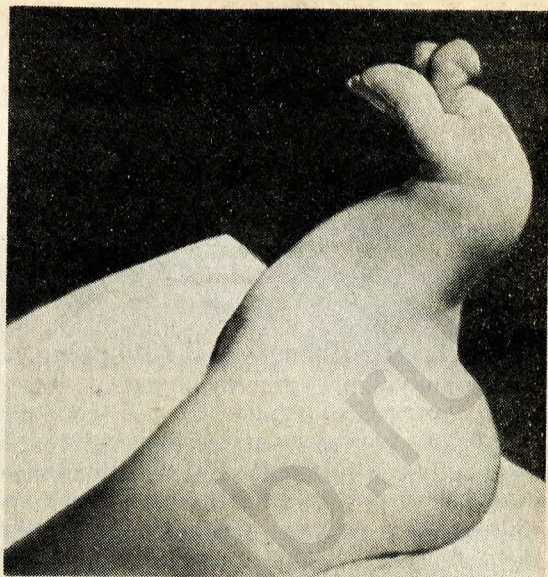
Атаксия Фридрейха. Этот термин используют для определения довольно разнородной группы нарушений у детей старшего возраста или подростков, общим для которых служит прогрессирующее нарушение функции мозжечка и спинного мозга. Почти точно установлено, что каждое заболевание включает в себя несколько форм. По мере получения новых данных такие нарушения, как атаксия-телеангиэктазия и синдром Бассена — Корнцвейга, полностью выделены из группы атаксии Фридрейха. Вероятно, по мере выявления лежащих в основе метаболических нарушений группирование болезней пересмотрено. В большинстве семей так называемая атаксия Фридрейха наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Преимущественно доминантный тип наследования встречается в немногих семьях; заболевание в этом случае начинается в более позднем возрасте.

Патологоанатомические признаки включают в себя дегенеративные изменения спинно-мозжечкового пути, задних столбов и кортикоспинальных путей. Кроме того, часто некротизируются и дегенерируются мышечные волокна сердца. Заболевание протекает с прогрессирующим нарушением походки и дискоординацией движений рук. Вначале обращают внимание на деформацию скелета, в том числе на полую стопу (рис. 20-18), маятникообразный палец и сколиоз, а не на неврологические нарушения. В редких случаях у ребенка появляются признаки сердечной недостаточности с кардиомегалией и нарушениями ритма. При вовлечении в процесс мозжечка нарушается походка, присоединяются дизартрия, интенционный тремор и реже нистагм. Кроме того, у больных отмечаются признаки поражения кортикоспинального пути и периферической нейропатии. В первом случае появляется положительный симптом Бабинского, а во втором исчезают сухожильные рефлексы, нарастают слабость и атрофия периферических мышц. Почти патогномичным признаком служит сочетание симптома Бабинского с атаксией и отсутствием коленного рефлекса. Нарушение чувствительности особенно выражено в ногах, более всего нарушаются позиционное чувство и вибрационная чувствительность.

Атаксию Фридрейха довольно трудно дифференцировать от ряда взаимосвязанных синдромов. В некоторых семьях у больных более часты гиперрефлексия и спастичность, нежели арефлексия и мышечная атрофия. В некоторых случаях заболевание начинается с развития арефлекторной атаксии и полой стопы и медленно прогрессирует, что не вызывает нарушения обычного образа жизни. Оно известно под названием синдрома Руси — Леви и наследуется по доминантному типу.

Диагноз почти всецело основывается на клинических данных. Результаты лабораторных исследований не имеют существенного

Рис. 20-18. Полная стопа у 12-летнего ребенка с атаксией Фридрейха.



значения, за исключением изменений на ЭКГ, позволяющих предположить кардиомиопатию и в некоторых случаях замедление проводимости по периферическим нервам вследствие периферической нейропатии. Лечение неэффективно. Больших реконструктивных ортопедических операций, требующих длительного постельного режима, следует избегать. Заболевание прогрессирует; обычно уже в раннем возрастном периоде больные вследствие нарушения походки не могут нормально передвигаться. Причиной летального исхода у детей почти всегда служит сердечная недостаточность.

Атаксия-телеангиэктазия. Это сложное заболевание, при котором иммунологическая дисфункция сочетается с прогрессивной дегенерацией мозжечка, развитием телеангиэктазий в конъюнктивальной оболочке и на коже, с повышенным риском злокачественных новообразований. Оно наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У больных детей выявляют различные иммунологические нарушения, включая снижение замедленной гиперчувствительности, указывающей на раннюю дисфункцию вилочковой железы. Пока не установлено какой-либо причинной связи между иммунологическими нарушениями и дегенерацией мозжечка. Патологоанатомическая картина ограничивается дегенеративными изменениями мозжечка и спинно-мозжечкового пути.

Клиническая картина состоит из признаков поражения нервной системы, кожных проявлений и иммунологических нарушений. Неврологические нарушения развиваются обычно в раннем детском возрасте. Ребенок поздно начинает ходить, походка всегда

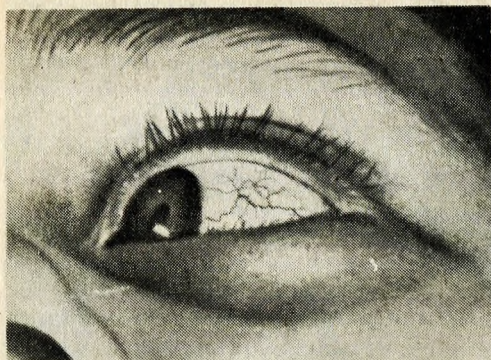


Рис. 20-19. Артериальные телеангиэктазии на конъюнктивальной оболочке у больного, страдающего атаксией-телеангиэктазией.

атактическая. У ребенка старшего возраста появляются прогрессирующая дизартрия, нистагм, интенционный тремор и хореоатетоз. Сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют. К типичным признакам относится нарушение произвольных движений глазных яблок с сохранением непроизвольных движений. Изменения в коже, развивающиеся обычно к возрасту 5 лет, заключаются в развитии телеангиэктазий, выявляемых на конъюнктивальной оболочке (рис. 20-19), а также вдоль носогубных складок, на наружной поверхности ушных раковин и сгибаемых поверхностях конечностей. Проявления иммунологических нарушений довольно разнообразны. В некоторых случаях уже в раннем возрасте у ребенка рецидивируют воспалительные процессы в придаточных пазухах носа, среднем ухе и легких, а в других такая повышенная чувствительность к инфекции не выявляется. Миндалины обычно уменьшены в размерах или отсутствуют, а лимфатические узлы не пальпируются. Заболевание медленно прогрессирует. Неврологические нарушения у детей старшего возраста часто приводят к развитию сколиоза, так что в юношеском возрасте они уже не могут передвигаться без посторонней помощи. В поздних стадиях заболевания отмечается некоторое отставание умственного развития. Летальный исход наступает в юношеском возрасте вследствие легочной недостаточности, инфекционных осложнений или злокачественных опухолей.

В крови выявляют снижение или отсутствие IgA и IgE, уменьшение числа циркулирующих малых лимфоцитов, уменьшение или отсутствие реакции гиперчувствительности замедленного типа при внутрикожном введении антигенов эпидемического паротита или грибов *Candida*. Кожная реакция к динитрохлорбензолу обычно отрицательна. Уровень α -фетопротейна повышен. Эти пробы позволяют дифференцировать атаксию Фридрейха от атактической формы церебрального паралича, который в ранней стадии легко принять за атаксию-телеангиэктазию. Довольно различные невро-

логические проявления позволяют дифференцировать эти два заболевания. Положительный симптом Бабинского при атаксии Фридрейха отсутствует при атаксии-телеангиэктазии. Атаксия Фридрейха развивается в более старшем возрасте, а нарушения подвижности глазных яблок отсутствуют при атаксии-телеангиэктазии.

Лечение заключается в интенсивном воздействии на сопутствующие инфекционные осложнения; замещающая терапия гамма-глобулином не сопровождается эффектом.

Абеталипопротеинемия (акантоз, синдром Бассена — Корнцвейга). При этом редко встречающемся рецессивно-наследуемом заболевании нарушение абсорбции жиров и абеталипопротеинемия ассоциируются с прогрессирующей мозжечковой атаксией и пигментной дегенерацией сетчатки. Оно начинается в раннем детском возрасте с нарушения процессов всасывания в кишечнике. Медленно прогрессирующая атаксия становится заметной у ребенка старшего возраста; дегенеративные изменения сетчатки проявляются в подростковом периоде. Клиническая картина сходна с таковой при атаксии Фридрейха, включая симптом Бабинского, нарушение чувствительности в дистальных отделах конечностей, арефлексию, сколиоз и полую стопу.

Липопротеины с низкой плотностью в плазме отсутствуют или количество их заметно уменьшено; уровень каротина, витамина А и холестерина также значительно снижен. Уровень холестерина в плазме составляет менее 60 мг/л. В клетках слизистой оболочки кишечника, полученной при пероральной биопсии, можно видеть капельки жира (триглицериды). Эритроциты отличаются остроконечными отростками, что считают типичным для низкой СОЭ. До сих пор не ясно, служит ли нарушение синтеза липопротеинов низкой плотности единственной причиной заболевания. Лечение в настоящее время ограничивается лишь дополнительным введением жирорастворимых витаминов.

Синдром Рефсума. Это другая заслуживающая внимания редкая форма наследственной атаксии, в основе которой лежат метаболические нарушения, поддающиеся коррекции. Заболевают дети старшего возраста или подростки, у которых появляются прогрессирующая мозжечковая атаксия, слабость дистальных мышц и нарушение чувствительности в результате полиневритов, пигментный ретинит, глухота и ихтиоз. Метаболические аномалии заключаются в нарушении окисления фитаниевой кислоты (3, 7, 11, 15-тетраметилгексадекониевая кислота), накапливающейся в сыворотке и тканях. В СМЖ повышается уровень белка. Назначение диеты с малым содержанием фитаниевой кислоты, т. е. исключение из нее зелени, сопровождается эффектом и коррекцией неврологических проявлений.

Миоклоническая энцефалопатия детского возраста (синдром Кинсбурна). Это редкое неврологическое заболевание неизвестной

этиологии развивается в возрасте 1—3 лет. Для него характерны нерегулярные быстрые подергивания мышц конечностей и туловища (миоклонус) и сходное подергивание глазных яблок (опсоклонус). Кроме того, у ребенка появляются атактическая походка, интенционный тремор и нистагм. В нескольких зарегистрированных случаях диагностирована скрытая нейробластома. Ее удаление сопровождалось значительным нивелированием неврологической симптоматики. У детей без сопутствующей опухоли или в случае ее неоперабельности длительную ремиссию вызывает АКТГ.

Список литературы

- Ackroyd R. S., Finnegan J. A., Green S. H.* Friedreich's ataxia. A clinical review with neurophysiological and echocardiographic findings.— Arch. Dis. Child., 1984, 59, 218.
- Boder E., Scdgwick R. P.* Ataxia-telangiectasia: Familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia, and frequent pulmonary infection.— Pediatrics, 1958, 21, 526.
- Boyer S. H., Chisolm A. W., McKusick V. A.* Cardiac aspects of Friedreich's ataxia.— Circulation, 1962, 25, 493.
- Greenfield J. C.* The Spino-Cerebellar Degenerations.— Springfield, IL: Charles C Thomas, 1954.
- Herbert P. N., Gotto A. M., Fredrickson D. S.* Familial lipoprotein deficiency.— In: The Metabolic Basis of Inherited Disease/Eds. J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrikson.— Ed. 4.— New York: McGraw-Hill, 1978.
- Herndon J. H. Jr., Steinberg D., Uhlenberg B. W.* Refsum's disease: Defective oxidation of phytanic acid in tissue cultures derived from homozygotes and heterozygotes.— N. Engl. J. Med., 1969, 281, 10344.
- Hosking G.* Ataxia telangiectasia.— Dev. Med. Child. Neurol., 1982, 24, 77.
- Kinsbourne M.* Myoclonic encephalopathy of infants.— J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 1962, 25, 271.
- McFarlin D. E., Strober W., Waldman T. A.* Ataxia-telangiectasia.— Medicine, 1972, 51, 281.
- Moe P. G., Nellhaus G.* Infantile polymyoclonus-opsoclonus syndrome and neural crest tumors.— Neurology, 1970, 20, 756.

Дегенеративные процессы в базальных ганглиях

Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация). Заболевание наследуется по рецессивному типу, в его основе лежит повреждение печени и базальных ганглиев в результате нарушения в организме метаболизма меди. Патологоанатомические в мозге обнаруживают полости, глиоз и дегенеративные процессы в нейронах базальных ганглиев, особенно скорлупы. Аналогичные изменения происходят в коре мозга, особенно в лобных долях. Патогенез полностью не выяснен. Полученные данные свидетельствуют о нарушении синтеза белка церулоплазмينا, переносчика меди. Снижение его уровня в плазме приводит к повышенному поступлению меди в ткани. Отравление медью служит весьма вероятным объяснением повреждения печени, базальных ганглиев и почечных канальцев.

Клиническая картина. У детей раннего возраста развивается подострая и хроническая печеночная недостаточность. Неврологические нарушения появляются в более старшем или юношеском возрасте, но могут и предшествовать клиническим признакам болезни печени. О болезни Вильсона следует подумать, если у ребенка в возрасте старше 8 лет появляются двигательные нарушения или необъяснимые изменения психики. Характерным, но не всегда наблюдающимся признаком служат специфические маха-тельные движения плечами и кистями (взмахи крыльев бьющейся птицы). Вместо них могут быть дизартрия, хореоатетоидные движения или ригидность мышц. Рано развивающаяся дисфункция бульбарной мускулатуры приводит к своеобразной амимии лица и дизартрии. В редких случаях появляются спастичность, гемипарез или положительный симптом Бабинского. У ребенка нарушается умственное развитие при отсутствии неврологических нарушений. Он может быть эмоционально лабильным, у него прогрессивно снижается успеваемость в школе, выражены психотические реакции. Важным клиническим симптомом служат кольца Кайзера — Флейшнера, представляющие собой зеленовато-желтоватого цвета ободки пигментации по краям роговицы, часто наиболее выраженные в ее верхней и нижней частях. Они обусловлены отложением меди в дисцететовой оболочке и патогномны для болезни Вильсона и отравления препаратами меди. Они, как правило, четко видны при обычном осмотре; при необходимости их выявляют с помощью щелевой лампы.

Данные лабораторных исследований. Диагноз подтверждают при определении церулоплазмينا в крови и меди в моче. Уровень церулоплазмينا ниже 50% от нормы позволяет предположить болезнь Вильсона, но она не исключается и при неизменном уровне белка. С мочой обычно выделяется более 200 мкг/сут меди, но увеличение ее экскреции может наблюдаться при циррозе печени другой этиологии. Ее экскреция увеличивается после введения пенициллина, что в сомнительных случаях служит диагностическим критерием. Уровень меди в крови обычно снижается вследствие дефицита ее фракции, связанной с церулоплазмином. К другим лабораторным признакам относятся общая аминоацидурия, низкий уровень в крови мочевой кислоты и глюкозурия, обусловленные повреждением почечных канальцев. Кроме того, выявляются биохимические признаки поражения печени.

Прогноз. У нелеченых больных прогноз обычно неблагоприятный с летальным исходом, наступающим, как правило, через 5 лет после начала заболевания. Рано начатое лечение, направленное на выведение из тканей излишка меди, создает условия для более благоприятного прогноза.

Лечение. Из разнообразных комплексобразующих препаратов наиболее эффективен пеницилламин, принимаемый внутрь в дозе 1—2 г/сут. К сожалению, он довольно часто провоцирует аллерги-

ческие реакции в виде лихорадки, сыпи и лейкопении. Он представляет собой антиметаболит пиридоксина, который в связи с этим назначают для одновременного введения с пеницилламином. Кроме того, рекомендуют диету с низким содержанием меди. Из нее исключают печень, крабы, орехи и шоколад.

Деформирующая мышечная дистония (торсионная дистония). Дистонию можно наблюдать как при статических, так и при прогрессирующих заболеваниях мозга. К статическим непрогрессирующим относятся повреждения мозга в перинатальном периоде и постэнцефалитические синдромы, к прогрессирующим — болезнь Вильсона, хорея Гентингтона и некоторые другие редко встречающиеся дегенеративные болезни мозга. Кроме этих заболеваний, выделяют еще одну генетически обусловленную форму, характеризующуюся дистонией.

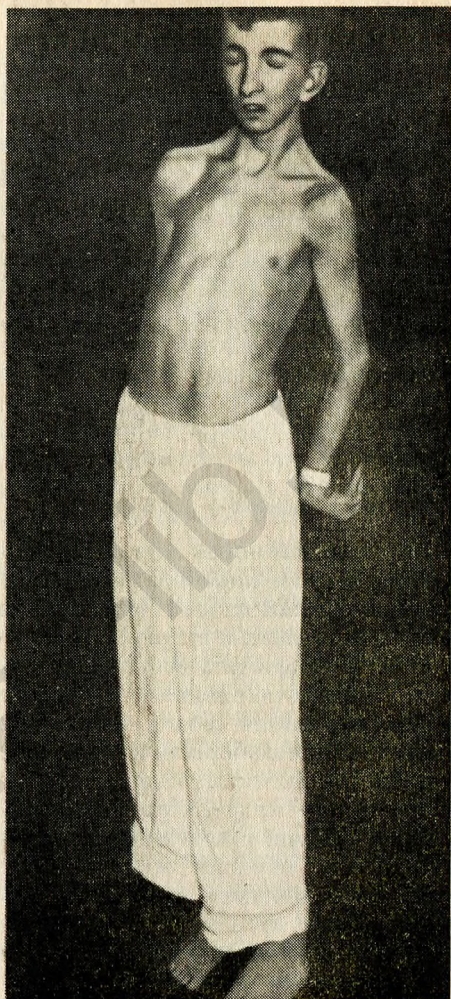
Деформирующая мышечная дистония наследуется по доминантному или рецессивному типу. Последний тип наследования типичен для евреев группы ашкенази. Патогенез остается неясным, в мозге не находят никаких определенных патологических признаков. Причиной служат скорее биохимические, чем структурные, изменения базальных ганглиев. Наследуемое по рецессивному типу заболевание начинается в старшем детском или юношеском возрасте, а в семьях с доминантным типом наследования — несколько позднее. Оно быстро прогрессирует, вскоре приводя к обезображиванию конечностей (рис. 20-20) и инвалидизации в пределах нескольких лет от начала. Интеллект не страдает, не наблюдается каких-либо нарушений пирамидной системы. Соответствующие лабораторные данные позволяют исключить болезнь Вильсона. Никаких дополнительных дифференциально-диагностических лабораторных исследований не существует. У небольшого числа больных с L-ДОПА лечение циклоломом и карбамзепином редко сопровождается эффектом. Резкое, но часто кратковременное улучшение состояния наступает после стереотаксической таламотомии.

Болезнь Галлервордена-Шпатца. Это рецессивно-наследуемое заболевание представляет собой дегенеративные изменения базальных ганглиев с отложением в них железа, обмен которого в организме не нарушен, в связи с чем механизмы повреждения остаются неясными. Различают две формы заболевания. Одна характеризуется началом в раннем и дошкольном возрасте (в среднем в возрасте 4 лет), прогрессирующей дистонией, пигментной дегенерацией сетчатой оболочки глаз, нередко акантозом, другая — началом в старшем школьном возрасте, дистонией, ригидностью и спастическими параличами. При той и другой форме с течением времени у больного снижается интеллект. Эффективного лечения не существует.

Хорея Гентингтона. Заболевание представляет собой доминантно-наследуемую дегенерацию базальных ганглиев, особенно

Рис. 20-20. Больной с гиперэктазией поясничного отдела позвоночника и патологическим положением конечностей при дистонии.

хвостатого ядра. Для него характерны слабоумие, хорееподобные движения и странная приплясывающая походка. Заболевают обычно лица среднего возраста и иногда дети, которые начинают отставать в школе, у них появляются судороги, ригидность или хорей. В последнем случае заболевание следует дифференцировать от хорей Сиденгама, болезни Вильсона, доминантно-наследуемой доброкачественной хорей, не приводящей к развитию слабоумия и инвалидности. Диагностировать хорей Гентингтона у ребенка можно лишь в том случае, если ею болен один из родителей; L-ДОПА провоцирует проявление хорей у здоровых носителей гена (этот тест неприменим для ранней диагностики заболевания). Эффективной терапии в настоящее время не существует. Большое значение имеет медико-генетическое консультирование.



Список литературы

- Byers R. K., Dodge J. A.* Huntington's chorea in children.— *Neurology*, 1967, 17, 587.
Chun R. W. M., Daly R. F., Mansheim B. J. Jr. et al. Benign familial chorea with onset in childhood.— *JAMA*, 1973, 225, 1603.
Conneally P. M. Huntington disease: Genetics and epidemiology.— *Am. J. Hum. Genet.*, 1984, 36, 506.
Denny-Brown D. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease).— *N. Engl. J. Med.*, 1964, 270, 1149.
Dooling E. C., Schoene W. C., Richardson E. P. Hallervorden-Spatz syndrome.— *Arch. Neurol.*, 1974, 30, 70.

- Eldridge R. (ed.)* Torsion dystonias (dystonia musculorum de formans).—Neurology, 1970, 20 (pt 2), 1.
- Fahn S.* High dosage anticholinergic therapy in dystonia.—Neurology, 1983, 33, 1255.
- Goldstein N. P., Tauxe W. N., McCall J. T. et al.* Wilson's disease (hepato-lenticular degeneration). Treatment with penicillamine and changes in hepatic trapping of radioactive copper.—Arch. Neurol., 1971, 24, 391.
- Luckenbach M. W., Green W. R., Miller N. R. et al.* Ocular clinicopathologic correlation of Hallervorden-Spatz syndrome with acanthocytosis and pigmentary retinopathy.—Am. J. Ophthalmol., 1983, 95, 369.
- Oliver J., Dewhurst K.* Childhood and adolescent forms of Huntington's chorea.—J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 1969, 32, 455.
- O'Reilly S.* Problems in Wilson's disease.—Neurology, 1967, 17, 137.
- Pincus J. H., Chutorian A.* Familial benign chorea with intention tremor: A clinical entity.—J. Pediatr., 1967, 70, 724.
- Sternlieb I., Scheinberg I. H.* Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients.—N. Engl. J. Med., 1968, 278, 352.
- Tu J., Blackwell R. Q., Lee P. F.* DL-Penicillamine as a cause of optic axial neuritis.—JAMA, 1963, 185, 83.
- Walshe J. M.* The physiology of copper in man and its relation to Wilson's disease.—Brain, 1967, 90, 149.

ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Общие вопросы. Опухоли мозга относятся после лейкозов к самым частым новообразованиям у детей. Чаще всего они встречаются у детей второй половины первого 10-летия, но могут быть выявлены в любом возрасте, в том числе и у детей первых месяцев жизни. Их частота и локализация значительно отличаются от таковых у взрослых. Опухоли мозжечка составляют около 40% от всех новообразований мозга, опухоли других структур, располагающихся в задней черепной ямке, включая ствол мозга и IV желудочек, встречаются примерно в 15% случаев. Еще 15% приходится на опухоли седловидной области, такие как краниофарингиомы, глиомы зрительного пути и гипоталамуса. Остальную часть составляют опухоли полушарий головного мозга, желудочков и мозговых оболочек. Примерно у 80% детей они глиального происхождения, остальные относятся к краниофарингиомам, тератомам, гемангиомам, саркомам и менингиомам. У детей опухоли метастазируют редко.

В большинстве случаев опухоли мозга развиваются спорадически и этиология их неизвестна. Некоторые из них, развивающиеся в раннем детском возрасте, такие как тератомы и краниофарингиомы, представляют собой врожденный порок развития. Частота определенных внутричерепных новообразований значительно выше при нейрокожных синдромах. Облучение мозга приводит к увеличению частоты развития сарком.

Клиническая картина. Признаки заболевания у детей в основном сходны с таковыми при повышенном внутричерепном давлении, поскольку опухоли большей частью располагаются в задней черепной ямке и в структурах, расположенных по средней линии, и сравнительно рано приводят к нарушению циркуляции СМЖ.

Исключение составляет глиома ствола мозга, которая, несмотря на срединную локализацию, редко обуславливает повышение внутричерепного давления.

Проявления повышенного внутричерепного давления с возрастом несколько варьируют. У маленького ребенка увеличенные размеры головы. При дифференциальной диагностике гидроцефалии всегда следует исключить опухоль мозга. Поскольку у детей старшего возраста выраженное расширение черепа уже невозможно, повышение внутричерепного давления у них приводит к признакам сдавления мозга, мозговых оболочек и сосудов. Частым и характерным симптомом служит головная боль вскоре после вставания с постели, а в другое время дня — при изменениях положения головы. При повышении давления головная боль становится более выраженной и длительной, но редко бывает постоянной. Она локализуется в определенных участках черепа: при опухлях задней черепной ямки — ниже затылочной области, полушарий головного мозга — на стороне процесса. Больного часто беспокоит рвота. Характерно, что впоследствии она возникает чрезвычайно быстро и не сопровождается тошнотой. Рвота обусловлена сдавлением продолговатого мозга и поэтому наиболее выражена при опухлях задней черепной ямки. Сонливость и ступор — довольно поздние симптомы и, вероятно, вторичного характера (в результате сдавления среднего мозга). Урежение пульса наступает при сдавлении ядер блуждающего нерва, расположенных в продолговатом мозге. Артериальное давление часто повышено. Почти всегда выявляют отек соска зрительного нерва, у грудных детей этот признак встречается сравнительно редко. Некоторые внутричерепные структуры особенно чувствительны к повышению внутричерепного давления. Их повреждение часто сопровождается параличом VI пары черепных нервов со смазанностью зрительных восприятий и диплопией; поражение зрительного нерва приводит к снижению остроты зрения, а при длительном повышении внутричерепного давления может наступить слепота. Вещество мозга может смещаться с образованием грыжевого выпячивания через большое затылочное отверстие нижней части мозжечка, т. е. нижней части червя и мозжечковых миндалин. Это особенно часто наблюдают при опухлях задней черепной ямки. У ребенка появляется ригидность мышц шеи, а голова часто наклонена в сторону грыжевого выпячивания. Дыхание становится нерегулярным и может наступить его остановка вследствие сдавления дыхательных центров в продолговатом мозге. Энергичных движений головой следует избегать, поскольку они могут привести к дальнейшему сдавлению продолговатого мозга и остановке дыхания. Супратенториальные поражения, особенно в боковых отделах, могут привести к развитию тенториальной грыжи.

В диагностике опухолей мозга и лечении больных существует много проблем, находящихся вне компетенции педиатров. Однако,

поскольку педиатрам первым приходится сталкиваться и оценивать состояние ребенка, они должны быть хорошо знакомы с клиническими проявлениями патологии. Дифференциальный диагноз следует проводить с рядом часто встречающихся и отличающихся доброкачественностью синдромов, включая школофобию. Педиатры должны играть важную роль в предоперационном и последующем лечении детей, особенно с опухолями надседловидной области, которые часто приводят к тяжелым нарушениям водно-электролитного равновесия. Очень важна психологическая поддержка родителей в самые трудные периоды заболевания.

Подтенториальные опухоли

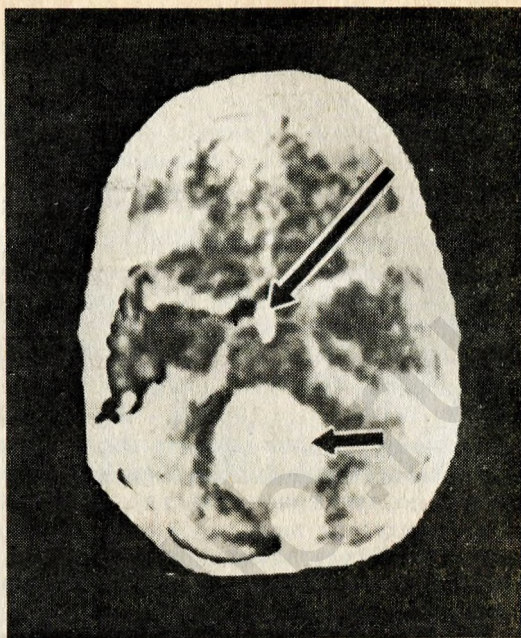
В задней черепной ямке чаще всего встречаются опухоли четырех типов. Примерно с одинаковой частотой (около 65% от всех опухолей этой локализации) определяют мозжечковые астроцитому и медуллобластому, глиома ствола мозга составляет около 20% случаев, а эпендимома III желудочка — около 10%. Невринома слухового нерва и менингиома этой локализации у детей редки.

Астроцитомы мозжечка. Кистозная опухоль средней части мозжечка часто прорастает в одно из его полушарий. Она может развиться у ребенка в любом возрасте, но чаще в возрасте 3—8 лет. Единственным признаком может быть рано выявляемое повышение внутричерепного давления. Более характерны симптомы одностороннего поражения мозжечка. К ним относятся интенционный тремор на стороне поражения, гипотензия и крупноамплитудный нистагм при взгляде в сторону опухоли, атактическая походка, часто с отклонением в одну сторону. В результате сдавления ствола мозга развивается сомнолентия. Сдавление жизненно важных образований ствола мозга вызывает характерные припадкоподобные состояния, которые называют мозжечковыми. Для них типичны утрата сознания с разгибательной ригидностью, ретракцией шеи, расширение зрачков и нарушение дыхания. При появлении этих приступов требуется немедленное обследование ребенка.

Большую помощь в ранней диагностике оказывает компьютерная томография черепа, позволяющая в большинстве случаев точно установить локализацию опухоли. Наряду с неспецифическим признаком повышения внутричерепного давления при рентгенографии черепа выявляют истончение и выпячивание затылочной кости на стороне поражения. Изредка в опухолях можно видеть очаги кальцификации. В сомнительных случаях для уточнения диагноза и локализации опухоли производят вентрикулографию или вертебральную ангиографию. Лечение хирургическое. Долгосрочная выживаемость после него достигает 90%. Несмотря на кажущуюся радикальность метода, у большинства больных отмечаются поздние рецидивы. Лучевую терапию проводят только при невоз-

Рис. 20-21. Томограмма черепа после внутривенного введения радиоактивного вещества.

Короткой стрелкой показана большая опухоль по средней линии мозжечка, длинной стрелкой — меньшего размера метастатический узел в надседельной цистерне. Теменной рог бокового желудочка растянут из-за обструкции IV желудочка опухолью в мозжечке, вероятно, медуллобластомой.



возможности произвести радикальную операцию или при рецидиве опухоли.

Медуллобластома. Эта опухоль мозжечка состоит из недифференцированных мелких круглых клеток. Она чрезвычайно быстро растет, распространяясь порой по всей цереброспинальной оси, и относится к одной из немногих опухолей, метастазирующих во внечерепные ткани. Чаще всего она развивается в возрасте 3—5 лет, у мальчиков в 2 раза чаще, чем у девочек. Ее почти невозможно дифференцировать от мозжечковой астроцитомы. Однако, по статистическим данным, опухоль развивается преимущественно у детей младшего возраста, особенно у мальчиков, сопровождается быстро прогрессирующими симптомами повышения внутричерепного давления. Часто у ребенка появляется атактическая походка без отклонений в стороны. При рентгенографии черепа выявляют признаки повышения внутричерепного давления без очаговых изменений. Локализацию опухоли можно установить при компьютерной томографии (рис. 20-21).

Лечение хирургическое с иссечением доступной части опухоли и последующим облучением задней черепной ямки и в небольших дозах всего спинного мозга. После курса лучевой терапии желательно провести химиотерапию. Наиболее простое и адекватно переносимое лечение заключается в еженедельном чередовании

внутривенного введения винкристина и циклофосфана в течение 12—18 мес. Прогноз неблагоприятный при нерадикальном удалении опухоли и несколько более благоприятен при комбинированном лечении. Результативное комбинированное лечение отмечали в 20—30% случаев. Однако до сих пор не выяснена роль в этом химиотерапии. Вообще обнадеживающие результаты следует ожидать при отсутствии рецидива опухоли у ребенка в течение 18 мес после операции.

Эпендимома. Эпендимома развивается в задней черепной ямке из эпендимального эпителия дна IV желудочка. Прорастание ее вверх в полость желудочка рано приводит к нарушению оттока СМЖ. Клиническая картина сходна с таковой при повышении внутричерепного давления. Инфильтрация ствола мозга приводит к развитию паралича черепных нервов и появлению симптома Бабинского. Для диагностики опухоли в некоторых случаях бывает достаточно простой рентгенографии черепа в боковой проекции; при обызвествлении выявление кальцификата в области IV желудочка подтверждает диагноз. Хирургическое иссечение часто сопровождается лишь временным эффектом. Радикальное удаление опухоли удается редко. После операции область задней черепной ямки облучают. Процент длительного выживания невелик.

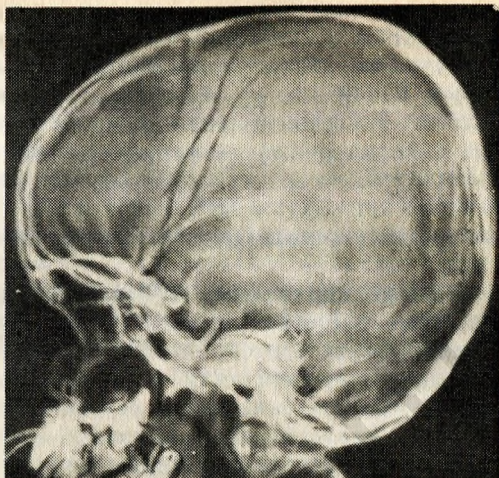
Глиома ствола мозга. Глиома варолиева моста встречается в основном у детей в возрасте 6—8 лет. Анамнез и данные физикального обследования весьма патогномичны и заключаются в прогрессирующем двустороннем параличе нескольких черепных нервов в сочетании с поражением пирамидного пути (гиперрефлексия и симптом Бабинского) и атаксией. Признаки повышения внутричерепного давления отсутствуют. В процесс вовлекаются все нервы; чаще всего наступает паралич VI и VII пары. Диагноз подтверждают результатами компьютерной томографии, при которой выявляют равномерное смещение кзади IV желудочка и водопровода мозга и увеличение варолиева моста. Из-за невозможности хирургического лечения проводят местную лучевую терапию. Большинство детей умирают в пределах 18 мес после установления диагноза, но есть сообщения о нескольких больных, проживших в течение длительного времени.

НАДТЕНТОРИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Краниофарингиома. К этому типу опухолей относятся часто встречающиеся опухоли турецкого седла и надседловидной области. Они представляют особый интерес для педиатров вследствие сложностей, возникающих при дисфункции гипоталамуса и гипофиза. Эта врожденная опухоль развивается из оставшихся плоских эпителиальных клеток эмбрионального мешка Ратке. В ней часто преобладает кистозный компонент, и по течению она сходна с доброкачественными опухолями.

Рис. 20-22. Рентгенограмма черепа мальчика в возрасте 8 лет с краниофарингиомой.

Обращают на себя внимание ворсинчатые кальцификаты надседловидной области, расширенное турецкое седло, пальцевидные вдавления на черепе и расхождение швов.



Краниофарингиома встречается у детей любого возраста и подростков и характеризуется: 1) отставанием роста; 2) прогрессирующей слепотой; 3) симптоматикой повышенного внутричерепного давления. Эти признаки могут быть изолированными или появляются в различных сочетаниях. Диагноз следует заподозрить при остановке роста ребенка после периода нормального развития. Другие эндокринные нарушения вначале выявляются редко. До 10% больных до операции страдают несахарным диабетом. У детей старшего возраста замедляется половое созревание. Зрительные нарушения проявляются характерной битемпоральной гемианопсией, однако могут развиваться асимметрия полей зрения, односторонняя слепота или двустороннее снижение остроты зрения. При исследовании глазного дна выявляют атрофию и отек соска зрительного нерва. Большое диагностическое значение имеет рентгенография черепа: кальцификаты в области седла и надседловидной области обнаруживают примерно в 80% случаев (рис. 20-22). Турецкое седло расширено или изменено. Рост кости часто задерживается.

Локализация опухоли значительно затрудняет лечение. Для радикального удаления ее требуются ювелирная техника хирурга и тщательное послеоперационное ведение больного. Лечение кортизоном в дозе 40 мг/м^2 в сутки начинают за день до операции и продолжают в течение 2 нед после нее. Во время операции внутривенно дополнительно вводят гидрокортизон. В послеоперационный период потребление больным жидкости должно строго соответствовать диурезу, поскольку почти неизменно развивается несахарный диабет, что требует проведения замещающей терапии. Со 2—3-го дня после операции диурез заметно снижается из-за чрез-

мерного высвобождения антидиуретического гормона. В этот период для предупреждения водной интоксикации и развития отека мозга ограничивают введение жидкости. Необходимо также тщательно следить за уровнем электролитов в сыворотке и при необходимости корректировать их дисбаланс. Иногда отмечается стойкая гипернатриемия в результате нарушения гипоталамического осморегулирующего механизма. Удовлетворительные результаты лечения примерно в 60% случаев. Альтернативным методом лечения служит аспирация опухолевых кист с последующим облучением.

Глиомы зрительных путей. Эти опухоли чаще развиваются у больных с нейрофиброматозом. Они вызывают одностороннюю или двустороннюю потерю зрения. Прорастание опухоли в глазницу приводит к выпячиванию глазного яблока. Признаки дисфункции гипоталамуса и повышения внутричерепного давления появляются поздно. Хирургическое лечение возможно при одностороннем поражении зрительного нерва, случаи же вовлечения в процесс перекреста зрительных путей неоперабельны. Однако вследствие чрезвычайно медленного роста опухоли больные живут без лечения в течение почти 20 лет. Рекомендуется лучевая терапия.

Глиомы гипоталамуса. Эти опухоли, встречающиеся в основном у детей раннего возраста, вызывают развитие очень характерного синдрома истощения, так называемого диэнцефального (гипоталамический) синдрома новорожденного. Опухоли гипоталамуса у детей старшего возраста приводят к преждевременному половому и физическому созреванию. У них могут появиться признаки повышенного внутричерепного давления при прорастании опухоли в III желудочек и развиться слепота при прорастании ее в область перекреста зрительных путей. К другим встречающимся видам опухолей относятся гамартома, глиомы, эктопические опухоли шишковидной железы и тератомы.

Опухоли полушарий

У детей к опухолям полушарий головного мозга относятся астроцитомы, олигодендроглиома, эпендимома, глиобластома и саркома. Клиническая картина зависит от локализации и характера роста опухоли. Единственным симптомом таких низкокодифференцированных опухолей полушарий головного мозга, как астроцитомы и олигодендроглиома, вначале могут быть только судороги. Нередко из-за частичного обызвествления их можно обнаружить при компьютерной томографии черепа, выполняемой в порядке диагностического обследования детей с судорожным синдромом. По мере роста опухоль вызывает развитие спастической гемиплегии, одностороннее нарушение чувствительности, или гемипарезию. Признаки повышения внутричерепного давления появляются поздно. Такая более злокачественная опухоль, как глиобластома, сопровождается быстро прогрессирующим повыше-

нием внутричерепного давления с развитием очаговых неврологических нарушений, включая гемипарез, гемипарезию, афазию или односторонние хореоатетоидные движения. Точную локализацию опухоли устанавливают при компьютерной томографии и церебральной ангиографии. Опухоли полушарий головного мозга у детей редко операбельны, однако частичное удаление их более доброкачественных видов обуславливает многолетнее клиническое улучшение состояния.

Новообразования в области шишковидной железы. Эти редко встречающиеся у детей опухоли заслуживают внимания своей характерной клинической картиной. Они рано вызывают сдавление верхней части среднего мозга, выражающееся в параличе взора кверху и расширении зрачков со снижением их реакции на свет (синдром Парино). В результате обструкции заднего отдела III желудочка и водопровода мозга развивается гидроцефалия. Радикальное хирургическое лечение не показано, но в качестве паллиативной выполняют операцию шунтирования после лучевой терапии.

В области шишковидной железы и других участках по средней линии иногда встречаются опухоли, представляющие собой порок развития, такие как эпидермоиды, дермоиды и тератомы. Эпидермоиды состоят только из многослойного чешуйчатого эпителия, дермоиды содержат все составные элементы кожи, включая волосы и сальные железы, в состав тератомы входят как мезодермальные, так и эндодермальные ткани. Иногда тератомы рентгенологически можно диагностировать по находящимся в них костям и зубам. Эти опухоли могут образовать большие кисты, заполненные секретом сальных желез и десквамированным эпителием. Возможно полное удаление их.

Папилломы сосудистого сплетения. Папилломы встречаются в основном у детей в возрасте до 3 лет. Развиваются они обычно из сосудистого сплетения бокового желудочка. Очаговые неврологические признаки появляются редко. Повышенная продукция спинномозговой жидкости и препятствие, создаваемое опухолевыми массами ее оттоку, рано приводят к развитию гидроцефалии. При неясной этиологии последней необходимо прежде всего исключить эту опухоль. Ее обычно легко обнаруживают при пневмоэнцефало- или вентрикулографии. Полное удаление опухоли приводит к обратному развитию и сопутствующей гидроцефалии.

Псевдоопухоли

Как явствует из названия, эти состояния обуславливают клиническую картину, сходную с таковой при опухолях мозга. Диффузный отек мозга вызывает повышение внутричерепного давления.

Псевдоопухоли мозга могут осложнять гипопаратиреозидизм, галактоземию или лечение кортикостероидами (особенно при сни-

жении их дозы или отмене) и тетрациклином или развиться в результате передозировки витамина А. Их этиология в большинстве случаев остается неясной; особенно они характерны для тучных девушек-подростков.

В клинической картине преобладают головная боль, рвота по утрам, отек соска зрительного нерва и иногда паралич VI пары черепных нервов. Гиперсомния присоединяется редко. Очаговые неврологические признаки отсутствуют. Ребенку с подобной клинической картиной для исключения очагового образования необходимо произвести компьютерную томографию. При повышении внутричерепного давления в отсутствие опухоли и увеличения желудочковой системы следует заподозрить псевдоопухоль мозга. Боковые желудочки могут быть уменьшены в размерах в результате сдавления их отечным мозгом. Изменения в СМЖ отсутствуют, в некоторых случаях снижен уровень белка.

Внутричерепное давление может оставаться повышенным в течение нескольких месяцев, а затем нормализуется. Основная опасность длительного повышения внутричерепного давления заключается в повреждении зрительных нервов. Иногда лечение не требуется. При выраженном повышении давления показаны повторные спинномозговые пункции с удалением СМЖ или лечение диакарбом в дозе 30—50 мг/кг в сутки. Эффективно лечение гормонами, но после его окончания возможны рецидивы. В отношении тучных детей мероприятия должны быть направлены на снижение их массы тела.

Список литературы

- Banna M., Hoare R. D., Stanley P. et al.* Craniopharyngioma in children.— *J. Pediatr.*, 1973, 83, 781.
- Bray P. F., Carter S., Taveras J. M.* Brain stem tumors in children. — *Neurology*, 1958, 8, 1.
- Chutorian A. M., Schwartz J. F., Evans R. A. et al.* Optic gliomas in children.— *Neurology*, 1964, 14, 83.
- Farwell J. R., Dohrmann G. J., Flannery J. T.* Central nervous system tumors in children.— *Cancer*, 1977, 40, 3123.
- Gareis F. J., Johnson J. A.* Inanition in infants associated with diencephalic neoplasms.— *Am. J. Dis. Child.*, 1965, 102, 349.
- Greer M.* Benign intracranial hypertension.— *Neurology*, 1962, 12, 472, 1964, 14, 469; 1965, 15, 382.
- Kramer S.* The value of radiation therapy for pituitary and parapituitary tumors.— *Can. Med. Assn. J.*, 1968, 99, 1120.
- Lassman L. P., Pearce G. W., Gang J.* Sencitivity of intracranial gliomas to vincristine sulfate.— *Lancet*, 1965, 1, 296.
- Lysak W. R., Svien J. H.* Long-term follow-up on patients with diagnosis of pseudotumor cerebri.— *J. Neurosurg.*, 1966, 25, 284.
- Matson D. D.* Neurosurgery of Infancy and Childhood.— Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1969.
- McFarland D. R., Horwitz H., Saenger E. L. et al.* Medulloblastoma — a review of prognosis and survival.— *Br. J. Radiol.*, 1969, 42, 198.

Rose A., Matson D. D. Benign intracranial hypertension in children. — Pediatrics, 1967, 39, 227.

Wilson C. B. Medulloblastoma. Current views regarding the tumor and its treatment. — Oncology, 1970, 24, 273.

ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ ВНУТРИЧЕРЕПНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Гнойные инфекции нередко приводят к развитию абсцесса мозга, скоплению выпота или гнойного экссудата в субдуральном или эпидуральном пространстве. В каждом случае повышается внутричерепное давление вследствие локального воздействия этих образований. При отсутствии признаков инфекции дифференциальный диагноз с опухолями мозга и другими состояниями, сопровождающимися повышением внутричерепного давления, затруднен.

Абсцесс мозга

Дети с врожденным пороком сердца синего типа составляют группу повышенного риска по заболеванию абсцессом мозга. Особая чувствительность их к инфекции объясняется шунтированием у них крови справа налево, исключающим нормальную фильтрацию венозной крови в капиллярном русле легких. Кроме того, гипоксический мозг представляет собой наиболее подходящую среду для анаэробной микрофлоры, обычно обнаруживаемой в абсцессе. Менее половины абсцессов мозга у детей развиваются из очагов, расположенных в других участках тела. Некоторые из них обусловлены непосредственным переходом гноя из сосцевидного отростка, придаточных пазух носа и костей черепа. Подобные осложнения были очень часты до введения в широкую практику антибиотиков. Иногда абсцессы мозга представляют собой метастазы абсцесса легкого, осложняют эмпиему или эндокардиты. Они редко служат осложнением бактериального менингита или проникающей раны черепа. У большинства детей отсутствуют какие-либо указания на перенесенное инфекционное заболевание. Из абсцессов высевают микроаэрофильный или анаэробный стрептококк, золотистый стафилококк, пневмококк, протей, *Haemophilus influenzae* и *Aerobacter*.

Клинические признаки инфекции могут отсутствовать в течение всего периода заболевания. В других случаях оно начинается с субфебрилитета и ригидности мышц шеи. Неврологическая симптоматика зависит от локализации абсцесса. Очаговые судороги и гемипарез появляются при его локализации в полушариях, атаксия и нистагм — в височной доле, как осложнение мастоидита. Почти всегда присоединяются признаки повышенного внутричерепного давления, головная боль, рвота, раздражительность и сонливость. Заболевание обычно течет подостро и продолжается в течение нескольких недель. У нелеченого ребенка в конечном счете разви-

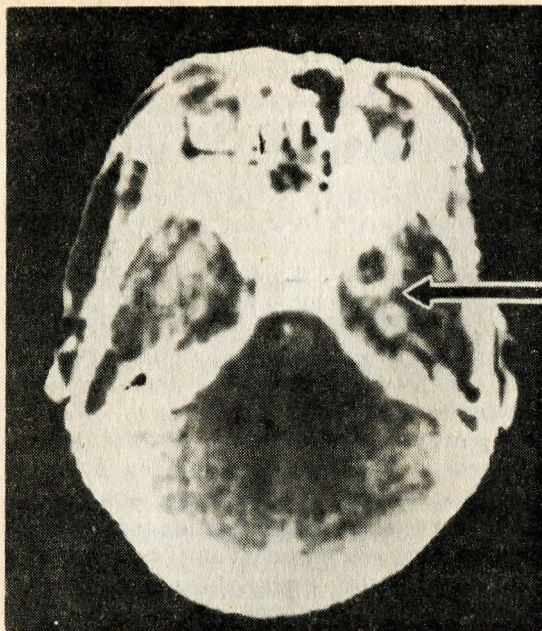


Рис. 20-23. Томограмма черепа 11-летнего мальчика после внутривенного введения ему радиоактивной метки.

Выявляются очаги повреждения в правой теменной области (стрелка), типичные для абсцесса мозга.

вается коматозное состояние. Больной умирает в результате разрыва абсцесса и развития быстротечного менингита или ущемления мозжечкового намета или мозжечка.

Лейкоцитоз и ускорение СОЭ необязательны. Из инструментальных методов исследования наибольшую ценность для ранней диагностики представляют изотопное сканирование мозга, компьютерная томография (рис. 20-23) и электроэнцефалография. При изотопном сканировании почти всегда выявляют абсцесс. Наблюдаемый при этом кольцеобразный участок повышенного накопления изотопа соответствует его капсуле. При локализации абсцесса над мозжечковым наметом (супратенториальный абсцесс) на ЭЭГ появляются характерные медленные волны. Результаты спинномозговой пункции не представляют собой диагностической ценности и ее следует избегать при повышенном внутричерепном давлении. При неразрывавшемся абсцессе СМЖ остается обычно стерильной. Уровень в ней белка повышен, из клеток преобладают лимфоциты. Рентгенография грудной клетки существенно важна для выявления гнойного очага в легких.

Сразу после подтверждения диагноза абсцесса мозга назначают внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия в течение не менее 6 нед. При повышении внутричерепного давления целесообразно ввести осмотический диуретик, например маннитол. После установления локализации абсцесса его дренируют, что

у детей, находящихся в коматозном состоянии, с выраженным повышением внутричерепного давления может носить экстренный характер. Некоторые нейрохирурги рекомендуют иссечение абсцесса вместе с капсулой. В качестве осложнений чаще всего начинаются припадки, что требует постоянного противосудорожного лечения.

Субдуральная и эпидуральная эмпиема

Скопление гноя в субдуральном и эпидуральном пространствах встречается относительно редко. Обычно это происходит в результате распространения инфекции из лобных пазух или кожи и костей черепа. Гнойные массы сдавливают подлежащий участок мозга. Кроме того, в нем развивается тромбофлебит (вены, проходящие через инфицированное субдуральное пространство); нарушение венозного оттока приводит к выраженному набуханию мозга. Течение заболевания подострое, сопровождается повышением температуры тела, выраженной головной болью, сонливостью, судорогами и парезами, отеком зрительного нерва, а в некоторых случаях быстрым развитием коматозного состояния и ущемлением мозжечкового намета. Дифференциальный диагноз проводят с абсцессом мозга и тромбозом мозговых вен. Диагноз подтверждают результатами компьютерной томографии; обнаруживают новообразование с пониженной плотностью над одним из полушарий мозга и смещение его структур в противоположную сторону. Лечение хирургическое с немедленным дренированием абсцесса и последующим введением соответствующих антибиотиков.

Менингиты, осложненные выпотом в субдуральное пространство

Заболевают в основном дети в возрасте 4—6 мес и очень редко дети в возрасте старше года. Скопление выпота в субдуральном пространстве может быть связано с любой формой менингита, но чаще с вирусным, вызванным *Haemophilus influenzae*. Вероятно, небольшие скопления жидкости в субдуральном пространстве у большинства больных менингитом обычно рассасываются спонтанно. Большие скопления жидкости, обуславливающие повышение внутричерепного давления, при которых требуется лечение, встречаются значительно реже, чем это считали.

Патогенез накопления жидкости в субдуральном пространстве после менингита недостаточно выяснен. Паутинная оболочка у ребенка служит недостаточным барьером инфекции, распространяющейся в субдуральное пространство. Уже в ранней стадии менингита субдуральная жидкость носит гнойный характер, а при посеве в ней обнаруживают бактериальную флору. Предполагают несколько механизмов ее скопления после купирования инфек-

ционного процесса. Вследствие расширения субдурального пространства возможен разрыв небольших соединительных вен. Кровянистый характер жидкости подтверждает возможность повторных кровоизлияний. Важную роль в этом процессе играет транссудация жидкости из воспаленных капилляров. Ее белковый состав сходен с таковым трансудата плазмы. Образованию больших скоплений жидкости способствует растяжимость черепа маленького ребенка. Длительное ее пропотевание приводит к образованию сосудистых мембран, особенно выраженных по наружной стенке субдурального пространства. Повышенная ломкость этих мембран служит вероятной причиной капиллярного кровотечения.

Симптомы, патогномоничные только для постменингеального субдурального выпота, выделить довольно трудно. Возможны судороги, рвота, раздражительность и сонливость, но они выявляются и при неосложненном менингите. У ребенка с субдуральным выпотом стойко повышена температура тела, взбухает передний родничок и увеличены размеры головы. Наиболее патогномоничными признаками являются изменения, выявляемые при транслюминации черепа и компьютерной томографии. В $\frac{2}{3}$ случаев выявляют двустороннее скопление выпота. Лечение направлено на профилактику больших скоплений жидкости, приводящих к сдавлению мозга. Повторные субдуральные пункции и удаление жидкости показаны детям с взбухающим родничком или увеличением размеров головы. Пункции повторяют каждые 24—48 ч, всегда с двух сторон при двустороннем скоплении жидкости. При продолжающемся скоплении большого количества кровянистой жидкости или с большим количеством белка через 2 нед после повторной пункции показано двустороннее дренирование субдурального пространства. Рекомендуют иссечение субдуральных мембран, но эффективность его в отношении прогноза не доказана.

Список литературы

- Berg B., Franklin G., Cuneo R. et al.* Nonsurgical cure of brain abscess. Early diagnosis and follow-up computerized tomography.—*Ann. Neurol.*, 1978, 3, 474.
- Farmer T. W., Wise G. R.* Subdural empyema in infants, children and adults.—*Neurology*, 1973, 23, 254.
- Gitlin D.* Pathogenesis of subdural collections of fluid.—*Pediatrics*, 1955, 16, 345.
- Hitchcock E., Andreadis A.* Subdural empyema: A review of 29 cases.—*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1964, 27, 422.
- Liske E., Weikers N. J.* Changing aspects of brain abscess.—*Neurology*, 1964, 14, 294.
- Matson D. D., Salam M.* Brain abscess in congenital heart disease.—*Pediatrics*, 1961, 27, 772.
- McKay R. J. Jr., Ingraham F. S., Matson D. D.* Subdural fluid complicating bacterial meningitis.—*JAMA*, 1953, 152, 387.
- Raimondi A. J., Matsumo S., Miller R. A.* Brain abscess in children with congenital heart disease.—*J. Neurosurg.*, 1965, 23, 588.

ОСТРЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ И СИНДРОМ РЕЯ

Синдром Рея дифференцируют от ряда токсических и метаболических нарушений, включая медикаментозные отравления (особенно салицилатами), гипогликемическую энцефалопатию, печеночную кому после острых гепатитов и острую водную интоксикацию. Не исключается возможность вторичного аноксического повреждения мозга в результате припадков, особенно при развитии их в начале заболевания. Подобная клиническая картина наблюдается при остром нарушении оттока СМЖ, вызываемом внутрижелудочковой опухолью, и иногда при энцефалитах, при которых не выражен плеоцитоз в СМЖ. Большое значение для быстрой дифференциальной диагностики синдрома Рея от острых энцефалопатий другой этиологии имеют данные биохимических исследований, указывающие на нарушение функции печени, в том числе интоксикацию аммонием. Отсутствие желтухи в большинстве случаев позволяет исключить острый гепатит. Иногда при быстротекущей форме безжелтушного гепатита печень небольшая и не пальпируется.

НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Для этих заболеваний типично быстро прогрессирующее развитие неврологических признаков. Их подразделяют на две группы: кровоизлияния в мозг и тромбоз мозговых сосудов.

Кровоизлияние в мозг

Спонтанные кровоизлияния в мозг у детей обуславливаются разрывом аномальных сосудов, например артериовенозных соустьев или артериальных аневризм. Кровоизлияния из аномальных сосудов или аневризм необходимо дифференцировать от внутречерепных кровоизлияний вследствие нарушений свертываемости крови и травм. Иногда они сопровождаются гемофилией, идиопатическую тромбоцитопениею и терминальную стадию лейкоза. Травматические кровоизлияния особенно трудно диагностировать у маленьких детей, в анамнезе которых отсутствуют четкие указания на перенесенную травму головы.

Врожденные артериовенозные соустья (фистулы). Эти аномалии встречаются в любом участке мозга и состоят из крупных питающих артерий, большого числа расширенных сообщающихся каналов и крупных дренажных вен, несущих артериализованную кровь. Большие артериовенозные соустья, не осложненные кровотечением, у маленьких детей проявляются типичным образом. Это особенно относится к артериовенозным соустьям между задней мозговой артерией и большой мозговой веной. Они могут быть на-

столько большими, что приводят к развитию сердечной недостаточности и полицитемии. Огромные мешкообразно расширенные большие мозговые вены у новорожденных могут обусловить гидроцефалию вследствие обструкции водопровода мозга. Однако в большинстве случаев артериовенозные соустья в течение многих лет не проявляются клинически, а затем внезапно у ребенка появляются признаки субарахноидального или мозгового кровоизлияния в результате разрыва одного из сосудов.

Наиболее характерными признаками кровоизлияния в мозг служат внезапно появляющаяся сильнейшая головная боль, сонливость и ригидность шейных мышц. Внутричерепные шумы относятся к ценным дифференциально-диагностическим признакам, особенно у детей в возрасте старше 4—5 лет. При массивном внутричерепном кровоизлиянии у ребенка быстро развивается коматозное состояние. При исследовании глазного дна обнаруживают кровоизлияния в сетчатку и окружающие ее ткани. Иногда на основании данных анамнеза устанавливают повторяющиеся эпизоды головных болей и фокальных судорог, служащих, вероятно, результатом рецидивирующих незначительных кровотечений. Диагноз подтверждается при обнаружении крови или ксантохромии в СМЖ. Для определения локализации и протяженности поражения важное значение имеет ангиография. Поверхностно расположенные в коре головного мозга артериовенозные соустья можно радикально удалить. Эмболизация сосудов аномального строения является лучшим методом лечения при больших и глубоко расположенных фистулах. Лигирование только кровотокающего сосуда относится к паллиативным мероприятиям.

Аневризмы внутричерепных артерий. Причиной аневризм служит недоразвитие среднего слоя артериальной стенки в месте ее бифуркации. Они чаще встречаются в сочетании с коарктацией аорты и поликистозом почек. В основном они выявляются в передних соединительной и мозговой артериях и концевых ветвях внутренней сонной артерии. Иногда аневризмы развиваются в участке инфекционного поражения мозговых артерий (грибковые аневризмы).

Аневризмы внутричерепных артерий редко диагностируются у детей. Несмотря на то что дефект почти всегда врожденный, проявляется он лишь в молодом возрасте. Симптоматика заключается в основном в признаках субарахноидального и мозгового кровоизлияния во время разрыва аневризмы. При этом у ранее вполне здорового ребенка появляется мучительная головная боль, затем наступают ступор и кома. К признакам субарахноидального кровоизлияния относятся ригидность затылочных мышц и преретинальные кровоизлияния, а разрыва аневризмы сонной артерии — паралич III пары черепных нервов; гемипарез сопровождает разрыв аневризмы средней мозговой артерии. Спинномозговая жидкость, вытекающая при поясничной пункции под повышенным давлением,

ксантохромна или в ней определяют примесь крови. Для уточнения диагноза необходима ангиография мозговых сосудов. Лечение заключается в перевязке кровоточащего сосуда или иссечении аневризмы, если это возможно. Летальность в неоперированных случаях составляет 50%. У выживших больных через многие годы кровоизлияние может рецидивировать.

Окклюзии мозговых сосудов

Различают окклюзии артериальных сосудов (тромбоз и эмболия) и венозных обычно в результате тромбоза или тромбофлебита.

Окклюзии мозговых артерий (острая гемиплегия). Чаще всего этот вид патологии выявляют у детей в возрасте 1—3 лет. К ней относятся тромбозы и эмболии одной из главных мозговых артерий, обычно внутренней сонной или средней мозговой. Причиной тромбозов внечерепной части внутренней сонной артерии могут быть локальные васкулиты в результате перехода воспалительного процесса с миндалин или шейных лимфатических узлов либо местные травмы, особенно нанесенные острием карандаша или другим острым предметом в область миндаликовой ямки. Реже удается выяснить причину развития тромбозов внутричерепных сосудов. Определенную роль, правда, не подтвержденную данными гистологических исследований, играют локальные артерииты, атеросклероз и фиброзно-мышечная дисплазия. До сих пор не выяснена причинная связь между тромбозом и тромбоцитозом. Окклюзии артерий осложняют течение таких системных заболеваний, как серповидно-клеточная анемия, системная красная волчанка, узелковый периартериит и порок сердца синего типа. У детей до 2-летнего возраста с врожденным пороком синего типа, полицитемией и дефицитом железа особенно часты окклюзии артерий мозга. Эмболии мозговых сосудов при врожденном пороке сердца встречаются у детей старшего возраста.

Рецидив нарушения мозгового кровообращения у практически здорового ребенка часто бывает связан с болезнью Нисимото, для которой типичны прогрессирующее сужение и окклюзия магистральных сосудов черепа, в том числе внутренней сонной, средней и передней мозговых артерий. Развитые коллатерали базальных ганглиев обуславливают характерную картину (так называемые клубы дыма) на ангиограмме черепа. Основными патологическими проявлениями болезни служат утолщение интимы и дефекты эластической оболочки сосудов. Причина ее неизвестна, начало может относиться к раннему возрасту, и чем болезнь раньше начинается, тем тяжелее она протекает.

Клиническая картина при окклюзии мозговых сосудов у детей сходна с таковой у взрослых. У ребенка ей чаще предшествует острое заболевание, протекающее с повышением температуры тела. У проснувшегося ребенка обнаруживают гемипарез. В других

случаях в течение нескольких часов развивается прогрессирующая слабость. Сознание может быть сохранено; при преимущественном поражении одного полушария развивается преходящая афазия. В острую фазу часто наблюдаются фокальные или генерализованные судороги. Изменения в СМЖ отсутствуют, внутричерепное давление не повышается. Ангиография подтверждает диагноз лишь в том случае, если ее выполняют в ранние сроки, так как в сосудах сравнительно быстро наступает реканализация и при ангиографии, выполненной через несколько недель после начала заболевания, патологии не обнаруживают. Она относится к единственному методу распознавания болезни Нисимото.

Дифференцируют заболевание от постсудорожного паралича Тодда, осложняющего острое заболевание. Довольно активное поведение ребенка и отсутствие изменений в СМЖ, свидетельствующих о воспалительном процессе, позволяют исключить энцефалит.

Лечение направлено на коррекцию основного заболевания, например инфекции. Хирургическое вмешательство способствует развитию коллатералей.

Прогноз определяется в зависимости от размеров инсульта и возраста ребенка. Полное или почти полное восстановление речевой функции при инсульте в левом полушарии возможно, если ребенок заболел в возрасте до 8 лет. Почти всегда отмечаются остаточные явления гемипареза. Спастичность развивается в течение нескольких недель или месяцев. Часты рецидивы припадков, особенно у маленьких детей после остро наступившей гемиплегии. У многих детей умеренно нарушены умственное развитие и поведенческие реакции.

Окклюзии вен. К основным причинам тромбоза мозговых вен относятся выраженное обезвоживание организма и переход на них местного воспалительного процесса. В зависимости от локализации окклюзии венозной системы различают несколько клинических синдромов.

Тромбоз сагиттального синуса. Он может осложнять выраженное обезвоживание, особенно при диарее. Обструкция синуса приводит к набуханию мозга, обуславливающему повышение внутричерепного давления, развитие ступора, комы, расширение кожных вен черепа и выбухание переднего родничка. Распространение тромбоза на вены коры приводит к распространенному геморрагическому инфаркту мозга. Возможно развитие припадков и тетраплегии. Точный диагноз устанавливают редко. Клиническая картина сходна с таковой при энцефалите и различных энцефалопатиях метаболического генеза, особенно при водной интоксикации, при быстрой инфузионной терапии обезвоженного ребенка грудного возраста.

Тромбоз латерального синуса. Он иногда осложняет запущенные отит и мастоидит. Обструкция развивается в

результате септического тромбоза, начинается остро с озноба и лихорадочного состояния или скрыто с появления признаков повышенного внутричерепного давления. Очаговые неврологические признаки обычно отсутствуют.

Тромбоз кавернозного синуса осложняет инфекции в области лица, орбиты или придаточных пазух носа. Основной причиной служат гнойные процессы в полости носа. Инфекция распространяется по орбитальному синусу, впадающему непосредственно в каверзный. Начинается остро с высокой температуры тела, сонливости и экзофтальма на стороне поражения. В течение нескольких часов или самое большее 1—2 дней вены век расширяются и наступает хемоз. Отмечается паралич одной или нескольких глазных мышц. При исследовании глазного дна выявляют смазанность краев диска, застой в венах сетчатки. У нелеченых больных процесс распространяется на противоположную сторону, что обычно приводит к летальному исходу.

Диагноз. В основе диагноза лежит, как правило, клиническая картина. Результаты исследования СМЖ не имеют существенного значения. Давление ее обычно повышено, в ней могут определяться примесь крови, лейкоциты и повышение уровня белка. Большую помощь в установлении точной локализации места обструкции оказывает ангиография мозга.

Лечение. При тромбозах вен мозга инфекционного генеза внутривенно вводят большие дозы соответствующих антибиотиков, а также дренируют гнойники. При угрожающем жизни повышении внутричерепного давления внутривенно вводят маннитол или дексаметазон. Лечение антикоагулянтами противопоказано из-за опасности развития кровотечения в инфарктной зоне мозга.

Список литературы

- Brown P.* Septic cavernous thrombosis.—Bull. Johns Hopkins Hosp., 1961, 109, 68.
Gold A. P., Ransohoff J., Carter S. Vein of Galen malformation.—Acta Neurol. Scand., 1964, 8 (Suppl.).
Creer M. Benign intracranial hypertension. I. Mastoiditis and lateral sinus obstruction.—Neurology, 1962, 12, 472.
Isler W. Acute Hemiplegias and Hemisyndromes in Childhood. Clinics in Developmental Medicine. Nos 41/42.—Philadelphia: J. B., Lippincott, 1971.
Levine O. R., Jameson A. G., Nelhaus G. et al. Cardiac complications of cerebral arteriovenous fistula in infancy.—Pediatrics, 1962, 30, 563.
Matson D. D. Intracranial arterial aneurysms in childhood.—J. Neurosurg., 1965, 23, 578.
Pool J. L., Potts D. G. Aneurysms and Arteriovenous Anomalies of the Brain: Diagnosis and Treatment.—New York: Paul B. Hoeber, 1965.
Solomon G. E. et al. Natural history of acute hemiplegia of childhood.—Brain, 1970, 93, 107.
Suzuki J., Kodama N. Moyamoya disease—a review.—Stroke, 1983, 14, 104.
Tyler H. R., Clark D. B. Incidence of neurological complications in congenital heart disease.—Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 77, 17.

Черепно-мозговая травма относится к одной из основных причин инвалидизации и летальных исходов у детей. В США ежегодно госпитализируют по этому поводу около 200 000 детей. Значительно больше их наблюдается амбулаторно. Определение характера черепно-мозговой травмы, потенциальной опасности для жизни и показаний к госпитализации представляет большие трудности.

Травмы головы легкой степени

Травму черепа, не сопровождающуюся потерей сознания, обычно считают незначительной: ребенка можно отправить домой без проведения специальных диагностических исследований. Головокружение, тошнота, изредка рвота и головная боль могут появиться в первые 24—48 ч после нее. Они не служат поводом для беспокойства, если не сопровождаются выраженной или прогрессирующей сонливостью. Даже после определенно легкой травмы черепа родителям следует объяснить необходимость наблюдения за ребенком по крайней мере в течение ночи, чтобы убедиться, что он просыпается по требованию и у него не отмечается значительного урежения частоты сердечных сокращений (до 60 или менее). Это имеет важное значение, поскольку в отдельных случаях, даже после легкой травмы головы, развивается внутримозговое, чаще субдуральное, кровоизлияние.

Сотрясение мозга. Сотрясение относится к закрытой травме головы, сопровождающейся утратой сознания без каких бы то ни было очевидных структурных изменений нервной ткани. Полагают, что причиной утраты сознания служат внезапные колебательные движения ствола мозга, приводящие к нарушению его функции. После восстановления сознания больной иногда не помнит событий, предшествовавших травме (ретроградная амнезия) или наступивших после нее (антеградная амнезия). Вообще продолжительность периода утраты сознания и выраженность ретроградной амнезии коррелируют с полученной травмой. По мере выздоровления ретроградная амнезия уменьшается, но никогда не исчезает полностью.

Сотрясение, как правило, сопровождается относительно сильным ударом в голову, что приводит к смещению внутримозговых структур и, возможно, к разрыву сосудов. За ребенком с сотрясением мозга необходимо тщательно наблюдать, чтобы не пропустить симптомов позднего кровотечения. При этом проводят тщательное неврологическое обследование, в том числе определяют размер зрачков и их реакцию на свет, исследуют глазное дно, оценивают на симметричность рефлексы и выявляют симптом Бабинского. У грудных детей оценивают напряжение родничка и измеряют окружность головы.

Для исключения переломов костей черепа желательнее произвести его рентгенографию. Нет необходимости госпитализировать всех детей с сотрясением мозга и даже с переломом костей черепа, если при первичном осмотре у них не было выявлено неврологических признаков и у ребенка восстановилось сознание. Вполне возможно оставить его дома под пристальным наблюдением надежных и ответственных родителей.

Перелом черепа. Рентгенография черепа позволяет диагностировать локализацию перелома, но не позволяет определить тяжесть повреждения мозга. Она помогает предположить внутричерепное кровотечение. Так, линия перелома, пересекающая бороздку средней мозговой артерии, настораживает врача в отношении возможности эпидурального кровоизлияния. При переломе затылочной кости не исключена возможность кровотечения в заднюю черепную ямку (см. далее). Перелом основания черепа сопровождается просачиванием спинномозговой жидкости в полость среднего уха, что проявляется выбуханием слуховой мембраны и при ее разрыве отореей. Истечение СМЖ из полости носа происходит при переломах решетчатой пластинки. Переломы основания черепа чреваты распространением инфекции из ушей и носа и развитием менингита. В связи с этим при ото- и ринорее оправдано профилактическое лечение антибиотиками. При линейных переломах не требуется специфического лечения. Небольшие вдавленные переломы репонируют. В редких случаях для прекращения истечения СМЖ ушивают дефект в твердой мозговой оболочке.

Перелом черепа у ребенка первого года жизни иногда в течение нескольких месяцев или лет сопровождается прогрессирующим увеличением дефекта (распространяющийся перелом) вследствие интерпозиции мозговых оболочек. При образовании больших менингеальных кист требуется хирургическое лечение.

Большая черепно-мозговая травма. К этого вида повреждениям относятся травмы, сопровождающиеся утратой сознания в течение нескольких минут. В таком случае следует предположить структурные изменения нервной ткани. Повреждение носит характер контузии или ушиба мозга обычно на ипсилатеральной (прямой удар) или контралатеральной (контрудар) стороне. При этом возможен разрыв мозговой ткани и оболочек, часто сопровождающийся внутримозговым, субарахноидальным и субдуральным кровоизлиянием. Вследствие кровотечения или отека поврежденной ткани мозга быстро повышается внутричерепное давление.

Лечение ребенка представляет собой трудную задачу. Он обычно находится в коматозном состоянии. В первую очередь необходимо убедиться в том, что артериальное давление и дыхание у него адекватны. До тех пор, пока точно не установлено отсутствие, например, перелома позвоночника или других крупных костей, больного не следует двигать. Немедленно проведенное неврологическое обследование позволит сделать краткий вывод в

отношении ребенка, находящегося в коматозном состоянии. Его часто повторяют до стабилизации состояния больного. При прогрессирующем углублении комы или появлении признаков ущемления тенториальной грыжи показано нейрорентгенографическое обследование и/или нейрохирургическое вмешательство. Ведение детей с посттравматическим коматозным состоянием не отличается от такового при коме любой этиологии. При посттравматическом отеке мозга вводят дексаметазон, внутривенно маннитол и при необходимости проводят управляемую вентиляцию легких. Большое значение имеет постоянный мониторинг за внутричерепным давлением через катетер, введенный в желудочек мозга или эпидуральное пространство.

Посттравматические синдромы. Мозг детей обладает замечательным свойством быстро нормализовать свои функции после травмы. Это наблюдают даже у детей, находившихся в коматозном состоянии в течение более 2 мес. Примерно у 10% выживших после тяжелой черепно-мозговой травмы обычно в пределах 1 года развивается посттравматическая эпилепсия. К наиболее частым остаточным явлениям перенесенной травмы относится некоторое изменение поведения и способности к обучению. Довольно часто больные жалуются на головную боль, головокружение. После субарахноидального кровоизлияния возможно развитие гидроцефалии.

Эпидуральное кровоизлияние. Этот вид кровоизлияния обычно сопровождается разрыв средней мозговой артерии при переломе, проходящем через соответствующую бороздку. Перелом менее вероятен у грудного ребенка и ребенка раннего возраста с эпидуральным кровоизлиянием, у которого причиной кровотечения служат вены твердой мозговой оболочки. Для эпидурального кровоизлияния типичен светлый промежуток сознания и сравнительно благополучного состояния с последующим повторным развитием комы. Если при этом не проводятся экстренные терапевтические мероприятия, у больного быстро развиваются симптомы тенториального ущемления. При тяжелой контузии мозга светлый промежуток отсутствует, а кома прогрессивно углубляется. Своевременное удаление гематомы из эпидурального пространства имеет в этих случаях жизненно важное значение и сопровождается полным выздоровлением.

Эпидуральное кровоизлияние из вен происходит медленнее и по клинической картине сходно с субдуральной гематомой. Кровоизлияние в эпидуральное пространство задней черепной ямки сопровождается травмой затылочной области с переломом или без него. Кровотечение возникает из латерального синуса или небольших вен, впадающих в него. У ребенка после светлого промежутка сознания развиваются прогрессирующая сонливость, рвота и нерегулярное дыхание в результате сдавления ствола мозга. Гематома задней черепной ямки может привести к развитию гидроцефалии вследствие сдавления водопровода мозга и IV желу-

дочка; это осложнение возможно у детей, перенесших родовую травму.

Субдуральная гематома. Субдуральная гематома может быть острой и хронической. У детей первого года жизни встречается преимущественно хроническая форма, представляющая собой особые трудности, обсуждаемые далее.

Острая субдуральная гематома. Почти всегда острая субдуральная гематома связана с разрывом мозговых оболочек и ушибом мозга и кровоизлиянием в него. При тяжелой черепно-мозговой травме ребенок находится в состоянии глубокой комы с признаками прогрессирующего увеличения внутричерепного давления. К прогнозу подходят осторожно даже при немедленном удалении гематомы, так как обычно при этом происходит тяжелое повреждение мозга.

Хроническая субдуральная гематома. Этот вид гематомы у новорожденного и ребенка первого года жизни заключается в медленном подтекании крови из разорванных лобных или теменных вен коры мозга, проходящих через субдуральное пространство к сагиттальному синусу.

Хроническая субдуральная гематома встречается обычно у детей в возрасте 2—6 мес. Примерно у 25% из них в анамнезе есть указания на травму головы в постнатальный период. Иногда не удается выявить четких свидетельств о перенесенной травме черепа даже при ее явных признаках в виде переломов длинных трубчатых костей, ребер и костей черепа. Механизм развития субдуральной гематомы у ребенка первого года жизни следующий: подвергшийся лизису сгусток крови по закону осмотического равновесия способствует накоплению жидкости в субдуральном пространстве; в результате его расширения происходит разрыв небольших соединительных вен, что приводит к повторным кровотечениям. Череп младенца сравнительно легко увеличивается в объеме в ответ на повышение внутричерепного давления, поэтому в субдуральном пространстве может скапливаться большое количество жидкости, имеющей вначале кровянистый характер. Последняя постепенно осветляется и становится соломенно-желтого цвета. Вокруг гематомы образуется капсула с внутренним сосудистым и наружным слоями. Наружный слой бывает довольно толстым и иногда кальцифицируется.

Симптоматика заключается в многократной рвоте, недостаточном увеличении массы тела, необъяснимой лихорадке, раздражительности ребенка, его сонливости и судорогах. Очаговые неврологические признаки наблюдаются редко; чаще бывают признаки повышения внутричерепного давления, включая выбухание родничка и небольшое увеличение размера головы. Характерно двустороннее выступание теменных костей в отличие от гидроцефалии, при которой выступают лобные кости. Прозрачность черепа при трансиллюминации повышается после размягчения гематомы. Более чем

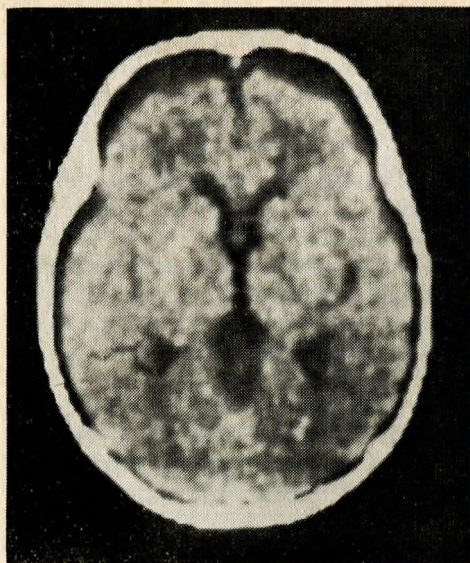


Рис. 20-24. Томограмма черепа ребенка в возрасте 7 мес с хронической субдуральной гематомой.

Видны двусторонние скопления жидкости между внутренней поверхностью черепа и поверхностью мозга.

у 50% детей при исследовании глазного дна выявляют кровоизлияния в сетчатку.

Диагноз устанавливают с помощью пункции субдурального пространства и на основании данных компьютерной томографии (рис. 20-24). Вначале лечение заключается в проведении повторных пункций с аспирацией содержимого гематомы, но часто требуется хирургический дренаж. При их неэффективности показано шунтирование субдуральной жидкости в брюшную полость. Прогноз зависит от степени повреждения мозга при травме, размера и продолжительности существования субдуральной гематомы. Благоприятный исход наступает у 60% больных. К наиболее частым осложнениям относятся нарушение умственного развития, судороги и тетрапарезы.

У детей дошкольного и школьного возраста причиной гематомы может быть незначительная травма (обычно сотрясение), от которой ребенок, казалось, оправился. Через несколько дней, а иногда и недель у него появляются признаки повышенного внутричерепного давления, в том числе головная боль, рвота, сонливость, неустойчивая походка и паралич VI пары черепных нервов. Могут присоединиться гемипарез и судороги. Диагноз подтверждают при компьютерной аксиальной томографии, при которой выявляют низкой плотности тень между внутренней пластинкой костей черепа и тканью мозга, а также деформацию желудочковой системы. При радиоизотопном сканировании мозга отмечают скопления радиоактивного вещества в области гематомы. Снижение

амплитуды электрической активности мозга, регистрируемое на ЭЭГ на стороне поражения, не относится к надежным диагностическим признакам. Хирургическое удаление хронической субдуральной гематомы у детей старшего возраста обычно приводит к их полному выздоровлению.

Список литературы

- Collins W., Pucci G.* Peritoneal drainage of subdural hematomas in infants.—*J. Pediatr.*, 1961, 58, 682.
- DeVivo D. C., Dodge P. R.* The critically ill child: Diagnosis and management of head injury.—*Pediatrics*, 1971, 48, 129.
- Ingraham F. D., Matson D. D.* Subdural hematoma in infancy.—*J. Pediatr.*, 1944, 24, 1.
- Mealey J. Jr.* *Pediatric Head Injuries.*—Springfield; IL: Charles C. Thomas, 1968.
- Richardson F.* Some effects of severe head injury. A follow-up study of children and adolescents after protracted coma.—*Dev. Med. Child. Neurol.*, 1963, 5, 471.
- Shulman K., Ransohoff J.* Subdural hematoma in children. The fate of children with retained membranes.—*J. Neurosurg.*, 1961, 18, 175.
- Taveras T. M., Ransohoff J.* Leptomenigeal cysts of the brain following trauma with erosions of the skull: A study of 7 cases treated by surgery.—*J. Neurosurg.*, 1953, 10, 233.
- Till K.* Subdural hematoma and effusion in infancy.—*Br. Med. J.*, 1968, 3, 400.

БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА

Общие вопросы. Несмотря на то что болезни спинного мозга у детей сравнительно редки, их следует как можно раньше распознавать и лечить, чтобы избежать развития стойкой параплегии и недержания мочи.

Сдавление спинного мозга проявляется характерной клинической картиной, варьирующей в зависимости от локализации его повреждения. Она заключается в локальном напряжении участка позвоночника, боли и ограничении подвижности, сколиозе, дисфункции мочевого пузыря, проявляющейся вначале частыми и императивными позывами, а затем его расширением и недержанием мочи. Часто нарушается походка; вначале ребенок прихрамывает, позднее у него развивается параплегия. При вовлечении в процесс шейного отдела развивается тетрапарез, обычно с мышечной атрофией, арефлексией и гипотензией мышц рук и гиперрефлексией и спастичностью мышц ног. На уровне повреждения, как правило, отмечаются паралич и арефлексия, ниже него — спастичность. Однако в острых случаях на всех уровнях развивается вялый паралич вследствие спинального «шока». Степень и характер нарушений чувствительности на туловище определяют реакцией на укол и прикосновение. Часто действительный уровень повреждения находится на несколько сегментов выше верхнего уровня нарушения чувствительности.

Опухоли

Подострая или хроническая дисфункция спинного мозга чаще всего бывает обусловлена его опухолью. К наиболее распространенным их видам относятся глиомы, в том числе астроцитомы и эпендимомы, затем по частоте следует нейробластома, одна из вероятных причин сдавления спинного мозга у ребенка раннего возраста. При лимфоме сдавление спинного мозга опухолевыми массами происходит со стороны эпидурального пространства. Нейрофиброма нередко сочетается с распространенным нейрофиброматозом. К более редко встречающимся опухолям у детей относятся тератомы, липомы и кисты. Иногда сдавление спинного мозга происходит при хронической гемолитической анемии в результате гемопоэза, сместившегося в экстрадуральное пространство.

Тщательное неврологическое обследование ребенка с необъяснимой хромотой и дисфункцией мочевого пузыря имеет существенное значение для ранней диагностики опухоли спинного мозга. Большую помощь оказывает рентгенография позвоночника; при медленно растущих опухолях в очаге повреждения спинномозговой канал расширен, кости, особенно отростки позвонков, эрозированы. При опухолях, представляющих собой порок развития, обнаруживают дефекты дужек позвонков. При обструкциях спинномозгового канала СМЖ отличается ксантохромностью и высоким уровнем белка. Для точной локализации опухоли, ее протяженности и расположения вне спинномозгового канала или внутри него необходима миелография или магнитно-резонансное исследование.

Опухоли, локализующиеся в спинномозговом канале, трудно отличить от сирингомиелии, заболевания спинного мозга неизвестной этиологии, сопровождающегося образованием в нем полостей, обычно в шейном отделе. К типичным клиническим признакам относятся атрофия мышц и потеря болевой чувствительности на руках.

В большинстве случаев показано срочное хирургическое вмешательство. При сдавлении спинного мозга лимфомой методом выбора служит местная лучевая терапия.

Травмы

Травма спинного мозга. Чаще всего повреждения спинного мозга у детей происходят в родах при тазовом предлежании плода, во время дорожно-транспортных происшествий и при нырянии в воду. Обычно оно бывает связано с переломом или смещением позвонков. Смещение особенно часто происходит на уровне C_{1-11} в сочетании с переломом зубовидного отростка, в нижнешейном отделе и на уровне $T_{11} - L_1$. При полном разрыве спинного мозга в верхнешейном отделе сразу наступает смерть в результате оста-

новки дыхания. При менее выраженном повреждении на этом уровне развивается тетраплегия часто с нарушением дыхания, в связи с чем требуется проведение искусственной вентиляции легких. Очень важно, чтобы ребенок избегал движений. Его укладывают на твердый щит в положение лежа на спине. Транспортировать больного с повреждением шейного отдела позвоночника полезно, обеспечив слабое вытяжение шеи. Полная утрата функции ниже уровня повреждения, сохраняющаяся более 24 ч, почти всегда необратима. В надежде на малейший успех диагностическое хирургическое вмешательство необходимо производить в первые несколько часов.

Атлantoосевое (C_{1-11}) смещение. Смещение II шейного позвонка по оси происходит вне четкой связи с травмой, особенно при врожденных пороках развития позвоночника или таких заболеваниях костей метаболического характера, как хондродистрофия. У больного при этом наклоны головы вызывают сдавление спинного мозга. В анамнезе есть указания на прогрессирующую слабость и нарушение походки. У ребенка развивается спастический парез рук и ног, не сопровождающийся дисфункцией черепных нервов. Это доброкачественное повреждение необходимо отличать от спастического церебрального паралича, лейкодистрофии и демиелинизирующих заболеваний. Лечение заключается в вытяжении с последующей иммобилизацией шейного отдела позвоночника.

Абсцесс эпидурального пространства. В эпидуральном пространстве грудного отдела кзади от спинного мозга скапливается гной. Абсцесс может развиваться остро и, как правило, обусловлен стафилококковой инфекцией или подостро в результате распространения процесса с тела позвонка при туберкулезном остеомиелите. Над абсцессом появляются резкая болезненность и напряженность, выявляемые при перкуссии, разгибательная ригидность позвоночника. Быстро присоединяются признаки дисфункции спинного мозга, в том числе парезы, дисфункция мочевого пузыря и кишечника, нарушение чувствительности на коже туловища. Признаки системной инфекции могут отсутствовать. Иногда диагноз устанавливают при спинномозговой пункции, когда гной поступает в шприц под давлением еще до прокола твердой мозговой оболочки. Для подтверждения сдавления спинного мозга необходима миелография. При абсцессе спинномозгового эпидурального пространства требуется экстренное нейрохирургическое вмешательство; немедленное дренирование его предупреждает развитие стойкой параплегии.

Сосудистые аномалии спинного мозга. К ним относятся артериовенозные соустья, венозные ангиомы и телеангиэктазии. В случае разрыва аномальных сосудов с кровоизлиянием в спинной мозг или субарахноидальное пространство при этих состояниях может наступить острое нарушение функции спинного мозга. При мас-

сивном субарахноидальном кровоизлиянии развивается ригидность затылочных мышц. Спинномозговая жидкость приобретает кровянистый вид, в ней повышается уровень белка. При диагностической миелографии обнаруживают извитые расширенные сосудистые соустья. Признаком сосудистой аномалии служат пятна цвета портвейна (пылающий некус) на участках кожи, соответствующих сегментам, ответственным за локализацию аномальных сосудов. Попытки хирургического удаления измененных сосудов часто оказываются безуспешными.

Поперечная миелопатия. Часто это состояние неправильно называют поперечным миелитом. Поперечная миелопатия представляет собой синдром, при котором быстро, обычно в течение нескольких часов, прогрессирует сегментарное нарушение функции спинного мозга без признаков его сдавления или кровоизлияния. В ряде случаев она вторична и сопровождается демиелинизирующие заболевания. В других случаях сегментарный некроз спинного мозга происходит, вероятно, в результате окклюзии артерии. При окклюзии передней спинномозговой артерии может сохраняться функция задних столбов (положение и вибрационное чувство). Поперечная миелопатия развивается у ребенка внезапно или после легко протекающего лихорадочного периода. Обычно на месте поражения отмечается локальная болезненность в спине, но менее выраженная, чем при эпидуральном спинномозговом абсцессе. Затем развивается парализация с нарушением чувствительности и способности к мочеиспусканию. В СМЖ изменения обычно отсутствуют, иногда в ней повышается уровень белка и умеренно выражен цитоз. Для того чтобы исключить компрессионный процесс, необходима миелография. Лечение гормонами сопровождается сомнительным эффектом; функция спинного мозга нормализуется частично.

Длительное лечение и уход за детьми с параплегией

У детей, переживших острый период заболевания спинного мозга, часто сохраняются параплегия и дисфункция мочевого пузыря. Вначале параплегия носит характер вялого паралича с последующим постепенным развитием спастичности, нередко с болезненными сгибательными контрактурами. Они особенно часты у недостаточно правильно леченных детей с пролежнями. Раздражение чувствительных волокон в участках пролежней приводит к развитию сгибательных рефлексов в выключенных сегментах спинного мозга. Частое переворачивание больного, применение воздушных матрацев и психотерапия позволяют предупредить развитие как пролежней, так и сгибательных контрактур. У больных с остро развившейся параплегией наступает атония мочевого пузыря, в связи с чем требуется его катетеризация, чтобы избежать его растяжения. Впоследствии развивается спазм мочевого пузыря

с частыми позывами к мочеиспусканию и недостаточным опорожнением. При неадекватных уходе и лечении у больного развиваются воспалительные заболевания мочевых путей, а при длительной иммобилизации — кальциурия, приводящая к образованию камней в почках и мочевом пузыре.

Список литературы

- Alexander E. Jr., Masland R., Harris C.* Anterior dislocation of first cervical vertebra simulating cerebral birth injury in infancy.— *Am. J. Dis. Child.*, 1953, 85, 151.
- Matson D. D.* Neurosurgery of infancy and Childhood.— Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1969.
- Paine R. S., Byers R. K.* Transverse myelopathy in childhood.— *Am. J. Dis. Child.*, 1953, 85, 151.
- Rand R. W., Rand C. W.* Intraspinal Tumors of Childhood.— Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1960.
- Ropper A. H., Poskanzer D. C.* The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy.— *Ann. Neurol.*, 1978, 4, 51.
- Rowland L. P., Shapiro J. H., Jacobson H. G.* Neurological syndromes associates with congenital absence of the odontoid process.— *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1958, 80, 286.
- Tarlov I. M.* Spinal cord injuries — early treatment.— *Surg. Clin. North Am.*, 1955, 35, 2.

БОЛЕЗНИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вегетативная нервная система осуществляет контроль за разнообразными функциями, например за частотой сердечных сокращений, артериальным давлением, терморегуляцией, мочеиспусканием, перистальтикой кишечника. Она состоит из двух больших, часто (но не всегда) противоположных по своему действию систем: симпатической и парасимпатической. Наивысшая интеграция вегетативных функций осуществляется в гипоталамусе. Из него парасимпатические и симпатические проводящие пути направляются к стволу мозга и спинному мозгу.

Парасимпатические нервные волокна покидают ЦНС в составе черепных и крестцовых спинномозговых нервов. Волокна, достигающие периферических парасимпатических ганглиев, от которых отходят ветви к внутренним органам, распределяются следующим образом.

Нервы, содержащие парасимпатические волокна:

Иннервируемый орган:

черепные

III
VII

мышца, суживающая зрачок
подчелюстные и подъязычные
железы

IX
X

околоушная железа
пищевод, бронхи, легкие,

Нервы, содержащие парасимпатические волокна:

Иннервируемый орган:

крестцовые

(S_{II} — S_{IV})

сердце, желудок, поджелудочная железа, тонкий кишечник, проксимальный отдел толстого кишечника

дистальные отделы толстого кишечника, прямая кишка, мочевого пузыря, наружные половые органы

Стимуляция парасимпатических нервов сопровождается высвобождением из нервных окончаний ацетилхолина. Действие этой системы можно всецело объяснить фармакологическим эффектом ацетилхолина и воспроизвести его с помощью таких парасимпатомиметических препаратов, как метахолил (мехолил) и пилокарпин, а заблокировать атропином и атропиноподобными веществами. К парасимпатическим эффектам относятся, например, сужение зрачков, саливация, спазм бронхов, замедление частоты сердечных сокращений, угнетение секреции соляной кислоты в желудке, стимуляция перистальтики и мочеиспускания.

Симпатические нервные волокна покидают ЦНС только на уровне спинного мозга в составе грудного и двух верхних поясничных спинномозговых нервов. Они прерываются в периферических симпатических ганглиях, а затем направляются к внутренним органам и кровеносным сосудам, волосным фолликулам, потовым железам и мозговому слою надпочечников. Их раздражение сопровождается высвобождением норадреналина большинством нервных окончаний; исключение составляют потовые железы, в которых медиатором служит ацетилхолин, и корковый слой надпочечников, медиатором в которых служит адреналин. Многие эффекты раздражения симпатической нервной системы можно воспроизвести с помощью норадреналина или таких симпатомиметиков, как фенамин и эфедрин. Их антагонистами являются адrenoблокаторы. Раздражение симпатической нервной системы приводит к расширению зрачков, спазму кровеносных сосудов, учащению сердечного ритма, потоотделению, подниманию волос и расширению бронхов.

Функция вегетативной нервной системы нарушается при различных общих и неврологических заболеваниях.

Заболевания, при которых особенно выражена дисфункция вегетативной нервной системы

1. Пороки развития

Семейная дисфункция вегетативной нервной системы (синдром Райли — Дея), или дизавтономия

Врожденная сенсорная нейропатия

Болезнь Гиршпрунга

2. *Опухоли*
Нейробластома
Ганглионеврома
Феохромоцитоме
Опухоли гипоталамуса — диэнцефальный синдром детей грудного возраста
3. *Отравления*
Атропинизм
Ботулизм
4. *Поражение вегетативных нервов*
Синдром Горнера
Синдром Эйди
5. *Воспалительные заболевания вегетативных нервов*
Вегетативная нейропатия
Постинфекционные полиневриты (синдром Гийена — Барре)
6. *Психосоматические заболевания*
Язва Кушинга — Рокитанского
Язва Курлинга
Психофизиологические дисфункции

СЕМЕЙНАЯ ДИСФУНКЦИЯ (ДИЗАВТОНОМИЯ)

Синдром Райли — Дея, генетически обусловленная дисфункция вегетативной нервной системы и периферических сенсорных функций, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Он наиболее распространен среди евреев ашкенази, у которых частота носителей гена заболевания составляет около 1%.

Патологоанатомические данные весьма скудны и ограничиваются в основном периферической нервной системой. Вкусовые (грибовидные) сосочки отсутствуют или число их заметно уменьшено. Значительно уменьшено и число безмиелиновых волокон, отходящих от периферических нервов и проводящих болевую, температурную чувствительность и вкусовые ощущения, и мощных миелиновых волокон, несущих афферентные импульсы от мышц. Эти изменения выявляют не всегда, типичные изменения вегетативной нервной системы обычно отсутствуют. Ее дисфункция проявляется рядом метаболических изменений. У 25% больных детей в плазме отсутствует дофамин- β -гидроксилаза, катализирующая процесс превращения допамина в норадреналин. В моче больных обычно уменьшено количество ванилилманделиковой кислоты, представляющей собой продукт разрушения норадреналина. В моче и СМЖ увеличено количество гомованилиловой кислоты, продукта разрушения допамина.

Клиническая картина особенно выражена у детей грудного возраста. Дискоординация глотательных движений приводит к нарушению процесса глотания, рвоте и аспирации пищи. Чрезмерная секреция в бронхах и повторная аспирация служат причиной реци-

дивирующих воспалительных заболеваний легких, приводящих к развитию хронической легочной недостаточности. Дисфункция вегетативной нервной системы проявляется чрезмерной саливацией, потливостью, снижением или отсутствием слезоотделения, выраженной пятнистостью кожи во время возбуждения, недержанием мочи, нестойкой гипертензией и ортостатической гипотонией, нарушением терморегуляции с периодическими кризами повышения температуры тела. К периферическим сенсорным нарушениям относятся отсутствие вкусовых ощущений, снижение или отсутствие болевой чувствительности, приводящей к повторным травмам кожи, бессимптомным переломам, и отсутствие роговичного рефлекса. В последнем случае наряду с нарушением слезообразования зачастую изъязвляется роговица. Сухожильные рефлексы отсутствуют или снижены, вероятно, в результате аномального развития афферентных нервных окончаний в мышечных волокнах. Все эти изменения сопровождаются нарушениями функции ЦНС: отставание умственного развития, дизартрия, неловкость движений, эмоциональная лабильность.

Данные лабораторных исследований. При рентгенографии в легких обнаруживают ателектазы и инфильтраты, сходные с таковыми при кистозном фиброзе. Мехолиловая проба (свежеприготовленный 2% раствор мехолила вводят в один из конъюнктивальных мешков, другой глаз служит контролем) на денервационную гиперчувствительность зрачка положительна; приблизительно через 10 мин зрачок сужается. Гистаминовая проба (внутрикожно вводят 0,05 мл раствора гистамина 1:1000), в норме проявляющаяся покраснением и болью в месте инъекции, отрицательна. Уровень в моче ванилилманделиковой кислоты снижен, гомованилиловой — повышен. Медленное внутривенное введение норадреналина вызывает выраженную прессорную реакцию. Гипотензивная реакция на введение мехолила также усилена.

Семейную дизавтономию дифференцируют от других состояний, нарушающих рост и развитие детей, хронических заболеваний легких у детей, врожденного универсального нарушения болевой чувствительности и врожденной сенсорной нейропатии.

Лечение направлено на профилактику рецидивов воспалительных процессов в легких, изъязвлений роговицы путем использования искусственных слез и защиту от повреждений, связанных с отсутствием болевой чувствительности.

Прогноз неблагоприятный. Большинство детей не доживают до подросткового возраста, умирая от хронической легочной недостаточности.

Дизнцефальный синдром у детей грудного и раннего возраста

Заболевание представляет собой одну из причин нарушения нормального развития детей. Синдром развивается обычно при

глиоме переднего гипоталамуса, но может сопровождать и воспалительные или дегенеративные процессы в этой области. В результате изменения функции гипоталамуса у ребенка нарушаются функции эндокринных желез и центральных отделов вегетативной нервной системы. Одним из чрезвычайно характерных клинических признаков служит крайнее истощение больного, несмотря на адекватное питание и увеличение основного обмена при повышении активности и возбудимости. Из вегетативных нарушений следует отметить чрезмерное потоотделение, легко появляющееся покраснение кожи, тахикардию и рвоту. Эндокринные нарушения проявляются большим ростом, опережением костного возраста и чрезмерно длинными руками и ногами. По мере роста у ребенка выявляют аномальное увеличение размеров головы, атрофию зрительного нерва и поисковый нистагм в результате снижения остроты зрения. Синдром развивается в возрасте 3 мес — 4 лет.

На рентгенограмме в мягких тканях конечностей не определяется подкожный жировой слой. У больных иногда наблюдается тощаковая гипогликемия. При опухолях гипоталамуса в СМЖ повышен уровень белка. Опухоли легко диагностируют при компьютерной томографии. Лечение обычно неэффективно, но лучевая терапия вызывает длительную ремиссию.

Повреждение вегетативных нервов

Синдром Горнера развивается при повреждении волокон шейного симпатического нерва. Эти волокна из-за большой протяженности и локализации вне и внутри черепа особенно подвержены повреждениям. Центральные симпатические нейроны спускаются вниз вдоль латеральных отделов продолговатого и спинного мозга до уровня верхнегрудных сегментов спинного мозга. Затем преганглионарные шейные симпатические волокна покидают спинной мозг в верхнегрудном отделе в составе вентральных корешков и идут вверх в виде паравертебральной симпатической цепочки. Большинство волокон прерывается в верхнешейном ганглии и уже в виде постганглионарных ветвей следует по ходу сонной артерии в область шеи. Пото- и вазомоторные волокна сопровождают наружную сонную артерию и распределяются на коже лица, иннервируют зрачок и верхнее веко (окулосимпатические) направляются по ходу внутренней сонной и глазничной артерий к глазнице. Синдром Горнера развивается при повреждениях на любом из этих анатомических уровней, а именно на уровне продолговатого мозга, шейного и верхнегрудного отделов спинного мозга, заднего средостения или шеи. Неполный синдром, когда в процесс вовлекаются только симпатические волокна, иннервирующие глаз, наблюдается при повреждении тканей, прилегающих к сонной артерии или глазнице.

Клинически синдром проявляется птозом вследствие паралича

мышцы, поднимающей веко, миозом, обусловленным поражением волокон, расширяющих зрачок, и отсутствием потоотделения на ипсилатеральной стороне лица. При врожденном синдроме Горнера отмечается гетерохромия радужной оболочки в результате недостаточной пигментации ее на пораженной стороне.

Определенной ценностью при дифференцировании синдрома Горнера центрального генеза от такового при повреждении периферических симпатических нервов обладают фармакологические пробы. Введение 4% раствора кокаина в конъюнктивальный мешок в норме вызывает расширение зрачка, потенцируя действие местно высвобождаемого норадреналина. Эта реакция при повреждении периферических симпатических нервов при синдроме Горнера отсутствует и сохраняется при повреждении центральных симпатических путей. Введение в конъюнктивальный мешок раствора адреналина 1:1000 в норме не вызывает реакции со стороны зрачка, но сопровождается его расширением при синдроме Горнера вследствие повреждения периферических симпатических нервов. Сомнительные результаты проб бывают при неполном синдроме Горнера. У больных необходимо исключить опухоль или другую патологию, вызывающую сдавление симпатических нервов. С этой целью проводят тщательную пальпацию органов шеи и надключичных областей и рентгенографию грудной клетке и шейного отдела позвоночника. Синдром Горнера сам по себе не вызывает каких бы то ни было заметных нарушений, и лечение при нем не требуется.

Синдром Эйди представляет собой нарушение парасимпатической иннервации радужной оболочки неизвестной этиологии; развивается обычно у лиц молодого возраста, но иногда и у детей. Зрачок расширен, реакция его на свет снижена или отсутствует, но часто сохранена замедленная аккомодация. У больных отмечается гипорефлексия, особенно снижен коленный рефлекс, нередко он отсутствует. Иногда присоединяется ангидроз. У больного повышается чувствительность зрачка к парасимпатомиметикам и метахолину, проявляющаяся резким его расширением после введения препаратов в конъюнктивальный мешок. Течение заболевания в основном доброкачественное и лечение не требуется. Быстрое его распознавание избавляет больного от ненужных диагностических исследований.

Воспалительные процессы

Воспалительные заболевания периферических нервов вегетативной нервной системы сравнительно редки. Поражение их считается серьезным осложнением постинфекционных полиневритов (синдром Гийена — Барре). Признаками воспалительного процесса служат постуральная гипотензия, гипертензия, необъяснимая тахикардия, потливость и задержка мочи. Уровень ванилилманделиковой кислоты в моче может быть повышен.

Описано несколько случаев изолированной острой нейропатии вегетативной нервной системы. Заболевание у больных развивалось остро со снижения реакции зрачка на свет, появления сухости во рту, уменьшенного потоотделения, задержки мочи и рвоты. Выздоровление постепенное в течение нескольких недель и месяцев. Состояние необходимо дифференцировать от отравления атропином и ботулизма.

Раздражение вегетативной нервной системы с вовлечением в процесс внутренних органов

Давно известно, что при повреждении ЦНС нарушается функция внутренних органов в результате раздражения проводящих путей вегетативной нервной системы. Наглядным примером служат язвы Кушинга — Рокитанского желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с опухолями задней черепной ямки, часто развивающиеся через несколько дней после резекции опухоли. Образование язв у них обусловлено, вероятно, раздражением ядер блуждающего нерва (парасимпатического) в продолговатом мозге и увеличением секреции соляной кислоты в желудке. Неспецифические стрессовые ситуации, активизирующие гипоталамические парасимпатические нервы, также приводят к увеличению секреции соляной кислоты в желудке, развитию язв в нем и в двенадцатиперстной кишке и кровотечения. Это осложнение нередко у больных с обширными ожогами (язвы Курлинга).

Причинными факторами образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также ряда других патологических состояний, например язвенного колита, астмы и эссенциальной гипертензии, служат, вероятно, менее специфические стрессовые ситуации. Однако убедительных доказательств такой причинно-следственной связи пока не получено.

Кивательный спазм

Нарушение движений глазных яблок характерно для детей грудного возраста, особенно в период 4—12 мес. Оно представлено интермиттирующими быстрыми нистагмоподобными движениями, нередко только одного глаза, а при двустороннем процессе — отчетливым преобладанием нарушения с какой-то одной стороны. Примерно у 80% больных детей можно видеть и интермиттирующие кивательные движения головы.

Этиология неизвестна. Недостаточная освещенность и дефицит зрительной стимуляции рассматриваются как возможные причинные факторы без убедительных подтверждений. Всегда наступает спонтанное улучшение состояния.

Кивательный спазм следует дифференцировать с поисковым нистагмом, обусловленным снижением остроты зрения, и наслед-

ственным нистагмом. При последнем движения глаз двусторонние и симметричные типа маятникообразных в покое и нистагмоидные при попытке латеральной фиксации взгляда.

Путер Р. Хаттенлочер (Peter R. Huttenlocher)

Список литературы

- Agyayo A., Nair P., Bray G.* Peripheral nerve abnormalities in the Riley-Day syndrome.—Arch. Neurol., 1971, 24, 106.
- Axelrod F. B., Nachtigall R. F., Dancis J.* Familial dysautonomia: Diagnosis, pathogenesis and management.—Adv. Pediatr., 1974, 21, 75.
- Esterly N., Cantoline S. J., Alter B. P. et al.* Pupillonia, hyporeflexia and segmental hypohidrosis: Autonomic dysfunction in a child.—J. Pediatr., 1968, 73, 852.
- Loggie J. M. H., Van Maanen E. F.* The autonomic nervous system and some aspects of the use of autonomic drugs in children.—J. Pediatr., 1972, 81, 205, 432.
- Mitchell P. L., Meilman E.* The mechanism of hypertension in the Guillain-Barre syndrome.—Am. J. Med., 1967, 42, 986.
- Poznanski A. K., Manson G.* Radiographic appearance of the soft tissues in the diencephalic syndrome of infancy.—Radiology, 1963, 81, 101.
- Riley C. M., Moore R. H.* Familial dysautonomia differentiated from related disorders.—Pediatrics, 1966, 37, 435.
- Russell A.* A diencephalic syndrome of emaciation in infancy and childhood.—Arch. Dis. Child., 1951, 26, 274.
- Sauer C., Levinsohn M. W.* Horner's Syndrome in childhood.—Neurology, 1976, 26, 216.
- Smith A. A., Dancis J.* Catecholamine release in familial dysautonomia.—N. Engl. J. Med., 1967, 277, 61.
- Thomashefsky A. J., Horowitz S. J., Feingold M. H.* Acute autonomic neuropathy.—Neurology, 1972, 22, 251.
- Weinshilboum R. M., Axelrod J.* Reduced plasma dopamine-hydroxylase activity in familial dysautonomia.—N. Engl. J. Med., 1971, 285, 938.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ НАРУШЕНИЙ

Чувствительные и двигательные расстройства периферической нервной системы обычно называют нервно-мышечными болезнями. Для них типично вовлечение в процесс одного элемента спинальной рефлекторной дуги или более: клеток передних рогов спинного мозга, двигательных нервных волокон, нервно-мышечных синапсов, мышц и чувствительных нервных волокон, иннервирующих мышцы и сухожилия (рис. 21-1). Повреждения элементов этой рефлекторной дуги ведут к подавлению сухожильных рефлексов, характерному для всех нервно-мышечных заболеваний. Кроме того, при этом обычно отмечают слабость и атрофию мышц.

Классификация

1. *Повреждение клеток передних рогов спинного мозга*
 Болезнь Верднига — Гоффманна
 Полиомиелит
 Другие вирусные инфекции
2. *Полиневропатии*
 Постинфекционный полиневрит (синдром Гийена — Барре)
 Дифтерийный полиневрит
 Токсические невропатии (отравление тяжелыми металлами), лекарственные невропатии, метаболические полиневропатии (см. табл. 21-2)
 Гипертрофический интерстициальный неврит (болезнь Дежерина — Сотта)
 Болезнь Шарко — Мари — Тута (перонеальная мышечная атрофия)
 Врожденная сенсорная невропатия
 Врожденное отсутствие болевой чувствительности
3. *Мононевропатии*
 Врожденный птоз
 Паралич глазодвигательного нерва (синдром Толосы — Ханта)
 Паралич VI пары черепных нервов (синдром Дуэйна)
 Паралич лицевого нерва (паралич Белла)
 Паралич Эрба
 Перонеальный паралич
 Поражение седалищного нерва
4. *Болезни нервно-мышечных синапсов*
 Myasthenia gravis
 Ботулизм
5. *Мышечные болезни*
 Воспалительные процессы
 Полимиозит
 Оссифицирующий миозит
 Эндокринные или обменные миопатии
 Миопатия при гипертиреозе

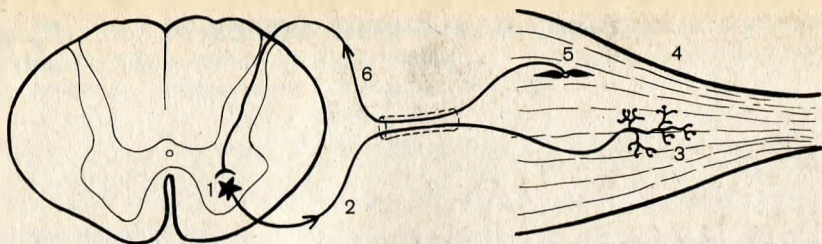


Рис. 21-1. Схематическое изображение структур, составляющих нервно-мышечную систему.

1 — клетка переднего рога; 2 — двигательное нервное волокно; 3 — двигательное нервное окончание в мышце; 4 — мышца; 5 — чувствительный рецептор в мышце (мышечное веретено); 6 — чувствительное нервное волокно.

Миопатия при гипотиреозе

Миопатия, обусловленная лечением кортикостероидами

Недостаточность карнитина в мышцах

Общая недостаточность карнитина

Врожденные дефекты мышц

Отсутствие мышцы

Врожденная кривошея

Врожденные миопатии (central core disease

и немалиновая миопатия)

Митохондриальная миопатия

Миотония

Врожденная миотония (болезнь Томсена)

Периодические параличи

Гиперкалиемическая форма (adynamia episodica hereditaria)

Гипокалиемическая форма

Пароксизмальная миоглобинурия

Недостаточность карнитинпальмитилтрансферазы

Болезнь Мак-Ардла

Мышечная дистрофия

Псевдогипертрофическая форма (Дюшенна)

Врожденная мышечная дистрофия

Плечелопаточно-лицевая форма

Тазово-плечевая форма

Окулярная миопатия

Миотоническая дистрофия

ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК ПЕРЕДНИХ РОГОВ СПИННОГО МОЗГА

Избирательное повреждение клеток передних рогов спинного мозга происходит при полиомиелите и иногда при других вирусных инфекциях, в том числе вызванных вирусами Коксаки и ЕСНО. Их наследственная дегенерация проявляется в основном в грудном возрасте.

Спинальная мышечная атрофия раннего возраста. Болезнь Верднига — Гоффманна наследуется по рецессивному типу. Первичным патологическим признаком служит атрофия клеток передних рогов спинного мозга и двигательных ядер ствола

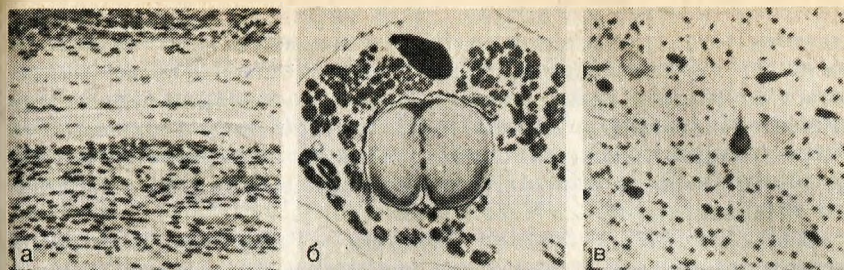


Рис. 21-2. Фасцикулярная атрофия мышечной ткани (а), бледность передних корешков (б) и дегенерация двигательных нейронов (в) при болезни Верднига — Гоффманна.

головного мозга (рис. 21-2) с последующей атрофией корешков двигательных нервов и мышечной ткани.

Начало заболевания приходится на возраст до 2 лет, но чаще всего на внутриутробный период. Есть сообщения и о достаточно редких случаях сходного заболевания у детей более старшего возраста. К его ранним проявлениям относятся слабость и гипотония мышц проксимальных и дистальных отделов рук и ног, межреберных, иннервируемых черепными нервами. Ноги ребенка находятся в типичном положении лягушки: разведены в тазобедренных и согнуты в коленных суставах (рис. 21-3). Диафрагма страдает относительно редко. Дисфункция дыхания вследствие слабости межреберных мышц выражается в его парадоксальности с втяжением грудной клетки на вдохе. Наружные глазные мышцы в процесс не вовлекаются. Обычно заметны фибриллярные подергивания мышц языка. Сухожильные рефлексы почти всегда отсутствуют. Умственное развитие детей остается в пределах нормы, а осмысленное выражение лица и обычный внешний вид больного резко контрастируют с от-



Рис. 21-3. Типичная поза новорожденного при болезни Верднига — Гоффманна.

сутствием двигательной активности. В начальные стадии заболевания появляется тенденция к полноте, в поздние стадии больные не могут осуществлять глотательные движения. Смерть может наступить в результате прекращения дыхания и аспирации пищи. Если начало заболевания относится к внутриутробному периоду, дети обычно умирают в возрасте до 2 лет. При более позднем его начале продолжительность жизни составляет несколько лет; иногда больной доживает до зрелого возраста.

Диагностика болезни Верднига — Гоффманна в большой степени основана на клинических признаках. Данные электромиографии (фибрилляции и фасцикулярные подергивания) свидетельствуют о денервации мышц. При биопсии мышечной ткани обнаруживают группы клеток в разных стадиях дегенерации: каждая группа мышечных волокон содержит клетки, иннервируемые одним мотонейроном. При исследовании СМЖ, нервной проводимости и активности ферментов сыворотки крови патологии не выявляют.

Дифференцируют заболевание от большого числа менее типичных состояний, при которых у ребенка грудного возраста отмечаются слабость и гипотензия. В этом случае его называют вялым (табл. 21-1).

Таблица 21-1. Заболевания, сопровождающиеся стойкой гипотензией мышц

ЦНС	Болезни			
	спинного мозга	периферической нервной системы	нервно-мышечных синапсов	мышц
Атоническая диплегия	Травмы	Полиневрит (синдром Гийена — Барре)	Миастения	Врожденная мышечная дистрофия
Наследственная мозжечковая атаксия	Болезнь Верднига — Гоффманна	Семейная дизавтономия	Детский ботулизм	Миотоническая дистрофия
Ядерная желтуха		Наследственная сенсорная невропатия		Болезни накопления гликогена в поперечнополосатой и сердечной мышцах (тип Помпе)
Хромосомные аномалии				Болезнь центрального стержня
Окулоцереброренальный синдром (Лоу)				Немалиновая миопатия
Липидозы мозга				Митохондриальные миопатии
Синдром Прадера — Вилли				

Нарушения функции ЦНС, сопровождающиеся мышечной гипотонией, могут быть дифференцированы от периферических нервно-мышечных заболеваний на основании таких признаков, как снижение реакции на зрительные раздражители и сохранение сухожильных рефлексов. Болезнь Верднига — Гоффманна от заболеваний периферических нервов и мышц в отдельных случаях можно отличить лишь после проведения специальных диагностических методов, таких как исследование СМЖ, определение скорости проведения импульса по периферическим нервам и активности ферментов сыворотки, биопсия мышечной ткани. Однако необходимо иметь в виду, что некоторые проявления гипотонических расстройств у детей не относятся к заболеваниям, перечисленным в табл. 21-1. При таких состояниях сохраняется возбудимость мышц, сухожильные рефлексы угнетены, но полностью обычно не угасают. При лабораторных исследованиях, включая биопсию мышечной ткани, не выявляют патологии. У большинства детей с такими симптомами гипотония и слабость постепенно исчезают. Для их характеристики обычно используют такие термины, как «доброкачественная врожденная гипотония» и «врожденная амиотония». Однако сомнительно, что подобная симптоматика представляет собой признаки однородной группы заболеваний.

Список литературы

- Brandt S.* Werdnig-Hoffmann's Infantile Progressive Muscular Atrophy.—Copenhagen: Ejnar Munksgaard, 1950.
- Byers R. K., Banker B. Q.* Infantile muscular atrophy.—Arch. Neurol., 1961, 4, 140.
- Chambers R., MacDermot V.* Polyneuritis as a cause of «amyotonia congenita».—Lancet, 1957, 1, 397.
- Dubowitz V.* The Floppy Infant.—London: William Heinemann, 1969.
- Eden A. N.* Guillain-Barré syndrome in a 6 month old infant.—Am. J. Dis. Child., 1961, 102, 224.
- Garvie J. M., Woolf A. L.* Kugelberg-Welander syndrome (hereditary spinal muscular atrophy).—Cr. Med. J., 1966, 1, 1458.
- Paine R. S.* The future of the «floppy infant». A follow-up study of 133 patients.—Dev. Med. Child. Neurol., 1963, 5, 115.
- Pickett J., Berg B., Chaplin E.* et al. Syndrome of botulism in infancy: Clinical and electrophysiological study.—N. Engl. J. Med., 1976, 295, 770.
- Rade E. F.* The hypotonic infant.—J. Pediatr., 1964, 64, 422.
- Walton J. N.* Amyotonia congenita. A follow-up study.—Lancet, 1956, 1, 1023.

ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Периферические нервы вовлекаются в патологический процесс при различных системных заболеваниях, интоксикациях и инфекциях. Кроме того, их дегенерация относится к основным проявлениям определенных генетически обусловленных заболеваний. Наиболее распространенные причины невропатий представлены в табл. 21-2.

Таблица 21-2. Наиболее распространенные полиневропатии

Отравления	Медикаментозные интоксикации	Инфекции	Нарушения обмена веществ	Дегенеративные процессы
Свинец Ртуть Таллий Мышьяк	Винкристин Изониазид Нитрофураны	Дифтерия Синдром Гийена — Барре Лепра	Сахарный диабет Уремия Порфирия Дефицит тиамина Дефицит витамина В ₁₂ Болезнь Рефсума	Гипертрофический интерстициальный неврит Болезнь Шарко — Мари — Тута Врожденная сенсорная невропатия Метахроматическая лейкоцистрофия Болезнь Краббе Болезнь Ли Дегенерация спинного и головного мозга

Клинические признаки. Заболевание проявляется мышечными слабостью и атрофией, угасанием сухожильных рефлексов и нарушением чувствительности в дистальных отделах рук и ног (стопы и кисти), а по мере прогрессирования и в проксимальных отделах. При некоторых формах полиневропатий, таких как отравление свинцом, синдром Гийена — Барре, болезнь Шарко — Мари — Тута, двигательные нервные волокна повреждаются чаще чувствительных. К ранним признакам этих заболеваний относятся нарушение походки и вялое свисание стопы. При сахарном диабете и некоторых генетически обусловленных полиневропатиях, однако, отмечено довольно выраженное избирательное поражение чувствительных волокон. При этом нарушается чувствительность всех видов (болевая, температурная, статокинетическая и вибрационная), чаще всего по типу чулки — перчатки. Если в процесс вовлечены чувствительные нервные окончания, то у больного развивается сверхчувствительность, причем даже неболезненные стимулы воспринимаются им как болезненные (гиперпатия), а ощущения покалывания иглками могут появляться и в отсутствие раздражителей. Отсутствие чувствительности и вегетативной иннервации приводит к трофическим поражениям кожи и ногтей, а в некоторых случаях к потере пальцев рук и ног. При полиневрите устранение патогенного фактора может привести к полному восстановлению функций вследствие того, что периферические нервы в противоположность центральным проводящим путям обладают способностью к восстановлению после повреждения.

Патологические признаки при некоторых формах невропатий заключаются в избирательном повреждении миелиновой оболочки нервных волокон (сегментная демиелинизация), в других случаях — в дегенерации аксонов (осевые цилиндры). При хронических невропатиях обычно появляется фиброзная тканевая реакция, в результате чего можно пропальпировать заметно увеличенные нервы.

Наиболее значимым диагностическим методом служит определение скорости проведения импульса по периферическим нервам. Ее снижение типично для болезней периферических нервов и особенно явно выражено в том случае, если основной патологический признак заключается в демиелинизации. Для подтверждения диагноза может оказаться полезной и биопсия волокон икроножного нерва, за исключением случаев с преимущественным повреждением двигательных нервов, при которых этот чувствительный нерв может оставаться интактным. Однако ни один из этих диагностических методов не помогает выявить конкретную специфическую причину невропатии. Определенно установленные причины, например известные токсические факторы и обменные нарушения, перечисленные в табл. 21-2, следует по возможности подтверждать токсикологическими и другими специальными пробами. При диагностике генетически обусловленных невропатий важную роль играет осмотр членов семьи больного и семейный анамнез. К последней группе относятся гипертрофический интерстициальный неврит, болезнь Шарко — Мари — Тута (мышечная атрофия перонеального типа) и некоторые формы сенсорных невропатий.

Синдром Гийена — Барре (постинфекционный, или идиопатический, полиневрит). Эта острая или подостро протекающая форма невропатии характеризуется диффузным повреждением нервных корешков и периферических нервов. Она может возникнуть спорадически в любом возрасте, начиная с раннего детского, обычно же после вирусных инфекций, в некоторых случаях после иммунизации. Развитию синдрома Гийена — Барре могут предшествовать различные вирусные заболевания, включая инфекционные мононуклеоз и паротит, корь, инфекции, вызванные вирусами ЕСНО, Коксаки и гриппа. Однако ко времени появления признаков заболевания нервной системы вирусные инфекции обычно уже заканчиваются, в связи с чем отсутствуют прямые свидетельства вирусного генеза невропатии. Почти в 125% случаев синдром Гийена — Барре выявляют у больных с иммунными нарушениями, например, при системной красной волчанке и ревматоидном артрите.

При этом синдроме определяют сенсбилизацию лимфоцитов к белковым компонентам миелина, что, вероятно, служит этиологическим фактором. Наиболее ранним признаком можно считать появление сенсбилизированных лимфоцитов в периферических нервах; миелин разрушается позднее. Заболевание может быть

воспроизведено на животных путем сенсibilизации к основному белку миелина, выделенному из периферических нервов больного.

Клинические признаки у $\frac{2}{3}$ больных появляются в течение 2 нед после начала вирусного заболевания. В остальных случаях указания на них отсутствуют. К ранним симптомам относятся боль, появляющаяся при раздражении нервных корешков, и парестезии в ногах. В 75% случаев в процесс вовлекаются черепные нервы. Типичен парез лицевых мышц. Он может быть односторонним и предшествовать другим неврологическим симптомам, а в начальном периоде заболевания неотличим от паралича Белла. Мышечная слабость развивается в течение 3—21 дня, причем чаще всего начинается с ног и распространяется на руки и мышцы, участвующие в дыхании. Слабость мышц как дистальных, так и проксимальных отделов конечностей двусторонняя. Сухожильные рефлексы исчезают, подошвенный рефлекс остается в норме. В случае вовлечения в процесс вегетативных нервов могут возникнуть задержка мочи, постуральная гипотензия или гипертензия. Показателями сопутствующей дисфункции ЦНС, наблюдаемой у небольшого числа больных, служат сонливость, изменения психики, отек зрительного нерва и синдром Бабинского.

Диагностика в большой степени основана на клинических данных. Уровень белка в СМЖ повышен примерно в 75% случаев, однако это может произойти лишь через 1—2 нед после развития симптоматики. Часто он остается повышенным в течение нескольких месяцев даже при заметном улучшении состояния больного. Обычно клетки в СМЖ не обнаруживаются, но число лимфоцитов может составить 10 в 1 мл. Как в двигательных, так и в чувствительных нервах замедлена проводимость импульсов.

Дифференциальный диагноз проводят с полиомиелитом, полимиозитом, опухолями спинного мозга, поперечной миелопатией и острой мозжечковой атаксией. При полиомиелите, однако, снижение мышечной силы менее симметрично, в СМЖ увеличивается число лейкоцитов, особенно лимфоцитов, а уровень белка остается в норме. При полимиозите изменения в СМЖ отсутствуют, однако активность сывороточных ферментов (креатинкиназа и альдолаза) обычно повышена, как и скорость оседания эритроцитов. При опухолях и поперечной миелопатии в начальный период также могут возникать вялые парезы и арефлексия, но они быстро сменяются спазмами, гиперрефлексией, появлением синдрома Бабинского. Кроме того, дифференцировать опухоли спинного мозга от синдрома Гийена — Барре можно на основании таких признаков, как ограниченная потеря чувствительности и рано наступившая дисфункция сфинктеров мочевого пузыря и заднего прохода. Особую проблему представляет собой дифференциальный диагноз синдрома Гийена — Барре и мозжечковой атаксии в раннем детском возрасте, когда еще трудно проверить мышечную силу и динамическую атаксию можно принять за слабость мышц ног.

Дыхательная недостаточность, обусловленная параличом межреберных мышц, относится к наиболее серьезным осложнениям синдрома Гийена — Барре, поэтому следует тщательно контролировать жизненную емкость легких. При сонливости ребенка, появлении тахипноэ и помрачении сознания необходимо исследовать газовый состав крови. При прогрессирующей дыхательной недостаточности проводят эндотрахеальную интубацию и искусственную вентиляцию легких. Так, сообщается о выздоровлении ребенка после проведения постоянной искусственной вентиляции легких в течение 8 мес. При адекватной поддерживающей терапии выздоровление наступает у 90% детей. Наступление в отдельных случаях летального исхода объясняют осложнениями трахеостомии и дыхательной терапии или развитием пневмонии и сердечной аритмии. Обычно дети полностью восстанавливаются, хотя этот процесс может растянуться на 2 года. В период выздоровления полезно проводить физиотерапию. В редких случаях синдром может рецидивировать, протекая в виде периодических приступов или в хронической прогрессирующей форме. Лечение при острой форме заболевания кортикостероидными гормонами, по-видимому, неэффективно, однако при хронических формах они могут способствовать улучшению состояния больного.

Гипертрофический интерстициальный неврит (болезнь Дежерина — Сотта). Это достаточно редкое заболевание, наследуемое по рецессивному типу. Его начало относится обычно к позднему грудному или раннему детскому возрасту. В начальный период типично замедленное развитие двигательных функций. Позднее у ребенка заметно нарушается походка, присоединяются вялое свисание стопы и атаксия в результате потери статокинетической чувствительности. С ними связаны полая стопа и сколиоз. В конечном счете (но в детском возрасте редко) начинают пальпироваться утолщенные периферические нервы. Заболевание медленно прогрессирует, в связи с чем продолжительность жизни не уменьшается. Диагностическим признаком, позволяющим отграничить его от большинства других хронических невропатий и мышечных заболеваний, служит увеличение количества белка в СМЖ.

Болезнь Шарко — Мари — Тута. Мышечная атрофия перонеального типа представляет собой двигательную невропатию, при которой диспропорционально в процесс вовлекаются нервы ног. Обычно она наследуется по доминантному типу. Ее начало относится, как правило, к позднему детскому или подростковому возрасту, когда появляются полая стопа, вялое свисание стопы и перонеальная миотрофия. Истончение мышц дистальных отделов ног придает им характерный вид (так называемые ноги аиста). Больной ходит высоко поднимая свисающие ступни (так называемая перонеальная походка, или степпаж). В некоторых случаях повреждаются приводящие мышцы кисти. В дистальных отделах конечностей может несколько нарушаться чувствительность.

Болезнь прогрессирует медленно и редко вызывает невозможность передвижения больного. В СМЖ изменения отсутствуют.

Врожденная сенсорная невропатия. Эта аномалия наследуется по рецессивному типу и обычно выявляется в позднем грудном возрасте, когда ребенок не реагирует на болевые раздражения кистей и стоп. Ребенок кусает пальцы и наносит другие повреждения. Пальцы у него часто изъязвляются и утрачиваются. Нарушается чувствительность всех видов, причем в дистальных отделах конечностей значительно, чем в проксимальных. Может присоединиться ангидроз, проявляющийся в периодически повышающейся температуре тела. С этим заболеванием связаны отсталость умственного развития, глухота, пигментная дегенерация сетчатки. Отсутствие волдырной реакции на внутрикожное введение фосфата гистамина (1 : 10 000) подтверждает диагноз. При дифференциальной диагностике следует исключить врожденную эктодермальную дисплазию, синдромы Леша — Нихена и Райли — Дея, детский аутизм и врожденное отсутствие болевой чувствительности.

Врожденное отсутствие болевой чувствительности. При этом достаточно редком синдроме отсутствие нормальной реакции на болевые раздражители выступает как изолированная патология. Нечувствительность к боли приводит к многочисленным мелким повреждениям и травмам кожи и ожогам. Острые патологические процессы в брюшной полости, при которых требуется хирургическое вмешательство, и переломы могут оставаться незамеченными в течение длительного времени. Другие виды чувствительности при этом не нарушены. У некоторых больных это состояние связано с отсталостью умственного развития и ангидрозом. Причины врожденного отсутствия болевой чувствительности неизвестны. Дифференцируют это состояние от врожденной сенсорной невропатии на основании полного отсутствия болевой чувствительности на фоне сохранения тактильной, статокINETической, вибрационной и температурной.

Список литературы

- Asbury A. K., Arnason B. G., Adams R. D.* The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis.— *Medicine*, 1969, 48, 173.
- Axelrod F. B., Pearson J.* Congenital sensory neuropathies. Diagnostic distinction from familial dysautonomia.— *Am. J. Dis. Child.*, 1984, 138, 947.
- Baxter D. W., Olszewski J.* Congenital universal indifference to pain.— *Brain*, 1960, 83, 381.
- Byers R. K., Taft L. T.* Chronic multiple peripheral neuropathy in childhood.— *Pediatrics*, 1957, 20, 517.
- Colan R. V., Snead O. C., Or S. J.* et al. Steroid-responsive polyneuropathy with subacute onset in childhood.— *J. Pediatr.*, 1980, 97, 374.
- Dyck P. J., Lambert E. H.* Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies.— *Arch. Neurol.*, 1968, 18, 603.
- Gamstorp J.* Encephalo-myelo-radiculo-neuropathy: Involvement of the CNS in chil-

- dren with Guillain-Barré-Strohl syndrome.—*Dev. Med. Child. Neurol.*, 1974, 16, 654.
- Haymaker W., Kernohan J. W.* The Landry-Guillain-Barre syndrome.—*Medicine*, 1949, 28, 59.
- Hughes R. A. C., Newsom-Davis J. M., Perkin G. D.* et al. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy.—*Lancet*, 1978, 2, 750.
- Pinsky L., DiGeorge A. M.* Congenital familial sensory neuropathy with anhidrosis.—*J. Pediatr.*, 1966, 68, 1.
- Wiederholt W. C., Mulder C. W., Lambert E. H.* The Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome or polyradiculo-neuropathy: Historical review, report on 97 patients, and present concepts.—*Proc. Staff Meetings Mayo Clin.*, 1964, 39, 427.

МОНОНЕВРОПАТИИ

Дефекты, распространяющиеся на одиночные периферические нервы, могут быть врожденными или возникают вследствие воспаления, травмы, воздействия раздражающих веществ.

Врожденный птоз. Врожденный птоз связан, по-видимому, с нарушением иннервации мышцы, поднимающей верхнее веко, и часто наследуется по доминантному типу. Опущение одного века или обоих замечают уже у новорожденного, оно сохраняется обычно в течение всей жизни. Птоз редко бывает полным. Иногда пораженное веко поднимается синхронно с движениями челюсти. Этот признак («мигание челюстью», или феномен Маркуса Гунна) объясняется тем, что иннервация мышцы, поднимающей верхнее веко, смешанная и осуществляется за счет волокон III и V пар черепных нервов.

Дифференцируют врожденный птоз от миастении, повреждения ствола мозга и окулярной миопатии. При выраженном птозе в косметических целях показана хирургическая коррекция.

Синдром Толосы — Ханта. Синдром заключается в болезненном параличе одного (обычно III пары) глазодвигательного нерва или более неизвестной этиологии. Начинается остро и отличается резкой болью позади глазного яблока, диплопией с птозом и расширением зрачка на стороне поражения. Как правило, состояние постепенно улучшается, однако приступы могут рецидивировать. Дифференцировать синдром от офтальмоплегической мигрени трудно. Для этого требуется исключить с помощью соответствующего метода исследования аневризму внутренней сонной артерии и опухоль в области турецкого седла; обычно показана ангиография сонной артерии. Характерным диагностическим признаком служит заметное улучшение состояния больного при лечении его кортикостероидами.

Паралич VI пары черепных нервов. Он может встречаться как изолированная аномалия. При этом нарушается отведение глазного яблока на стороне поражения. Отводящие мышцы могут быть замещены фиброзными нитями, также препятствующими полному проведению глазного яблока. Попытки его приведения вызывают ретракцию (синдром Дуэйна). При дифференцировании врожденного

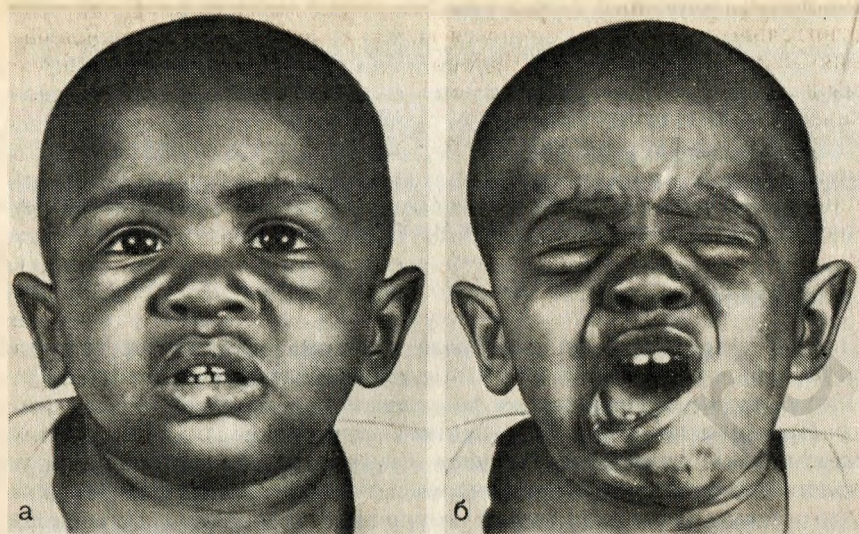


Рис. 21-4. Ребенок с врожденным параличом лицевого нерва.

В состоянии покоя лицо остается симметричным (а), во время плача левый угол рта смещается вниз (б), что создает впечатление спастического паралича правого лицевого нерва.

паралича VI нерва от сходящегося косоглазия могут возникнуть трудности, однако при косоглазии после снятия повязки с косящего глаза после лечения движения глазного яблока полностью восстанавливаются.

Паралич VII пары (лицевой) черепных нервов. Эта аномалия может быть врожденной и приобретенной.

Врожденный паралич лицевого нерва бывает обычно частичным. Избирательное снижение силы мышц, иннервируемых нижнечелюстной ветвью, приводит к мышечному параличу в областях нижней губы и угла рта. В результате односторонней функции мышц противоположной стороны рот перекашивается в здоровую сторону (рис. 21-4). Косметический дефект незначителен, однако с этим дефектом могут быть связаны и другие аномалии.

Паралич Белла. Паралич VII нерва неясной этиологии, отличающийся внезапным началом, называют параличом Белла. В некоторых случаях он связан, возможно, со средним отитом и инфицированием коленчатого ганглия вирусом опоясывающего лишая. Слабость лицевых мышц выявляется в течение нескольких часов и иногда сопровождается болью в ухе на стороне поражения. Лицо перекошено в здоровую сторону, носогубная складка на стороне поражения сглажена, больной не может закрыть глаз. При попытке сомкнуть веки глазное яблоко отходит кверху (симптом

Белла). На передних $2/3$ поверхности языка теряется вкусовая чувствительность, может появиться гипераккузия вследствие вовлечения в процесс нервных волокон, иннервирующих стремленную мышцу. В некоторых случаях периодические приступы пареза связаны с отеком губ (синдром Мелькерсона).

При дифференциальной диагностике имеют в виду опухоли ствола мозга или височной кости, демиелинизирующие процессы, перелом основания черепа, средний отит и воспаление сосцевидного отростка. Лечение состоит в предохранении роговицы путем фиксации опущенного века или инстилляции искусственных слез в конъюнктивальный мешок. Для уменьшения воспалительного процесса в VII нерве применяли АКТГ и другие кортикостероиды; имеются данные об их эффективности. Частота остаточной постоянной мышечной слабости составляет 10—20%.

Травмы периферических нервов. Чаще всего травмы происходят во время родов (паралич Эрба). В более старшем грудном и детском возрасте периферические нервы могут травмироваться при сдавлениях, например, при неправильном наложении гипса или шины и неправильном положении конечностей у детей, находящихся в коматозном состоянии. Обычно травме подвергаются малоберцовые нервы, что обуславливает вялое свисание стопы и исчезновение чувствительности на латеральной поверхности ноги и тыловой поверхности стопы. Повреждение лучевого нерва выражается в отвисании кисти и пальцев. При параличе локтевого нерва деформируется кисть, которая приобретает вид птичьей, или когтистой, лапы.

Повреждение седалищного нерва при внутримышечных инъекциях в ягодичные мышцы (так называемый инъекционный неврит) служит обычно причиной мононевропатии в раннем детском возрасте. При большой травме становится невозможным сгибание ноги в коленном суставе, движения голени отсутствуют, появляется анестезия кожи на ее латеральной поверхности и наружной поверхности стопы.

Невропатии от сдавления в большинстве случаев разрешаются спонтанно, если исключить повторные компрессии. При разрыве периферических нервов требуется сшивание нервных волокон. Хирургическое разделение спаек (сращений) рекомендуется при инъекционном неврите седалищного нерва в том случае, если улучшение состояния не наступает в течение 3 мес после травмы. Хроническое его повреждение в раннем детском возрасте приводит к значительным порокам развития, включая задержку и полное прекращение роста ноги.

Список литературы

Adour K. K., Wingerd J., Bell D. N. et al. Prednisone treatment for idiopathic facial paralysis (Bell's palsy).—N. Engl. J. Med., 1972, 287, 1268.

- Gilles F. H., French J. H.* Postinjection sciatic nerve palsies in infants and children.—*J. Pediatr.*, 1961, 58, 195.
- Hoefnagel D., Penry J. K.* Partial facial paralysis in young children.—*N. Engl. J. Med.*, 1963, 262, 1126.
- Lloyd A. V. C., Jewitt D. E., Still J. D. L.* Facial paralysis in children with hypertension.—*Arch. Dis. Child.*, 1966, 41, 292.
- McHugh H. E., Sowden K. A., Lewitt M. N.* Facial paralysis and muscle agenesis in the newborn.—*Arch. Otolaryngol.*, 1969, 89, 157.
- Manning J. J., Adour K. K.* Facial paralysis in children.—*Pediatrics*, 1972, 49, 102.
- Paine R. S.* Facial paralysis in children.—*Pediatrics*, 1967, 19, 303.
- Pape K. E., Pickering D.* Asymmetric crying facies and other congenital anomalies.—*J. Pediatr.*, 1972, 81, 21.
- Terrence C. F., Samaha F. J.* The Tolosa-Hunt syndrome (painful ophthalmoplegia) in children.—*Dev. Med. Child. Neurol.*, 1973, 15, 506.

БОЛЕЗНИ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ СИНАПСОВ

При некоторых заболеваниях мышечная слабость бывает обусловлена нарушением нервно-мышечной передачи. В норме процесс передачи нервного импульса к мышце состоит из трех стадий: 1) высвобождение ацетилхолина в нервном окончании; 2) действие его на рецепторы оболочки мышечного волокна; 3) удаление его избыточных количеств за счет его гидролиза при участии холинэстеразы. Нервно-мышечная передача может блокироваться вследствие нарушения процесса в любой из этих стадий.

Некоторые виды токсинов, например ботулинические или клещевые, блокируют процесс в 1-й стадии, кураре — во 2-й. В основе миастении, по-видимому, лежат различные нарушения, связанные с мышечными рецепторами. В 3-й стадии процесс нарушается под действием ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как некоторые органические фосфатные инсектициды и некоторые лекарственные средства, например прозерин. Под их действием ацетилхолин в избыточных количествах скапливается в синаптической щели, что обуславливает паралич мышц вследствие постоянной деполяризации оболочки мышечного волокна (деполяризационный блок).

Myasthenia gravis. Заболевание редко встречается у детей, однако в некоторых случаях его быстрое распознавание и адекватное лечение могут оказаться решающими для жизни ребенка. Оно, по-видимому, вторично по отношению к аутоиммунным реакциям, направленным против мышечных ацетилхолиновых рецепторов. Определяются циркулирующие антитела и лимфоцитарная иммунная реакция по отношению к рецепторам ацетилхолина. Миастения может быть экспериментально воспроизведена на мышах путем повторных инъекций иммуноглобулиновых фракций сыворотки больного. Ее могут сопровождать другие иммунные нарушения, в частности гиперплазия вилочковой железы, тимомы, системная красная волчанка. У детей выявляют три миастенических синдрома: переходящая миастения новорожденных, хроническая

персистирующая миастения новорожденных, юношеская форма миастении.

Преходящая миастения новорожденных. Это состояние бывает только у новорожденных, родившихся от женщин, страдающих миастенией. У женщины она может протекать легко и оставаться незамеченной. Ее выявляют почти у 15% детей, родившихся у этих женщин. У новорожденного отмечают мышечные слабость и гипотонию, он плохо сосет, слабо дышит, у него заметен птоз. Антиацетилхолиновые рецепторные антитела обнаруживают у всех детей, матери которых больны миастенией. При отсутствии лечения может наступить летальный исход в течение нескольких часов или дней, однако состояние новорожденного может постепенно улучшиться. Лечение антихолинэстеразными препаратами обычно сопровождается эффектом. Выздоровление наступает в течение 2—4 нед.

Персистирующая миастения новорожденных. В период новорожденности симптомы заболевания тождественны таковым при транзиторной форме, однако оно не связано с миастенией у матери. Отсутствуют антитела к рецепторам ацетилхолина. Заболевание может отмечаться у родных братьев и сестер. Эта форма миастении сохраняется в течение всей жизни. В патологический процесс особенно заметно вовлекаются веки и наружные мышцы глаз. Показано лечение антихолинэстеразными средствами.

Юношеская форма миастении. Начало заболевания приходится чаще всего на возраст старше 10 лет, причем у девочек оно встречается в 6 раз чаще, чем у мальчиков. Наиболее типичными первыми симптомами служат птоз и диплопия вследствие слабости наружных мышц глаз. Нередко поражаются межреберные мышцы, мышцы шеи, лица и иннервируемые черепными нервами. При наиболее тяжелых формах наступает паралич почти всех групп мышц. Отличительная особенность заболевания состоит в нарастании мышечной силы после периода отдыха и ее снижении после повторной двигательной нагрузки. Внезапно наступившее, угрожающее жизни ухудшение состояния, называемое миастеническим кризом, может сопутствовать инфекциям или таким стрессовым ситуациям, как ограниченное хирургическое вмешательство.

Характерными диагностическими признаками служат специфическое распределение парезов и прогрессирующая слабость после повторных или продолжительных мышечных усилий. К ним относятся и нарастающий птоз, если больной пристально смотрит вверх. Диагноз подтверждается выявлением антител к рецепторам ацетилхолина и эффективностью антихолинэстеразных препаратов. С диагностическими целями можно внутримышечно ввести 0,04 мг/кг прозерина. Мышечная сила после этого быстро нарастает, но на очень короткое время. При проведении прозеринового

теста следует иметь наготове сульфат атропина, который вводят в дозе 0,01 мг/кг при появлении симптомов парасимпатической стимуляции, например кишечной колики, слюнотечения или брадикардии. Полезным вспомогательным методом диагностики служит определение скорости нервно-мышечной передачи; при повторной стимуляции электротоком низкой частоты заметно снижается мышечная реакция. Следует также иметь в виду возможность тимомы.

Эффективно лечение антихолинэстеразными препаратами. Наименее токсичен из них бромид пиридостигмина, начальная доза которого составляет 30 мг внутрь каждые 4 ч для более старших детей и 5 мг каждые 4 ч для маленьких детей. Вместо него или дополнительно можно применять прозерин или оксазил. Дозу антихолинэстеразных препаратов постепенно увеличивают до полной нормализации мышечной силы. При появлении таких симптомов парасимпатической стимуляции, как слезо- и слюнотечение, рвота, диарея, кишечная колика или брадикардия, дозу увеличивать прекращают, поскольку в противном случае может наступить обратное действие, т. е. нарастание мышечной слабости вследствие избыточного накопления ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах (см. выше). В каждом конкретном случае бывает трудно определить с уверенностью, чем вызвано снижение мышечной силы: утяжелением течения заболевания или передозировкой антихолинэстеразных препаратов. Родителей ребенка следует предупреждать о возможности внезапного ухудшения состояния под действием различных стрессовых ситуаций и о необходимости безотлагательного медицинского вмешательства в таких случаях. Лечение при наиболее тяжелых формах миастении следует по возможности поручать квалифицированным врачам, имеющим большой клинический опыт в этой области. В некоторых случаях могут потребоваться периодическая искусственная вентиляция легких и трахеостомия. При трудноизлечимых формах показаны тимэктомия и лечение кортикостероидами.

Прогноз в отношении детей несколько благоприятнее, чем в отношении взрослых. При адекватном лечении большинство детей могут вести почти нормальный образ жизни. Полная ремиссия наступает в 25% случаев.

Список литературы

- Appel S. H., Almon R. R., Levy N.* Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis.— N. Engl. J. Med., 1975, 293, 760.
Brunner N. G., Namba T., Grob D. Corticosteroids in management of severe generalized myasthenia gravis.— Neurology, 1972, 22, 603.
Macky R. I. Congenital myasthenia gravis.— Arch. Dis. Child., 1951, 26, 289.
Millichap J. G., Dodge P. R. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis in infancy, childhood and adolescence.— Neurology, 1960, 10, 1007.
Richman D. P., Patrick J., Arnason B. G. W. Cellular immunity in myasthenia gravis.— N. Engl. J. Med., 1976, 294, 694.

- Roach E. S., Buono G., McLean W. T. et al. Early onset myasthenia gravis.—*J. Pediatr.*, 108, 193.
- Snead O. C., Benton J. W., Dwyer D. et al. Juvenile myasthenia gravis.—*Neurology*, 1980, 30, 732.
- Teng P., Osserman K. E. Studies in myasthenia gravis: Neonatal and juvenile types. A report of 21 and a review of 188 cases.—*J. Mt. Sinai Hosp. (N. Y.)*, 1956, 23, 711.
- Toyka K. V., Drachman D. B., Pestronk A. et al. Myasthenia gravis: Passive transfer from man to mouse.—*Science*, 1975, 190, 397.

БОЛЕЗНИ МЫШЦ

Скелетные мышцы вовлекаются в патологический процесс при разнообразных дегенеративных, обменных и воспалительных заболеваниях. В большинстве случаев при этом происходит дегенерация мышечных волокон, а при хронических формах — их замещение соединительной тканью и жиром. Проксимальные группы мышц повреждаются более значительно, чем дистальные, как и нижние конечности по отношению к верхним. Больной ребенок отличается так называемой утиной (переваливающейся) походкой, не способен бегать, подниматься по лестнице и вставать, если находится в положении сидя. Сухожильные рефлексы у него угнетены, степень их угасания пропорциональна степени ослабления мышечной силы. Чувствительность не нарушается.

К диагностически ценным лабораторным методам относится определение активности ферментов, особенно креатинфосфокиназы, в сыворотке. Этот фермент, катализирующий реакцию: фосфокреатин + АДФ → креатин + АТФ, присутствует главным образом в клетках головного мозга и мышечной ткани. При некоторых диффузных мышечных заболеваниях, особенно при мышечной дистрофии, его избыточные количества проникают в межклеточное пространство и кровь. У больных обычно повышена активность сывороточной лактатдегидрогеназы и глутаминощавелевоуксусной трансаминазы, однако широкое распределение их в других тканях, включая печеночную, уменьшает специфичность теста. Обычно для уточнения диагноза требуется биопсия мышечной ткани.

Воспалительные болезни мышц. Воспаление мышечной ткани сопровождается некоторые инфекции, особенно трихинеллез, токсоплазмоз и вызванные вирусом Коксаки. Нередко оно бывает компонентом коллагеновых болезней, в том числе дерматомиозита, красной волчанки, узелкового периартериита и ревматоидного артрита.

П о л и м и о з и т. Диффузное изолированное воспаление мышц неизвестной этиологии называют полимиозитом. Для него типичны быстрое прогрессирующее течение, слабость и боль в проксимальных группах мышц. Часто в процесс вовлекаются мышцы шеи, в связи с чем ребенку становится трудно поднять голову и удерживать ее в этом положении. К лабораторным признакам воспаления мышц относится увеличение СОЭ и числа лейкоцитов. Однако их

отсутствие не исключает полимиозита. Уровень сывороточных ферментов обычно повышен. В мышечном биоптате определяют дегенерацию и частичную регенерацию волокон и их инфильтрацию лимфоидными клетками. Дифференцировать полимиозит от мышечной дистрофии и дерматомиозита трудно. Он может представлять собой атипичную форму дерматомиозита, хотя гистологическая картина при этих двух состояниях несколько различна: для дерматомиозита характерен васкулит, обычно отсутствующий при полимиозите. Прогноз при последнем несколько благоприятнее. Лечение кортикостероидами сопровождается эффектом, но при их отмене может наступить рецидив.

Прогрессирующий оссифицирующий миозит. Этиология этого редко встречающегося заболевания соединительной ткани и мышц неизвестна. Сообщается, что им страдают родные братья и сестры, в том числе близнецы, и передается оно кровным родственникам по прямой линии. Предполагают, что наследуется болезнь по аутосомно-доминантному типу. Мальчики заболевают в 2—3 раза чаще девочек.

Патологические признаки зависят от стадии заболевания. На ранних стадиях местные отеки и воспалительные клеточные инфильтраты находят в мышцах и сухожилиях. Позднее участки воспаления замещаются грануляционной тканью и в конце концов в очагах поражения формируются участки хрящевой и костной ткани.

Почти у 75% больных детей выявляют врожденные пороки развития, чаще всего недоразвитие пальцев и анкилоз фаланг I пальцев ног и недоразвитие I пальцев рук, полидактилию, искривление пальцев, синдактилию (ноги), деформацию ушных раковин, глухоту, отсутствие зубов. Те же врожденные пороки могут быть у родственников больного, у которых не развилось прогрессирующее заболевание соединительной ткани и мышц. Возраст, в котором может начаться оссифицирующий миозит, варьирует от момента рождения до старшего детского возраста. Обычно различают три стадии его: 1) на местах незначительных местных травм появляются ограниченные, часто теплые и мягкие на ощупь тестообразные припухлости мягких тканей; 2) через несколько дней симптомы воспаления исчезают, а очаг поражения затвердевает; 3) происходит окостенение пораженного участка. Периодически появляются новые очаги, преимущественно в областях шеи и спины. Первичным признаком может стать кривошея, если процесс развился в грудиноключично-сосцевидной мышце. В конце концов окостенение распространяется на многие сухожилия и связки. Наступает анкилоз позвоночника и суставов рук и ног (рис. 21-5). Воспаление может распространиться на височно-нижнечелюстные суставы, в связи с чем затрудняются жевательные движения. Костные выросты могут выступать через кожу. В юношеском возрасте заболевание часто приводит к полному обездвижению и смерти вслед-

Рис. 21-5. Ребенок с прогрессирующим оссифицирующим миозитом (типичная поза с ригидностью мышц шеи и спины).

ствии дыхательной недостаточности и прекращения дыхания, хотя есть сообщения о случаях выживания. При оссифицирующем миозите велика опасность развития остеогенной саркомы.

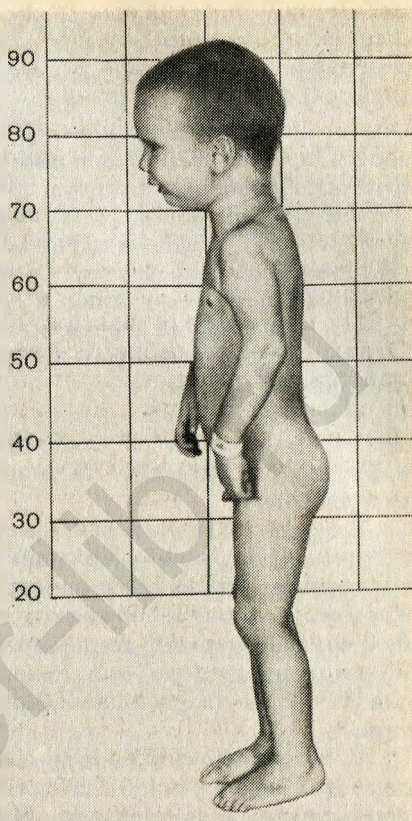
Иногда патологический процесс бывает ограничен местом предшествовавшей травмы мягких тканей (*miositis ossificans circumscripta*). Широко распространенная кальцификация мышечной ткани может произойти и при хроническом полимиозите и дерматомиозите.

Результаты лабораторных методов исследований не имеют диагностической ценности. Уровни в сыворотке кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, а также активность креатинфосфокиназы и других ферментов остаются в норме. Костная ткань в очаге повреждения не отличается по строению от нормы.

Существующие методы лечения неудовлетворительны. В некоторых случаях отмечено замедление развития заболевания при применении АКТГ и других кортикостероидов. Их роль в конечном результате лечения вызывает сомнения.

Эндокринные и обменные миопатии. Миопатия при гипертиреозе представляет собой довольно редкое осложнение. Для него типичны птоз, двусторонний парез лицевых мышц и мышц проксимальных отделов конечностей. При этом некоторые симптомы гипертиреоза могут маскироваться мышечной слабостью, однако налицо остаются тахикардия, усиленное потоотделение и увеличение щитовидной железы. Сухожильные рефлексy в отличие от многих других форм миопатии остаются в норме. После коррекции гипертиреоза мышечная слабость постепенно исчезает.

Миопатия при гипотиреозе. Гипотиреоз у грудных детей может быть связан с мышечными слабостью и гипотонией. У детей старшего детского возраста с микседемой замедляются сокращения и расслабления мышц, в некоторых случаях отме-



чается мышечная гипертрофия (синдром Дебре — Семелена). Совокупность таких признаков, как слабость и гипертрофия мышц, дает возможность предположить мышечную дистрофию.

Миопатия при лечении кортикостероидами. Она может осложнять болезнь Иценко — Кушинга, но чаще развивается при лечении большими дозами синтетических стероидов. Слабость особенно заметна в мышцах тазового пояса, что проявляется в переваливающейся (утиная) походке, затруднениях при подъеме по лестнице и попытке встать из положения сидя. Коленный рефлекс отсутствует. Может наступить истончение мышц. Миопатические изменения в мышечной ткани обычно незначительны даже при ее выраженной слабости. Мышечная сила после отмены кортикостероидов восстанавливается медленно (в течение нескольких месяцев).

Миопатия при гиперпаратиреозе. Гиперпаратиреоз может быть связан со слабостью и гипорефлексией, обусловленными гиперкалиемией. Обычно они быстро исчезают после паратиреоидэктомии.

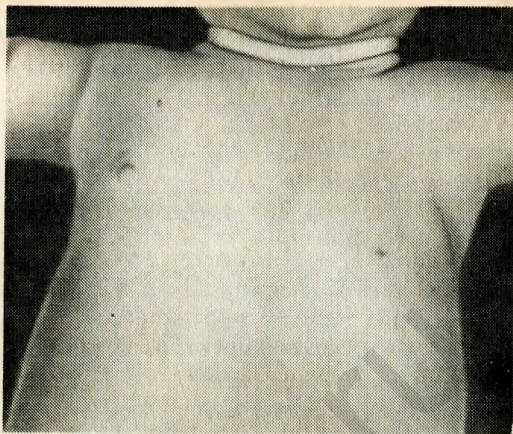
Дефицит карнитина (липидная миопатия) сопровождается накоплением в больших количествах липидов в мышцах и нарушение в связи с этим энергетического обеспечения последних. Карнитин относится к обязательным компонентам системы, обеспечивающей перенос жирных кислот с длинной цепью из цитозоля в митохондрии, где они подвергаются β -окислению. Мышечная слабость развивается при двух формах недостаточности карнитина.

1. Недостаточность карнитина в мышцах клинически представлена прогрессирующей слабостью их проксимальных групп, чаще у школьников и подростков. Иногда слабость интермиттирует и сочетается с миоглобинурией. При тяжелом течении может наступить паралич дыхательной мускулатуры. Уровень ферментов (креатинкиназа и альдолаза) в сыворотке повышается. На электромиограмме выявляют неспецифические изменения, свойственные миопатии. В биоптате мышц можно видеть большое количество капелек жира. Уровень карнитина в сыворотке не изменяется, но в мышцах снижается. Распознавание патологии имеет существенное значение, так как она может быть курабельной. Нередко ее принимают за мышечную дистрофию. Эффект может наступить после применения внутрь 100 мг/(кг · сут) карнитина. В некоторых случаях эффективно лечение кортикостероидами.

2. Системная недостаточность карнитина проявляется прогрессирующей миопатией, в том числе кардиомиопатией, и дисфункцией печени, сопровождающейся клиникой печеночной энцефалопатии по типу синдрома Рея. От последнего карнитиновая недостаточность отличается рецидивирующим течением и сохраняющейся между периодами обострения энцефалопатии выраженной мышечной слабостью. Уровень креатинфосфокиназы в сыворотке заметно

Рис. 21-6. Ребенок с врожденным отсутствием левой большой грудной мышцы.

Обращают на себя внимание отсутствие передней подмышечной складки и низкорасположенный сосок.



повышен, количество карнитина уменьшено как в сыворотке, так и в мышцах. Изменения в биоптате аналогичны таковым при дефиците карнитина в мышечной ткани. Сходные клинические и морфологические изменения, в том числе карнитиновую недостаточность, можно выявить при нарушении обмена органических кислот, например, при метилмалоновой и глутаровой ацидурии (вторичная карнитиновая недостаточность).

Лечение состоит в соблюдении больным диеты, богатой углеводами и обезжиренной, и приеме карнитина в суточной дозе 100 мг/кг.

Врожденные мышечные дефекты. Врожденное отсутствие мышцы. Недоразвитие мышц может быть довольно распространенным и приводить к полной блокаде движений в суставах или врожденному артрогрипозу. Как врожденный дефект чаще всего отсутствует одна мышца. К довольно распространенной аномалии относится отсутствие стеральной части большой грудной мышцы (рис. 21-6), в некоторых случаях этот дефект сочетается с синдактилией на пораженной стороне (синдром Поланда). Отсутствие грудной мышцы часто сопровождается мышечную дистрофию. Врожденное отсутствие брюшных мышц живота часто связано с дефектами развития мочевых путей.

Врожденная кривошея обусловлена односторонним укорочением или контрактурой грудиноключично-сосцевидной мышцы. Голова больного наклонена в сторону контрактуры, а подбородок направлен книзу в противоположную сторону (рис. 21-7). При попытке коррекции положения головы ощущается значительное сопротивление мышц. В пораженной мышце прощупываются участки уплотнения. Причина дефекта неясна, в течение длительного времени его считали результатом родовой травмы. Однако

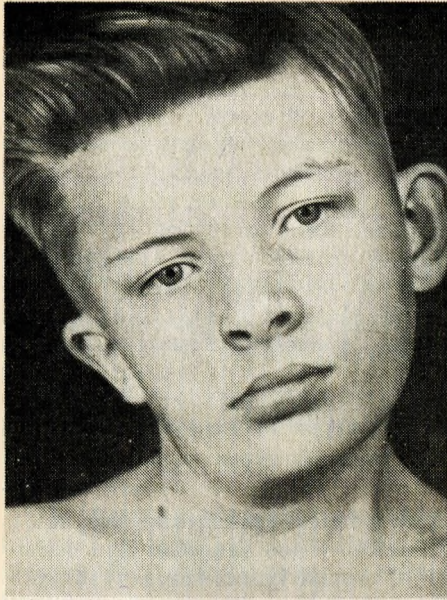


Рис. 21-7. Деформация шеи и асимметрия лица у мальчика с врожденной кривошеей, не леченного с 12-летнего возраста.

кривошея встречается у детей, рожденных с помощью операции кесарева сечения; это дает возможность предположить, что в некоторых случаях причина дефекта относится к внутриутробному периоду. Кривошеей следует дифференцировать от патологического наклона головы вследствие деформации шейных позвонков, например при аномалии Клиппеля — Вейля, и от переломов или вывихов шейных позвонков. Их исключают с помощью рентгенографического исследования. У детей старшего возраста наклон головы может быть при косоглазии, дистонии, опухолях задней черепной ямки и шейного отдела спинного мозга, оссифицирующем миозите, шейном лимфадените или диафрагмальной грыже. В большинстве случаев врожденная кривошея поддается коррекции с помощью лечебной гимнастики. Однако при хронической форме кривошея приводит к асимметричному развитию лица и головы (см. рис. 21-7), в связи с чем может потребоваться рассечение мышцы, что вызвано косметическими целями.

Врожденные миопатии. В эту группу входят несколько редких форм наследуемых заболеваний, при которых мышечные слабость и гипотония появляются с грудного возраста (см. табл. 22-1). Их точная диагностика имеет большое значение с точки зрения прогноза. В целом для нормальной жизнедеятельности и продолжительности жизни он благоприятен в отличие от болезни Верднига — Гоффманна или врожденной мышечной дистрофии. Выявлению врожденных миопатий обычно способствует биопсия мышц.

1. **Болезнь центрального стержня.** Центральная часть мышечных волокон окрашена аномально, но однородно. При электронномикроскопическом исследовании выявляют уменьшение количества митохондрий и обеднение саркоплазматического ретикула в центральной части волокон.

2. **Немалиновая миопатия.** Термин «немалиновая» объясняется

Рис. 21-8. Миотоническое сокращение языка (а) при резком ударе перкуссионным молоточком по его правой половине и век (б) у ребенка с гиперкалиемической формой семейного периодического паралича.

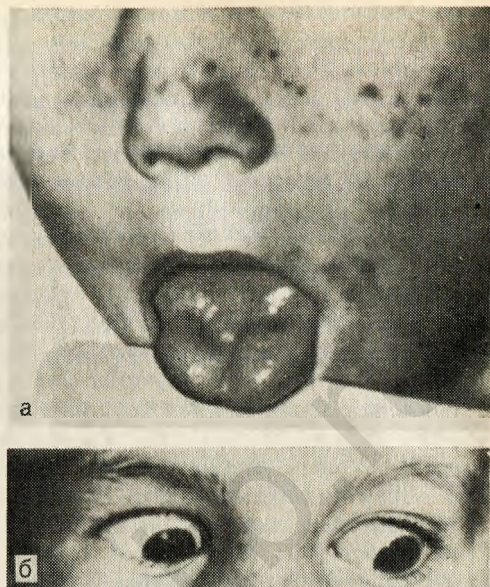
При взгляде вниз веко остается сокращенным.

тем, что в мышечных волокнах определяются нитеподобные структуры. Данные электронно-микроскопического исследования свидетельствуют о том, что это результат изменений Z-полосок миофибрилл.

Митохондриальные миопатии. Сообщается о некоторых формах миопатий, при которых наиболее важные изменения происходят в митохондриях мышечных волокон. Они могут заметно увеличиваться как в числе, так и в размерах. Мышечная слабость и гипотония могут определяться уже в грудном возрасте, но иногда заметно прогрессируют только в школьном. Кардиомиопатия, энцефалопатия и лактатацидемия часто сопровождают миопатии этой группы.

Миотония. Это состояние служит признаком различных мышечных заболеваний, например дистрофической миотонии, гиперкалиемической формы семейного пароксизмального паралича и болезней накопления гликогена. Миотония определяется как значительное замедление расслабления мышц после их произвольных или вынужденных сокращений. Клинически она проявляется в неспособности разжать кулак или в видимом длительном сокращении мышц вслед за их стимуляцией, выражающейся в резком раздражении (рис. 21-8). Это можно наблюдать, если ударить перкуссионным молоточком по поверхностной группе мышц, например по мышцам языка или ладонной поверхности в области возвышения I пальца. Миотония подтверждается данными электромиографии. В этом случае заметна характерная спонтанная активность мышц после их расслабления или произвольного сокращения (миотонические разряды).

Врожденная миотония (болезнь Томсена). Единственным признаком этого заболевания, наследуемого по доминантному типу, служит миотония. Оно может проявиться в грудном возрасте в виде замедления глотательных движений и рвоты вслед-



ствие неспособности к нормальному расслаблению мышц глотки. В более старшем детском возрасте миотония проявляется как неспособность больного разжать сжатые в кулак пальцы. При первой попытке осуществить какое-то движение мышцы ребенка становятся твердыми. При многократном повторении того же движения они несколько расслабляются. Так, например, больной ребенок испытывает большие затруднения в начале акта ходьбы. Первые несколько шагов он обычно осуществляет очень неуверенно и медленно. Через несколько секунд походка становится нормальной или почти нормальной. Симптомы миотонии усугубляются при неблагоприятном эмоциональном состоянии больного и охлаждении организма. Мышечная сила остается в норме, мышцы достаточно развиты и нередко заметно увеличены, что создает ложное впечатление атлетического сложения больного.

Диагноз основывается на клинических данных и данных электромиографии. Активность сывороточных ферментов находится в пределах нормы. Единственным гистологическим признаком служит гипертрофия мышечных волокон.

От дистрофической миотонии заболевание отличается отсутствием мышечных слабости и атрофии и дистрофических изменений в биоптате мышечной ткани. Лечение новокаином или сульфатом хинидина сопровождается эффектом и показано при функциональных нарушениях. Течение заболевания обычно доброкачественное, и состояние больного может с возрастом улучшаться.

Пароксизмальные параличи. Для этой группы заболеваний характерна периодическая мышечная слабость с полным или почти полным восстановлением силы мышц в период между приступами. К ней относится и дефицит мышечной фосфорилазы (болезнь Мак-Арда).

Гиперкалиемический пароксизмальный паралич. Наследственная эпизодическая адинамия, или парамитония, передается по доминантному типу и особенно тяжело протекает у лиц мужского пола. Начинается обычно в раннем детском (иногда в грудном) возрасте. Приступы возникают в период отдыха после тяжелой мышечной нагрузки. Быстро развивается слабость, которая может продолжаться в течение нескольких часов. Она особенно ощущается в ногах; функция дыхания обычно не нарушена. Часто адинамии сопутствует миотония, сохраняющаяся между приступами, что наиболее ярко проявляется в виде запаздывания движения век при взгляде вниз (см. рис. 21-8, б).

Во время приступа уровень калия в сыворотке часто повышен, однако для того, чтобы определить это с достоверностью, могут потребоваться многократные исследования во время нескольких приступов. Искусственно спровоцировать приступ можно с помощью калиевой нагрузки (2—3 г внутрь), однако ее следует проводить только под контролем ЭКГ. Повторные приступы купи-

руют диакарбом. Тяжелые формы заболевания характеризуются развитием хронической, слабо выраженной слабости и дистрофическими изменениями в мышцах.

Гипокалиемический пароксизмальный паралич. Семейный пароксизмальный паралич, также наследуемый по доминантному типу, особенно тяжело протекает у мальчиков. В отличие от гиперкалиемической формы первый приступ появляется в позднем детском или раннем подростковом возрасте. Причиной служит употребление обильной пищи, богатой углеводами, или отдых после физической нагрузки. Обычно приступ начинается на следующее утро после тяжелой физической нагрузки и обильного ужина. Он характеризуется мышечной слабостью и арефлексией. Может быть нарушена функция дыхания. Может присоединиться аритмия, включая желудочковые экстрасистолию и тахикардию. Приступы могут продолжаться более 24 ч. В паралитической фазе уровень калия в сыворотке обычно снижается (2—3 ммоль/л). Основной дефект неизвестен. У больных с повторными тяжелыми приступами развиваются хроническая мышечная слабость и патологические изменения в мышцах. Лечение во время приступов состоит в приеме калия хлорида; его начальная доза составляет 2—3 г. Диакарб способствует уменьшению частоты приступов.

Пароксизмальная миоглобинурия (идиопатическая миоглобинурия). Идиопатическая миоглобинурия представляет собой разнородную группу заболеваний, при которых приступы паралича с миоглобинурией возникают спонтанно или после интенсивной физической нагрузки. Заболевание наследуется по доминантному типу, сцеплено с X-хромосомой. Мышцы, чаще всего икроножные и бедренные, во время приступа становятся болезненными и припухлыми. Моча приобретает темно-красный или коричневый цвет. Миоглобинурия может обусловить некроз почечных канальцев, что приводит к летальному исходу в результате почечной недостаточности.

Диагноз подтверждается выявлением в моче миоглобулина. Положительная бензидиновая проба при отсутствии в моче эритроцитов подтверждает присутствие в ней миоглобина, особенно если в сыворотке не определяется гемоглобин. Гемоглобин определяют с помощью спектрофотометрии. Пароксизмальную миоглобинурию следует отличать от болезни Мак-Ардла, недостаточности карнитинпальмитилтрансферазы и миоглобинурии после непривычной интенсивной физической нагрузки или травмы мышц у здорового человека. Миоглобинурия после тяжелой мышечной нагрузки встречается при псевдогипертрофической мышечной дистрофии (болезнь Дюшенна).

Лечение состоит в соблюдении постельного режима; при необходимости проводят искусственную вентиляцию легких. Для предотвращения почечной недостаточности необходимо назначать больному обильное питье.

Недостаточность карнитинпальмитилтрансферазы. При дефиците этого фермента нарушается перенос длинноцепочечных жирных кислот в митохондриальные сегменты, в которых осуществляются β -окисление и продукция кетонов. Недостаточность изофермента II типа наследуется по рецессивному типу. Вследствие его дефицита нарушается кетогенез в тканях, в том числе в мышечной и печеночной. Первые признаки болезни появляются чаще у детей школьного и подросткового возрастов. Они заключаются в повторных эпизодах болей в мышцах, слабости и повышении температуры тела после физической нагрузки или голодания. Миоглобинурия, сопровождающая приступы, может привести к почечной недостаточности. Голодание приводит к гипогликемии. Между приступами дети выглядят здоровыми. Заболевание необходимо дифференцировать от других состояний, сопровождающихся периодическими слабостью и миоглобинурией. Дифференциально-диагностической ценностью обладает метод определения активности карнитинпальмитилтрансферазы. Она снижается в мышечной и печеночной тканях, лейкоцитах и культуре фибробластов. Соблюдение диеты, состоящей из продуктов, обогащенных углеводами и обезжиренных, способствует уменьшению числа приступов.

Мышечные дистрофии. Эти аномалии относятся к группе семейных заболеваний, сопровождающихся дегенерацией мышечных волокон. Классификация мышечных дистрофий основана на таких признаках, как время начала, скорость прогрессирования, распределение поражений по группам мышц и тип наследования.

Псевдогипертрофическая мышечная дистрофия. Детская, или форма Дюшенна, представляет собой наиболее распространенную форму мышечной дистрофии; ее частота составляет 0,14 на 1000 детей. В классической форме она протекает только у мальчиков, причем наследование, сцепленное с X-хромосомой, происходит примерно у 50% пробандов. В остальных случаях заболевание обусловлено новыми мутациями. Сообщается о редкой форме мышечной дистрофии, по клинике идентичной форме Дюшенна, но наследуемой по рецессивному типу с одинаковой частотой заболевания мальчиков и девочек. Достоверно диагностировать заболевание редко возможно у ребенка в возрасте до 3 лет. В анамнезе обычно есть указания на то, что у ребенка было замедленное развитие двигательных функций, он поздно начал сидеть, ходить и бегать, что, естественно, свидетельствует о более раннем начале заболевания. Переваливающаяся (утиная) походка, трудности при подъеме по лестнице, гипертрофия икроножных мышц относятся к обычным клиническим проявлениям. В некоторых случаях в процесс вовлекаются также другие мышцы, в частности дельтовидная, плечелучевая, мышцы языка. В начале заболевания гипертрофированные мышцы обладают значительной силой, но позднее она уменьшается (псевдогипертрофия), так как увеличение

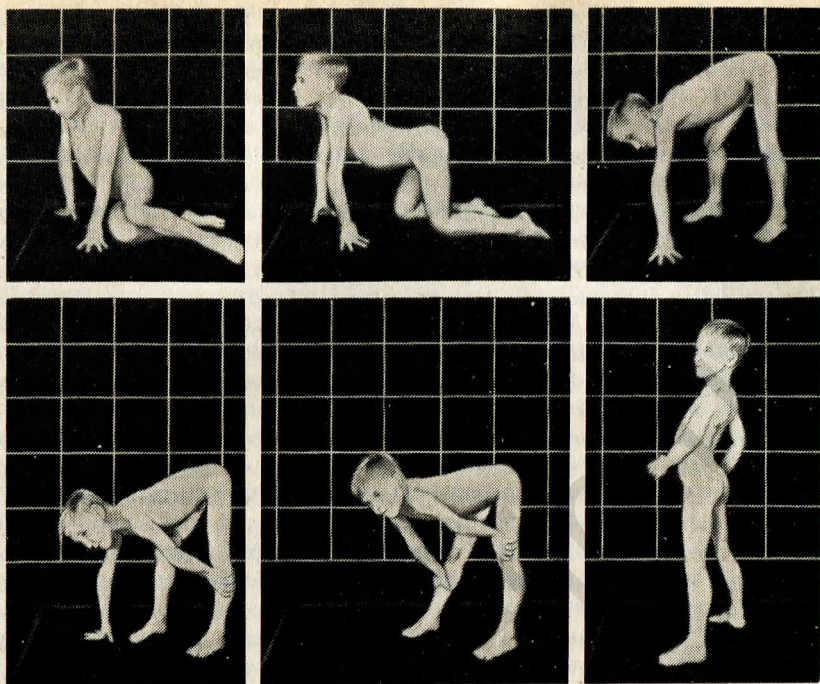


Рис. 21-9. Типичные позы, принимаемые при вставании с пола (симптом Говерса) ребенком в возрасте 7 лет с псевдогипертрофической миопатией.

В положении стоя (последняя фотография) отмечается значительно выраженный лордоз.

массы мышц происходит за счет их жировой инфильтрации. Сила гипертрофированной икроножной мышцы значительно превышает силу мышц передней поверхности ноги, что объясняет частые контрактуры пяточного сухожилия и хождение ребенка на пальцах. Слабость мышц тазового пояса выражается в характерной утиной (лордическая) походке и затруднениях, которые ребенок испытывает, когда встает из положения сидя на полу. При достаточно тяжелых формах мышечной дистрофии у ребенка отмечается симптом Говерса: вставая с пола, он прежде всего становится на колени, опираясь на руки, а затем поднимается, последовательно отталкиваясь руками от голеней, коленных суставов и бедер (рис. 21-9). Определить слабость мышц плечевого пояса можно, удерживая ребенка в приподнятом положении за подмышки. В норме он старается удержаться, прижимая руки к туловищу; при мышечной дистрофии он как бы проскальзывает через руки обследующего. Большой ребенок часто не может поднять руки над головой. В поздние стадии заболевания развивается значительная мышечная атрофия. Обычно к возрасту 12 лет ребенок уже не

может ходить. Больные в 75% случаев умирают в возрасте до 20 лет. У большинства из них отмечается кардиомиопатия, которая в некоторых случаях служит причиной внезапной смерти. Если наследование сцеплено с X-хромосомой, а заболевание началось в старшем детском возрасте, продолжительность жизни остается большой (мышечная дистрофия Беккера). Средний коэффициент умственного развития у детей с формой Дюшенна составляет 80; у 25% детей отмечается отставание умственного развития.

При дифференциальной диагностике мышечной дистрофии Дюшенна следует иметь в виду болезнь Верднига-Гоффманна у детей старшего грудного возраста и такие мышечные заболевания, как эндокринные миопатии, недостаточность карнитина, болезни накопления гликогена и полимиозит. Иногда при контрактурах пяточного сухожилия и хождении ребенка на пальцах ног можно предположить церебральный паралич, однако при мышечной дистрофии отсутствуют характерные для церебрального паралича спастичность и гиперрефлексия.

Диагноз основан на определении активности сывороточных ферментов, данных электромиографии и биопсии мышечной ткани. Активность ферментов, особенно креатинфосфокиназы, еще до развития клинических симптомов часто превышает нормы в 10 раз даже у детей грудного возраста. На электромиограмме выявляют прежде всего уменьшение продолжительности и снижение амплитуды двигательных потенциалов. Гистологические изменения состоят в дегенерации мышечных волокон. Они часто различаются по размеру и спастично замещены жиром и соединительной тканью. Размер их ядер также варьирует. Диагноз может быть установлен при рождении путем определения активности креатинфосфокиназы. Методы выявления женщин-носителей еще не разработаны, несмотря на то что у 60—80% из них выявляют незначительное или умеренное повышение ее уровня. Эти признаки типичны более для детского возраста, нежели последующих периодов жизни.

Эффективных методов лечения не существует. Следует как можно больше способствовать поддержанию активного состояния больного и его способности ходить. Необходимо следить за тем, чтобы ребенок избегал интенсивной физической нагрузки, так как она может быть причиной разрыва мышечных волокон. В некоторых случаях хирургическое удлинение пяточного сухожилия способствует возможности ходить, однако продолжительный постельный режим после ортопедической коррекции может усилить мышечную атрофию. Важную роль играет генетическое консультирование.

Врожденная мышечная дистрофия. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется мышечными гипотонией и слабостью у ребенка грудного возраста. Оно входит в группу состояний, определяемых как «вялый ребенок» (см. табл. 21-1). Начало заболевания относится к внутриут-

робному периоду. Иногда у новорожденного отмечают выраженную атрофию мышц, их контрактуры, ограниченную подвижность суставов. Дифференцирование от болезни Верднига — Гоффманна затруднено. Фасцикуляции языка, характерные для последней, отсутствуют при мышечной дистрофии. Сухожильные рефлексy угнетены, но полностью не утрачены. В процесс вовлекаются мышцы, участвующие в дыхании, включая диафрагму. При тяжелом течении смерть наступает в возрасте до 1 года вследствие дыхательной недостаточности; при более легких формах нормальная жизнеспособность сохраняется в течение длительного времени. Повышения активности сывороточных ферментов не отмечают, хотя в мышцах происходят дистрофические изменения.

Плечелопаточно-лицевая форма мышечной дистрофии. Эта достаточно легкая форма мышечной дистрофии наследуется по аутосомно-доминантному типу. Начинается она обычно в возрасте 10—20 лет и характеризуется слабостью и атрофией мышц лица и плечевого пояса. Лицо полностью амимично, больной не может закрыть глаза и произвести свист. Заболевание прогрессирует медленно и совместимо с нормальной продолжительностью жизни. Диагноз основан на клинических данных и типе наследования. Результаты биопсии мышечной ткани свидетельствуют о дистрофических изменениях в ней. Уровень креатинфосфокиназы в сыворотке может оставаться в пределах нормы или слегка повышается.

Тазовая форма мышечной дистрофии. Эта группа неоднородных нарушений характеризуется медленным прогрессированием мышечной дистрофии и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Начало заболевания относится к старшему детскому, подростковому или взрослому возрасту. Обычно поражаются мышцы тазового пояса.

Глазная форма миопатии. Дистрофические изменения происходят в основном в наружных глазных мышцах. Начинается заболевание в детском или подростковом возрасте. При нем прогрессируют птоз и ограничение движений глазных яблок. Иногда слабость распространяется на мышцы лица и шеи. Заболевание следует дифференцировать от миастении и параличей черепных нервов при опухолях ствола мозга.

Прогрессирующая офтальмоплегия, начинающаяся в детском или подростковом возрасте, связана с атипичной пигментной дегенерацией сетчатки и блокадой сердца (синдром Кернса — Сейерса). Обычно с ней связаны и прогрессирующая атаксия, отставание роста и полового созревания. Под сарколеммой мышц определяют большие скопления атипичных митохондрий. Генетическая природа этого процесса не установлена. Можно контролировать возможность внезапной смерти от нарушения сердечной проводимости с помощью кардиостимулятора.

Миотоническая дистрофия. Несмотря на то что мио-

тоническая дистрофия начинается как будто у взрослого человека, ее начало все чаще регистрируют у детей грудного и более позднего детского возраста. Она наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ее начало в детском возрасте свидетельствует о том, что миотонией страдает мать. В соответствии с этим внутриутробные факторы могут влиять на выраженность заболевания у ребенка. Уже в момент рождения у него может определяться мышечная гипотония, у него отсутствует способность сосать. Отставание физического и умственного развития обычно выявляется позднее. В раннем детском возрасте мышечные слабость и атрофия распространяются в основном на лицевые, челюстные и височные мышцы. Обычно отмечается двусторонний птоз. К диагностически значимым методам относятся перкуссия мышц, электромиография; типична для этих больных неспособность разжать сжатую в кулак кисть (см. Врожденная миотония). Слабость и атрофию мышц конечностей и тазового пояса (обычно дистальные группы) выявляют в старшем детском или подростковом возрасте. У взрослых этому заболеванию сопутствуют катаракта, облысение, атрофия яичек.

Диагноз основан на выявлении признаков миотонии, характерном распределении мышечной слабости, наследовании по доминантному типу, дистрофических изменениях мышц. В детском возрасте течение заболевания может быть неблагоприятным, часто ему сопутствует умственная отсталость. К юношескому возрасту мышечная слабость выступает на передний план. При функциональных нарушениях показано лечение новокаином и хинидином.

Путер Р. Хаттенлочер (Peter R. Huttenlocher)

Список литературы

- Byers R. K., Bergman A. B., Joseph M. C.* Steroid myopathy.— *Pediatrics*, 1962, 29, 26.
DiMauro S., Bonilla E., Zeviani M. et al. Mitochondrial myopathies.— *Ann. Neurol.*, 1985, 17, 521.
Dodge P. R., Gamstorp I., Byers R. K. et al. Myotonic dystrophy in infancy and childhood.— *Pediatrics*, 1965, 35, 3.
Dowben R. M., Vawter G. F., Brandfonbrenner A. et al. Polymyositis and other diseases resembling muscular dystrophy.— *Arch. Intern. Med.*, 1965, 115, 584.
Dubowitz V. Intellectual impairment in muscular dystrophy.— *Arch. Dis. Child.*, 1965, 40, 296.
Dubowitz V. Muscle Disorders in Childhood.— Philadelphia: WB Saunders, 1978.
Engel W. K., Foster J. B., Hughes B. P. et al. Central core disease — an investigation of a rare muscle cell abnormality.— *Brain*, 1961, 84, 167.
Favara B. E., Vawter G. F., Wagner R. et al. Familial paroxysmal rhabdomyolysis in children.— *Am. J. Med.*, 1967, 42, 196.
Frame B., Heinze E. G., Jr., Block M. A. et al. Myopathy in primary hyperparathyroidism.— *Ann. Intern. Med.*, 1968, 68, 1022.
Gonatas N. K., Shy G. M., Godfrey E. H. Nemaline myopathy. The origin of nemaline structures.— *N. Engl. J. Med.*, 1966, 274, 535.

- Harper P. S., Dyken P. R.* Early-onset dystrophia myotonica. Evidence supporting a maternal environmental factor.—*Lancet*, 1972, 1, 53.
- Illingworth R. S.* Myositis ossificans progressiva (Munchmeyer disease).—*Arch. Dis. Child.*, 1971, 46, 264.
- Jackson C. E., Strehler D. A.* Limb-girdle muscular dystrophy: Clinical manifestations and detection of preclinical disease.—*Pediatrics*, 1968, 41, 495.
- Kakulas B. A., Adams R. D.* Diseases of Muscle.—4th ed.—Philadelphia: Harper and Row, 1985.
- Layzer R. B., Lovelace R. E., Rowland L. P.* Hyperkalemic periodic paralysis.—*Arch. Neurol.*, 1967, 16, 455.
- Levitt L. P., Rose L. I., Dawson D. M.* Hypokalemic periodic paralysis with arrhythmia.—*N. Engl. J. Med.* 1972, 286, 253.
- McArdle B.* Familial periodic paralysis.—*Br. Med. Bull.*, 1956, 12, 226.
- Naijar S. S., Nachman H. S.* Kocher-Debré-Sémélaigne syndrome: Hypothyroidism with muscular «hypertrophy».—*J. Pediatr.*, 1965, 66, 901.
- Pearson C. M.* The periodic paralyses: Differential features and pathological observations in permanent myopathic weakness.—*Brain*, 1964, 87, 391.
- Ramsey I.* Thyrotoxic muscle disease.—*Postgrad. Med. J.*, 1968, 44, 385.
- Resnick J. S., Engel W. K., Griggs R. C.* et al. Acetazolamide prophylaxis in hypokalemic periodic paralysis.—*N. Engl. J. Med.*, 1968, 278, 582.
- Smith H. L., Amick L. D., Johnson W. W.* Detection of subclinical and carrier states in Duchenne muscular dystrophy.—*J. Pediatr.*, 1966, 69, 67.
- Thompson C. E.* Polymyositis in children.—*Clin. Pediatr.*, 1968, 7, 24.
- Vignos P. J., Jr., Bowling G. F., Watkins M. P.* Polymyositis. Effect of corticosteroids on final results.—*Arch. Intern. Med.*, 1964, 114, 263.
- Walton J.* Disorders of Voluntary Muscle. 4th ed.—Edinburgh: Churchill, Livingstone, 1981.
- Zellweger H., Afifi A., McCormick W. F.* et al. Severe congenital muscular dystrophy.—*Am. J. Dis. Child.*, 1967, 114, 591.
- Zundels W. S., Tyler F. H.* The muscular dystrophies.—*N. Engl. J. Med.*, 1965, 273, 537.

ВОПРОСЫ ОРТОПЕДИИ

Нарушения функций опорно-двигательного аппарата в настоящем разделе освещены с точки зрения анатомической локализации и в зависимости от частоты распространения. Аномалии, часто встречающиеся у детей, распределены по возрастам. Новообразования и воспалительные заболевания костей обсуждаются в соответствующих разделах.

СТОПЫ И ПАЛЬЦЫ

Ребенок грудного возраста

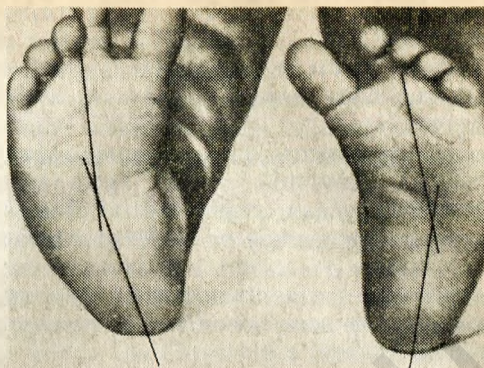
Стопа здорового новорожденного относительно длиннее и тоньше, чем у детей старшего возраста, а голеностопный и мелкие ее суставы чрезвычайно подвижны. Так, при дорсальном сгибании стопы ее поверхность соприкасается с передней поверхностью большеберцовой кости, а при подошвенном сгибании дорсальная поверхность становится параллельной большеберцовой кости и ее задняя часть вывернута внутрь или кнаружи под углом 45° .

Кажущееся неправильное положение стоп у новорожденного при полном объеме указанных движений не должно быть поводом для беспокойства. Такая позиционная конфигурация их корригируется спонтанно.

Поворот стопы пальцами внутрь. Это состояние, довольно часто встречающееся у детей грудного возраста, может быть обусловлено поворотом внутрь передней части (плюсневый варус) или всей стопы (медиальная торсия большеберцовой кости). Оба эти состояния усугубляются, если ребенок спит лицом вниз или ползает с повернутыми внутрь стопами и пальцами. Искривление, когда вся стопа повернута внутрь, уменьшается при стоянии или ходьбе. Если его угол превышает 45° у ребенка в возрасте 3 мес, 30° в возрасте 9 мес и 20° в возрасте 1 года, требуется консультация ортопеда.

Лечение обычно заключается в различных методах удержания стопы в ротированном кнаружи положении во время сна. Для этой цели скрепляют булавкой или сшивают штанины пижамы либо пришивают концы ремешка ручной часов к задней поверхности мягких пинеток. Наиболее распространен для этой цели каркас по

Рис. 22-1. Плюсневый варус: линия, проведенная через середину заднего отдела стопы, должна проходить через II палец или 2-й межпальцевый промежуток.



всей ширине таза, прикрепляющийся к пинеткам. Лечение в течение 6—12 мес обычно сопровождается эффектом. Дети в возрасте старше 1½ года часто не выдерживают на себе привязанной обуви в ночное время, и поэтому их лучше не беспокоить до 3-летнего возраста, когда вновь можно будет прибегнуть к помощи этого метода.

Поворот стопы пальцами кнаружи. При этой патологии ребенок начинает ходить несколько позже из-за неустойчивого положения. При этом кнаружи ротирована скорее вся нога, а не только стопа. Подобное искривление обычно корригируется спонтанно, но быстрее при проведении лечебной гимнастики. Бедрa ребенка охватывают выше колен, ротируют максимально внутрь и в этом положении удерживают в течение 5 с. Упражнение повторяют 5 раз при каждом пеленании. Кроме того, для предупреждения у ребенка во сне положения лягушки штанины пижамы шивают или прикалывают булавками.

Плюсневый варус (приведенная плюсна). В норме линия, проведенная по стопе через середину пятки, должна пройти через II палец (рис. 22-1). У многих новорожденных передняя часть стопы ротирована внутрь. Стойкая деформация нередко требует постоянного ношения правильно подогнанной обуви.

При возможности отведения передней части стопы за среднюю линию не более чем на 30° обычно достаточно лечебной гимнастики, проводимой родителями при каждом пеленании ребенка. Вытяжение выполняют, удерживая пятку в среднем положении I и II пальцами одной руки, одновременно перемещая стопу другой рукой в положение отведения, в течение 5 с. Эту манипуляцию повторяют 5 раз. Интенсивность упражнений должна быть умеренной. Удерживать стопу следует за головку I плюсневой кости, поскольку энергичное давление на I палец может привести к развитию hallux valgus. При ограничении движений передней части стопы требуются тщательное ортопедическое обследование и лече-

ние. После вытяжения стопы удерживают в правильном положении гипсовой повязкой, которую меняют приблизительно через каждые 7 дней. Затем ее заменяют специальной обувью с постепенно расширяющейся верхней частью, в которой ребенок и начинает ходить.

Косолапость. Термином «косолапость» объединяют ряд врожденных аномалий стопы. Чаще всего (около 95%) встречается эквинаварусная деформация. Для нее характерны: 1) конская стопа; 2) варусное положение подтаранного сустава; 3) варусное положение переднего и среднего отделов стопы. Некорригированная косолапость приводит к развитию стойкой ригидности в патологическом положении и вторичному нарушению нормального развития костей стопы.

Рано начатое лечение (в пределах первых часов после рождения) очень важно, поскольку суставы стопы в этот период обладают наибольшей подвижностью. Ей придают максимально правильное положение и фиксируют гипсовой повязкой или лейкопластырем. Коррекцию и этапное наложение гипсовой повязки повторяют через несколько дней в течение 1—2 нед, а затем каждые 1—2 нед. В прошлом коррекцию и гипсование проводили в течение всего периода лечения, а в случае неудачи прибегали к оперативному лечению. Однако редрессация, выполняемая при очень утолщенных связках, приводит к растяжению хрящевой пластинки роста костей и развитию стойких изменений. При безуспешности консервативного лечения выполняют тенолигаментокапсулотомию с выделением пяточного сухожилия, капсулы голеностопного сустава, подтаранных суставов, медиальных связок и суставных капсул. При необходимости операции следует подвергать детей в возрасте 2—3 мес. Родители должны знать о возможности оперативного лечения.

После консервативного лечения стопа у ребенка к концу 1-го года жизни выглядит относительно нормальной. Однако в ее латеральном отделе всегда сохраняется избыток мягких тканей, а икроножная мышца этой ноги тоньше. Из-за возможности рецидива в течение всего детского возраста необходимо ортопедическое лечение и наблюдение. Другие формы косолапости, например пяточный вальгус, не представляют особых трудностей; их коррекция осуществляется так же.

Вертикальная стопа (врожденная стопа, по форме напоминающая сиденье кресла-качалки). При этой патологии ладьевидная кость неправильно расположена на перешейке таранной. Голеностопный сустав придает стопе положение конской, а передний ее отдел находится в положении дорсального сгибания, за счет чего стопа принимает форму сиденья кресла-качалки. При пальпации подошвенной поверхности определяется уплотнение головки таранной кости. Ребенка с вертикальной ступней следует немедленно проконсультировать у ортопеда.

Черепицеобразные пальцы. Чаще всего II палец смещается во II дорсальном направлении, а III соприкасается с I. Несмотря на беспокойство родителей, это искривление не вызывает функциональных нарушений и спонтанно корригируется при опорной нагрузке. Коррекция с помощью лейкопластыря, проводимого под I пальцем, над II и под III пальцем, несколько успокаивает родителей.

Добавочные пальцы. Поскольку при этом часто затрудняется ношение обуви, их следует удалять. Добавочные пальцы нередко сочетаются с дополнительной плюсневой костью. Поскольку сегменты не полностью окостеневших плюсневых костей у новорожденных рентгенологически не определяются, их резекцию следует отложить до возраста 1 года, когда они становятся видимыми. При этом остается достаточно времени для заживления раны, прежде чем ребенок станет много ходить.

Синдактилия. Эта патология редко сопряжена с какими-либо трудностями и скорее имеет косметическое значение; в разделении пальцев обычно нет необходимости.

Ребенок, начинающий ходить

Стопа ребенка, начинающего ходить, несколько округлее и шире, чем у детей старшего возраста. Довольно развитая подкожная жировая клетчатка на ее медиальной поверхности создает впечатление полноты, поэтому стопа кажется плоской. У ребенка, впервые ставшего на ноги и начавшего ходить, стопа может быть вывернутой; выворот становится более выраженным, когда ребенок стоит на ногах; ротированных кнаружи. Такой вид не должен служить поводом для беспокойства. Внимание на конфигурацию стоп педиатр должен обращать после того, как ребенок будет свободно стоять и ходить.

Плоскостопие. У некоторых детей стопы при нагрузке вследствие исчезновения продольного свода кажутся плоскими. При отсутствии другой патологии, особенно в передних и задних отделах стопы, лечения не требуется. В других случаях под действием силы тяжести она уплощается, развивается вальгусное положение ее заднего отдела, или выворот, и пронация переднего отдела (рис. 22-2). Такое уплощение стопы развивается в результате слабости связочного аппарата, мышц или натяжения пяточного сухожилия. При вальгусном искривлении под углом менее 10° не требуется коррекции. При более выраженной степени плоскостопия кости стопы адаптируются к патологическому положению, конфигурация плоской стопы становится стойкой, а у подростков иногда и болезненной.

Лечение заключается в восстановлении возможно более нормальной формы стопы, обеспечивающей дальнейшее правильное ее развитие. Плоскостопие, развивающееся в результате переутомле-

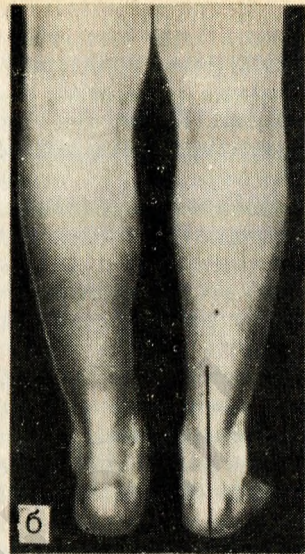
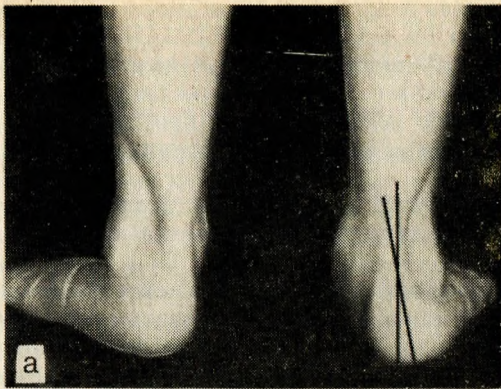


Рис. 22-2. Вальгусное (а) и нормальное (б) положение пяточной кости.

ния мышечного и последующего перерастяжения связочного аппарата, у взрослых не сопровождается изменением костей стопы. Лечение в этих случаях заключается в проведении лечебной гимнастики, направленной на укрепление мышц-супинаторов и растяжение пяточных сухожилий. Оно обычно малоэффективно, поскольку требует активных усилий со стороны ребенка. При легкой степени плоскостопия применяют супинатор, поддерживающий свод стопы (обычно толщиной 0,47—0,63 см), который вставляют в обувь, и клиновидную вкладку (толщиной 0,32 см), поднимающую внутренний край пяточного отдела. При тяжелой степени для удержания стопы в нейтральном положении в обувь для постоянного ношения вкладывают специальную пластмассовую стельку. В редких случаях производят хирургическую коррекцию. Так называемая пятка Томаса не добавляет ничего нового в лечении плоскостопия.

Искривление пальцев внутрь (голубиный палец). Различают три наиболее распространенные причины поворота стопы внутрь: медиальная ротация ее переднего отдела (плюсневый варус); ротация всей стопы внутрь при нормальном положении коленного сустава (медиальная торсия большеберцовой кости); ротация всей ноги, включая коленный сустав и стопу, медиально (медиальная торсия бедра, или антеверсия). Обследование ребенка следует проводить при его вертикальном положении и во время ходьбы в обуви и без нее, отмечая при этом положение коленных суставов по отношению к линии движения. Наиболее простая методика определения причины косолапости заключается в следующем: ребенка уклады-

Рис. 22-3. У больного, лежащего вниз лицом с ногами, согнутыми в коленных суставах под углом 90° , исследуют положение правой (П) стопы при медиальной торсии большеберцовой кости. Левая (Л) стопа находится в нормальном положении.

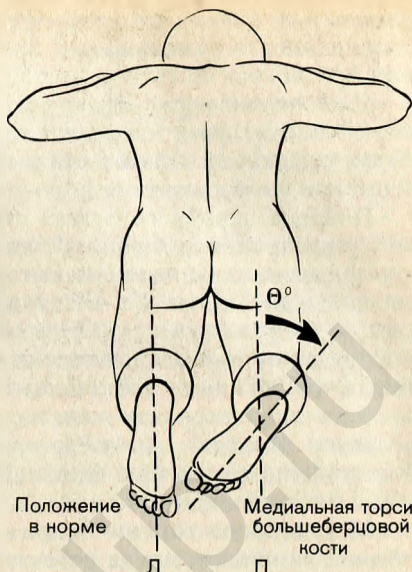
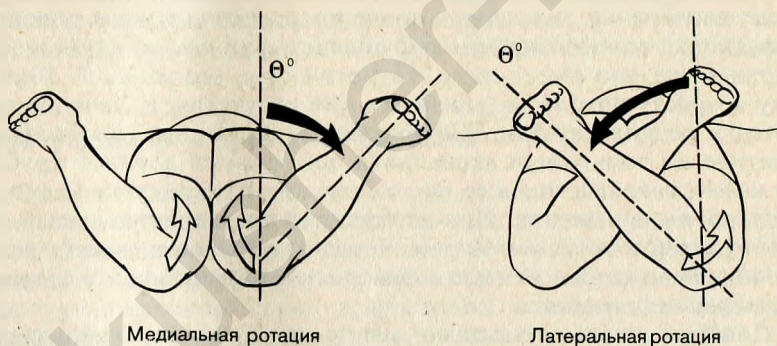


Рис. 22-4. У больного, лежащего на животе с ногами, согнутыми в коленных суставах под углом 90° , исследуют ротационные движения в тазобедренных суставах.



вают лицом вниз с ногами, согнутыми в коленных суставах под углом 90° (рис. 22-3). В этом положении удастся довольно хорошо рассмотреть стопу и диагностировать плюсневый варус. Линия, проведенная вдоль ее подошвенной поверхности, должна совпасть с линией, проведенной по бедру сверху вниз; любое отклонение стопы внутрь обусловлено медиальной торсией большеберцовой кости. Для определения степени медиальной ротации бедра при разгибании стопу следует сместить кнаружи (рис. 22-4). Обе стопы следует двигать одновременно, что позволяет сохранить нейтральное положение костей таза. Подобным же образом определения латеральной ротации бедра при разгибании стопы ротируют внутрь. Ротация бедра в каждом направлении со-

ставляет в норме 45° ; его чрезмерная медиальная ротация при одновременном уменьшении латеральной называется медиальной торсией бедра.

Плюсневый варус. Не поддающийся коррекции до нормы плюсневый варус, угол которого превышает 10° , затрудняет подбор обуви и требует консультации ортопеда. В остальных случаях в этом нет необходимости.

Поворот переднего отдела стопы внутрь в результате медиальной торсии большеберцовой кости имеет больше косметическое, чем функциональное, значение. Подобная косолапость при торсии, составляющей даже $20\text{--}30^\circ$ у детей старшего возраста и подростков, не сопровождается нарушением функции, которая может даже усилиться во время физических упражнений. Некоторые дети спотыкаются о свои собственные стопы, но этот недостаток к $4\text{--}5$ -летнему возрасту исчезает даже при отсутствии изменений ротации. Иногда у детей старшего возраста медиальная торсия большеберцовой кости более 20° сопровождается функциональными нарушениями.

Медиальную торсию бедра (увеличенная антеверсия) родители обычно замечают, когда ребенок достигает возраста старше 2 лет. Они часто сообщают о том, что ребенок спотыкается о свои собственные стопы, но этот дефект обычно спонтанно исчезает в возрасте после $4\text{--}5$ лет. Лишь в очень редких случаях подобное искривление сопровождается нарушением функции конечностей; в основном же оно имеет лишь косметическое значение. К 10 -летнему возрасту патология у ребенка уже отсутствует. Лечение требуется в редких случаях. Хирургическая коррекция, необходимая практически только при аксиальной деформации длинной трубчатой кости, заключается в ее реконструкции и последующей фиксации в новом положении. При необходимости операцию выполняют даже у детей в возрасте 10 лет. Чем дальше откладывается решение об операции, тем меньше вероятность получить на это согласие родителей или ребенка.

Поворот стопы пальцами кнаружи. У детей, начинающих ходить, стопы часто ротированы кнаружи. Это положение почти всегда корригируется самостоятельно и заслуживает внимания, если сохраняется у ребенка в возрасте старше $1\text{--}1\frac{1}{2}$ года и сочетается с латеральной ротацией бедер.

Хождение на цыпочках. Хождение ребенка на цыпочках можно объяснить по крайней мере одной из трех наиболее распространенных причин. Одна из них состоит в привычке, которую родители могут устранить, подбадривая ребенка ходить, ступая с пятки на носок, или занимая его увлекательными упражнениями или играми, при которых требуется ходить на пятках. Второй причиной может быть **церебральный паралич** с умеренной спастичностью. Патогномичным признаком его легкой степени служит хождение на пальцах при ограниченном отведении бедер. Третья причина

заключается во врожденном уплотнении связочного аппарата пяточных костей. Дорсальная флексия стопы в норме при разогнутом коленном суставе составляет до 20° от прямого угла. При ее ограничении эффективны упражнения, направленные на растяжение связочного аппарата и выполняемые с помощью родителей. При отсутствии в течение 6 нед эффекта пробной иммобилизации с помощью гипсовой повязки показано хирургическое удлинение сухожилия.

Обувь. У здоровых маленьких детей обувь выполняет две функции: предотвращает повреждение стоп острыми предметами, находящимися на земле или полу, и сохраняет тепло. Она не требуется для обучения ходьбе. Ортопедическая обувь для здорового ребенка бесполезна, а будучи слишком жесткой, даже потенциально вредна. Обычно обувь для самых маленьких и начинающих ходить детей должна быть мягкой, чтобы ребенок мог чувствовать неровности почвы. Она не должна иметь каблуков, которые могли бы цепляться за предметы. Для сохранения нормального положения стопы высокая обувь необязательна, но ее труднее сбросить. Дети без патологии стоп могут носить и тапочки. Новая обувь должна быть достаточно длинной, чтобы не мешать росту стопы (расстояние от конца I пальца до конца туфельки измеряют в положении ребенка стоя). На участке расположения головок плюсневых костей обувь должна быть достаточно широкой, т. е. чтобы в положении ребенка стоя ее ткань можно было вдавить между пальцами его ноги.

Дети старшего возраста и подростки

Боли в стопе. Дети или подростки, особенно тучные или быстрорастущие, нередко жалуются на боли в стопах, в частности после интенсивной физической нагрузки. В этом случае ребенка следует проконсультировать у ортопеда. При болях, обусловленных пронацией стоп, эффективны лечебная физкультура и применение мягких стелек. В некоторых случаях рефлекторно-спастического плоскостопия, осложненного болевым синдромом, выполняют реконструктивные операции на сухожилиях и костях.

Боль нередко сопровождает сращение костей плюсны. Сращения, состоящие из хрящевой или фиброзной ткани, рентгенологически диагностировать у детей в возрасте до 10 лет довольно трудно, но нарушение движений в суставах служит причиной болей в подтаранном суставе с развитием спазма малоберцовых мышц. Такие сращения у детей в возрасте до 11—12 лет устраняют хирургическим путем. У детей старшего возраста с целью уменьшения болей обычно производят тройной артродез.

Причиной болей может быть рассекающий остеохондрит таранной кости неизвестной этиологии. На небольшом

ее участке непосредственно под хрящом образуется зона ишемии. Иногда в сустав попадает отшнуrowавшийся костный фрагмент, что требует оперативного вмешательства с целью его удаления. В других случаях причиной болевых ощущений у подростков могут быть юношеский ревматоидный артрит, иногда поражающий один сустав стопы, инфекция, болезнь Келера — ишемический некроз ладьевидной кости и костей предплюсны, болезнь Фрейберга — ишемический некроз головок костей плюсны, обычно II плюсневой кости, переломы от сдавления плюсневых костей.

Полая стопа. В противоположность плоскостопию, на которое внимание педиатров в большинстве случаев обращают родители, высокий свод стопы, редко обращающий на себя внимание, имеет более важное значение, поскольку требует немедленного обследования для выявления неврологических симптомов, например дизрафии или болезни Шарко — Мари — Тута.

Деформация пальцев у подростков. Hallux valgus у подростков обычно имеет наследственный характер. У девочек он встречается чаще, чем у мальчиков. Сразу после развития деформации силы, создаваемые растущими костями, еще больше усугубляют положение. Такие консервативные методы лечения, как прокладки между I и II пальцами и более просторная обувь, у подростков обычно оказываются неэффективными; в большинстве случаев требуется хирургическая коррекция. Эта патология обычно бывает обусловлена неправильным развитием костей, например, при псевдо- или псевдопсевдогипопаратирозе.

Черепицеобразный, или подлежащий, V палец. Подобная аномалия довольно распространена. Находящийся под IV пальцем V палец не нарушает функции ноги, но боли, появляющиеся при ношении обуви, служат показанием к хирургическому лечению. Хирургическую коррекцию производят и при черепицеобразном V пальце с резким уплотнением суставной капсулы и сухожилий разгибателей, затрудняющим подбор обуви.

Макродактилия (увеличение одного пальца). Эта патология часто сочетается с аномалией сосудов или нейтрофиброматозом. При чрезмерной длине пальца в соответствующем возрасте его укорачивают путем резекции эпифиза основной фаланги, сложнее произвести коррекцию диаметра пальца. При возникновении затруднений с подбором и ношением обуви ампутируют часть пальца или весь палец.

ТАЗобедренный сустав

Врожденная дисплазия тазобедренного сустава. В основе заболевания лежит патологическое развитие одного составляющего тазобедренного сустава или всех его составляющих: вертлужной впадины, головки бедренной кости, окружающей капсулы и

мягких тканей. При вывихе головка бедренной кости вправляется, а может и не вправляться в вертлужную впадину. В других случаях тазобедренный сустав настолько слабо развит, что головка свободно выходит из вертлужной впадины и спонтанно вправляется. При подвывихе и достаточно слабой суставной капсуле вправление частично смещенной головки бедренной кости в пределах вертлужной впадины становится невозможным. Положение головки при дисплазии впадины не нарушается, а достаточно плотная суставная капсула исключает подвывих, но угол наклона вертлужной впадины может быть настолько обращен в латеральную сторону, что может наступить вывих у ребенка старшего возраста.

Этиологию врожденной дисплазии тазобедренного сустава определяют разнообразные факторы, в том числе генетические. У девочек она встречается значительно чаще, чем у мальчиков. Вывих нередко сочетается с такими аномалиями, как колапсость и артрогрипоз, или с тазовым предлежанием плода, когда важную роль может играть положение матки или травма родовых путей. Патологическая слабость окружающей капсулы и связок может быть результатом гормональных нарушений у матери.

Диагноз. Каждого новорожденного необходимо обследовать на предмет выявления патологии тазобедренного сустава и в течение 1 года проводить повторные регулярные осмотры. У лежащего на спине ребенка врач осматривает контуры ног. Асимметрия кожных складок на бедрах может быть и у здоровых детей грудного возраста, но дополнительные складки на медиальной поверхности одного из бедер указывают на проксимальное смещение бедренной кости. У здорового ребенка при выпрямленных ногах промежность обычно не видна. В противном случае следует заподозрить двусторонний вывих бедра, который, вероятно, не замечают при сравнении обоих бедер.

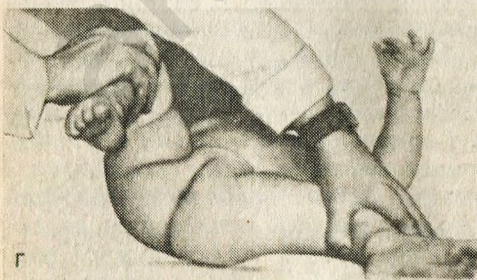
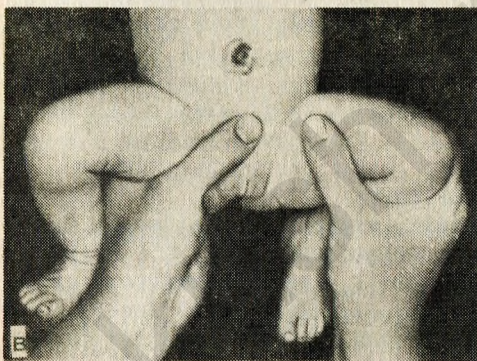
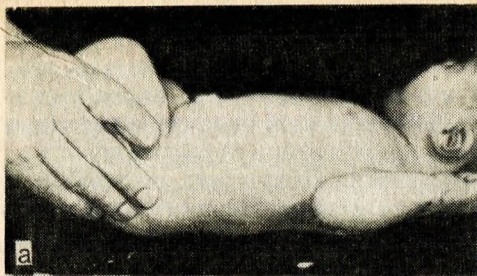
У ребенка лежащего на спине, максимально разводят бедра приведенных ног. Оба бедра разводят почти на 90° . Абдукция менее $60-70^\circ$ указывает на патологию. Ранним признаком врожденного вывиха служит симптом вправления и вывихивания. При попытке привести согнутую ногу врач ощущает, как головка со звуком выскальзывает из вертлужной впадины и выстоит над ее задним краем. Состояние тазобедренного сустава определяют следующим образом (рис. 22-5): ладонью одной руки врач удерживает голени и бедра ребенка таким образом, чтобы любое ощущение щелчка в коленном суставе нельзя было спутать с таковым в тазобедренном. Средний палец врач помещает над большим вертелом, большой палец — медиально и ниже среднего. Бедра удерживают в положении умеренного отведения. Затем, надавливая большим пальцем латерально, а указательным пальцем поворачивая коленный сустав медиально, головку бедра выводят из вертлужной впадины (тест Барлоу). При выходе головки бедренной кости из вертлужной впадины и расположении ее над задним краем впадины для

Рис. 22-5. Новорожденный лежит на спине с ногами, согнутыми в тазобедренных и коленных суставах.

Врач располагает средние пальцы своих рук над большим вертелом с каждой стороны (а); I пальцы обеих рук врача расположены на внутренней поверхности бедер напротив малого вертела (б); в сомнительных случаях тазовую область ребенка можно удерживать между I пальцем, помещенным над лобком, и пальцами, располагающимися над крестцом, одной руки, другой рукой исследуя бедро (в); ограничение отведения — ранний признак рожденного вывиха бедра; в данном случае ограничено отведение правой ноги (г).

репозиции головки манипуляции выполняют в обратном порядке, надавливая указательным пальцем на большой вертел и раскачивающими движениями отводя колено латерально (прием Ортолани).

При смещении головки бедренной кости латерально без выскользывания из суставной сумки говорят о подвывихе. Ее вывих и самостоятельное вправление классифицируют как неустойчивое вправление / вывих. Фиксация головки при этом настолько слабая, что сразу после вправления вновь наступает ее вывих. У некоторых новорожденных он не вправляется, за исключением артрогрипоза. Однако уже в первые недели после рождения неустойчивое бедро фиксируется в



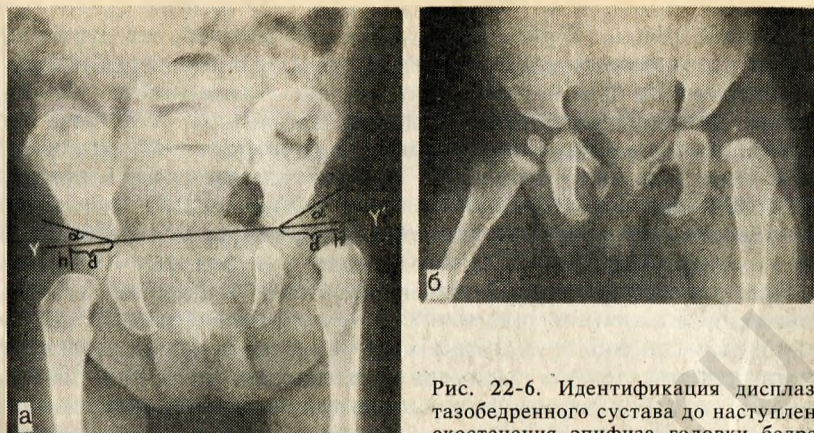


Рис. 22-6. Идентификация дисплазии тазобедренного сустава до наступления окостенения эпифиза головки бедренной кости методом Хильгенрайнера (а).

Угол α' больше угла α , что указывает на большую скошенность крыши вертлужной впадины; расстояние $d \parallel d'$ свидетельствует о латеральном смещении левого бедра; расстояние h больше h' позволяет судить о смещении бедра вверх (уменьшение длины перпендикуляра). Эти соотношения определяют дисплазию левого тазобедренного сустава.

Врожденный вывих левого бедра (б). Костная крыша левой вертлужной впадины довольно косая, а ее латеральная часть служит началом ложной вертлужной впадины. Левая бедренная кость смещена латерально и вверх, ядро окостенения ее головки меньше ядра головки правой кости.

вывихнутом положении. В результате укорочения приводящих мышц бедра и сухожилий ограничение отведения ног, согнутых под прямым углом в тазобедренных и коленных суставах, становится более заметным. Вероятно, поэтому головку бедренной кости в данном случае вправить с помощью приема Ортолани не удастся.

При отведении бедра врач может почувствовать звонкий щелчок, который заметно отличается от щелчка при вывихе головки бедренной кости с расположением ее позади и книзу от вертлужной впадины или при возвращении в прежнее положение. Причина этого щелчка остается неизвестной. Он обычно исчезает в первые недели жизни и сам по себе не имеет никакого значения.

Интерпретация рентгенограмм тазобедренных суставов новорожденных представляет порой значительные трудности из-за большого количества хрящевой ткани и отсутствия ядер окостенения головок бедренных костей. В переднезадней проекции головка смещена латерально и вверх от пустой вертлужной впадины, для определения которой предложены линии, облегчающие ориентирование в рентгенологической картине (рис. 22-6). Диагноз врожденного вывиха бедра в первые несколько дней жизни ребенка можно поставить на основании данных рентгенограмм тазобедренных суставов в переднезадней проекции при отведении на 45° и ротации бедер внутрь (прием ван-Розена).

Лечение. Тактика лечения дисплазии тазобедренных суставов

зависит от возраста ребенка к моменту постановки диагноза и срока заболевания. При подвывихе (т. е. при слабости суставной капсулы и неизмененных головке и вертлужной впадине) ноги новорожденного фиксируют в положении отведения до тех пор, пока не наступит уплотнение капсулы, примерно в течение 6 нед. С этой целью используют ригидные приспособления типа шины ван-Розена или обеспечивающих некоторую подвижность ног (подушка Фрейка или стремена Павлика). Использование многослойных пеленок нежелательно, поскольку, намокнув, они не обеспечивают достаточной иммобилизации бедра в положении отведения.

При нестабильном положении головки бедренной кости с вправлением/вывихом предпочтительны более надежные формы фиксации, особенно те, которые мать не снимает при каждом пеленании новорожденного (стремена Павлика или шина ван-Розена). При чрезвычайно неустойчивом положении головки прибегают к помощи более прочной фиксации гипсовой колосовидной повязкой в течение нескольких месяцев с последующим наложением шины.

У детей в возрасте старше 2—3 мес с двусторонним невправляющимся вывихом необходимо предварительное вытяжение для растяжения мышц бедра, а в некоторых случаях рассечение сухожилий приводящих мышц. Из-за опасности повреждения сосудов и развития ишемического некроза головки бедренной кости энергичное вправление вывиха без предварительного вытяжения ни в коем случае производить не следует. Достаточное растяжение мягких тканей позволяет сравнительно легко вправить головку бедренной кости в вертлужную впадину. После вправления (предпочтительнее под наркозом) бедра фиксируют в положении отведения примерно до 45—60° с помощью гипсовой колосовидной повязки. С учетом роста ребенка повязку меняют приблизительно каждые 6 нед; продолжительность периода фиксации соответствует возрасту ребенка во время установления диагноза, но не более 6 мес. После этого в некоторых случаях бедра в положении отведения фиксируют шиной до окончательного формирования вертлужной впадины. В редких случаях при отсутствии эффекта от консервативного лечения, в том числе вытяжения и рассечения сухожилий приводящих мышц бедра, производят открытое вправление вывиха.

Оптимальным методом лечения при врожденном вывихе бедра, диагностированным у ребенка в возрасте старше 18 мес, служит открытое вправление с одновременной остеотомией подвздошной кости для остеопластической реконструкции крыши над головкой бедренной кости (остеотомия Солтера).

При дисплазии вертлужная впадина нередко развивается неправильно, в результате чего она больше обычного обращена латерально; более выраженное недоразвитие сопровождается вывихом бедра. Диагноз дисплазии основан на данных рентгенографии, выполняемой по поводу ограниченного отведения бедра: увеличение угла наклона вертлужной впадины и отсутствие вогну-

того контура образующих ее костей. У самых маленьких детей лечение заключается в фиксации бедра любым уже описанным способом в положении отведения обычно в течение 3—6 мес. У детей в возрасте старше 18 мес для более полного охвата головки бедренной кости и профилактики вывиха показано оперативное лечение.

При врожденном *coxa vara* ось шейки бедренной кости с осью диафиза составляет угол меньше 135° . Этиология этого состояния, обычно не определяемого до 2—3-летнего возраста, неизвестна. По клинической картине оно может напоминать врожденный вывих головки бедренной кости, поскольку ее диафиз располагается проксимальнее, чем на здоровой ноге. С другой стороны, подвижность бедра практически не ограничена, разболтанность головки бедренной кости в вертлужной впадине отсутствует. При отсутствии коррекции варусная деформация обычно прогрессирует. Лечение заключается в остеотомии проксимального отдела бедренной кости с целью увеличения угла между ее шейкой и осью диафиза.

Боли в тазобедренном суставе

Причины болей этой локализации у детей и их оценка с возрастом значительно различаются.

Ребенок грудного возраста

Наиболее вероятной причиной болей в тазобедренном суставе у детей грудного возраста служит бактериальная инфекция. Инфицирование сустава происходит либо в результате прямого гематогенного распространения микроорганизмов, либо вторично в результате перехода воспалительного процесса при остеомиелите шейки бедренной кости на сустав. Максимальный объем жидкости в суставе скапливается в положении сгибания бедра под углом около 20° , его отведения и латеральной ротации (см. рис. 22-7). Любая попытка изменить такое положение вызывает боль.

При рентгенографии тазобедренного сустава нередко обнаруживают латеральное смещение головки бедренной кости и жировой ткани, прилегающей к капсуле сустава, вследствие скопления жидкости. Аспирация жидкости из сустава подтверждает диагноз и позволяет произвести бактериологическое исследование. Для аспирации густого гноя используют иглу № 18. Эта манипуляция требует значительного опыта. Ее желательно выполнять под наркозом и рентгенологическим контролем.

При септическом воспалении лечение следует начать немедленно. Полость сустава широко вскрывают, гной эвакуируют, обильно промывают и затем наглухо закрывают, оставляя дренажи. Антибиотики подбирают сразу с учетом наиболее часто встречающейся инфекции, к которой относятся *H. influenzae* и сальмонеллы, а также золотистый стафилококк.

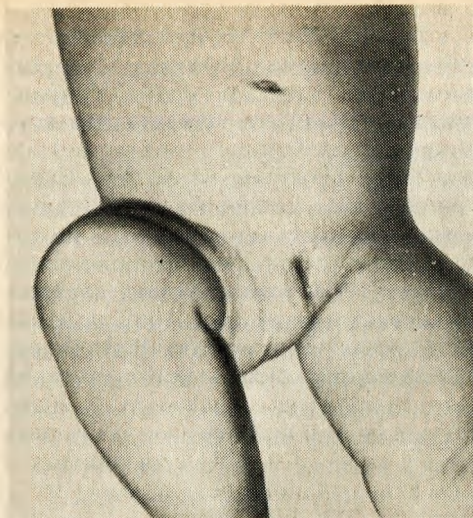


Рис. 22-7. Ребенок грудного возраста с бактериальной инфекцией (бедро согнуто, отведено и ротировано кнаружи).

Прогноз неблагоприятен. Деструкция хряща нередко осложняется тромбозом сосудов, питающих головку бедренной кости, с последующим ишемическим некрозом, приводя к стойкой глубокой инвалидизации.

Ребенок,
начинающий ходить

Для детей, начинающих ходить, справедливо все сказанное, поскольку у них, как и у детей грудного возраста, наиболее частой причиной болей в тазобедренном суставе служит инфекция.

В возрасте 18 мес у них нередко выявляют транзиторный синовит (токсический синовит). Этиология его неизвестна, проявляется он и клиническими признаками незначительного воспаления в тазобедренном суставе. Заболевание развивается через несколько дней, иногда через 2 нед, после перенесенной вирусной инфекции верхних дыхательных путей. Оно может маскировать признаки бактериальной инфекции. Иногда боли бывают интенсивными, что вызывает необходимость госпитализации ребенка для вытяжения бедра в положении сгибания. СОЭ нередко ускорена; однако уровень α_2 -глобулина в крови редко превышает 10 мг/л.

К другим причинам болей в тазобедренном суставе относятся юношеский ревматоидный артрит и лейкоз, при которых первым признаком в 5% случаев служит односторонняя боль.

Дети в возрасте 2—10 лет

У детей в возрасте старше 4 лет инфицирование суставов происходит значительно реже, но при несвоевременной его диагностике происходит тяжелое повреждение их. К наиболее частым причинам болей в тазобедренных суставах относятся транзиторный синовит и болезнь Пертеса (Легга — Калве — Пертеса), но в первую очередь следует исключить воспалительные процессы в суставе.

Болезнь Пертеса (ишемический некроз головки бедренной

кости). Заболевание чаще развивается в возрасте 5—9 лет, но встречается и в возрасте 2—11 лет, преимущественно у мальчиков.

Вначале появляется незначительная болезненность в тазобедренном суставе, клиническая картина сходна с таковой при транзитном синовите; при рентгенографии сустава можно обнаружить выпячивание суставной капсулы, но чаще патологических изменений не находят. Если отсутствует нагрузка на ногу, метафиз выглядит более светлым по сравнению с центром эпифиза. При радиоизотопном сканировании (в переднезаднем и боковом положениях — положение лягушки) возможно уменьшение накопления изотопов в головке кости (рис. 22-8). Впоследствии в процессе репарации головка бедра реваскуляризуется. Как только вновь образующаяся кость покрывает некротизированную костную перекладину, начинается процесс резорбции мертвевших участков костной ткани. В этот период на рентгенограмме в участках вновь образовавшейся кости обнаруживают повышенную плотность головки бедренной кости. На ее рентгенограмме в переднебоковой проекции можно увидеть линию подсуставного перелома с постепенной дисторсией головки (рис. 22-9). Процесс выздоровления затягивается до 2—3 лет и более. Пока происходят репаративные процессы, выраженная дисторсия головки и шейки приводит к деформации сустава.

Цель лечения состоит в сохранении нормальной сферической формы головки бедренной кости. Основное внимание в прошлом уделяли предоставлению конечности и суставу положения относительного покоя — постельный режим (в течение нескольких лет) либо применению различных ортопедических приспособлений, исключающих опору на больную ногу. Эффект был получен у многих детей, но их процент с деформированной головкой кости оставался довольно высоким. При современных методах лечения ребенок продолжает пользоваться ногой, но бедру придают положение отведения, с тем чтобы головка достаточно хорошо удерживалась в вертлужной впадине. Это позволяет уменьшить повышенную нагрузку центральных участков и деформацию головки. Нагрузка на ногу в положении отведения достигается с помощью шин Петри (длинные рычаги шин удерживают ногу в положении отведения и медиальной ротации с помощью задвижки между двумя шинами) или ремней, удерживающих ногу в том же положении. Оперативное лечение, направленное на удержание головки бедренной кости в положении отведения по отношению к вертлужной впадине, заключается либо в варусной остеотомии проксимального отдела кости, либо в остеотомии Солтера, позволяющих ориентировать вертлужную впадину антелатерально с целью прикрыть головку кости.

Туберкулез тазобедренного сустава. Тазобедренный сустав относится к наиболее частому месту локализации туберкулезного процесса. Вначале в него может вовлекаться только синовиальная

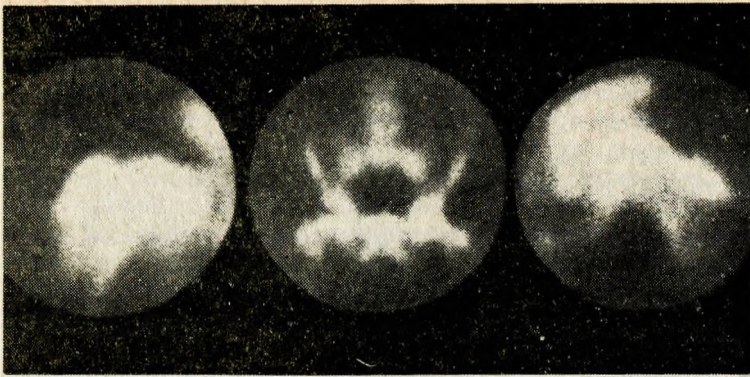


Рис. 22-8. Радиоизотопное сканирование костей таза и тазобедренных суставов в области головки правой бедренной кости позволяет выявить уменьшение накопления изотопа при болезни Пертеса. Более четко это можно видеть на правой сканограмме, нежели на левой (норма).

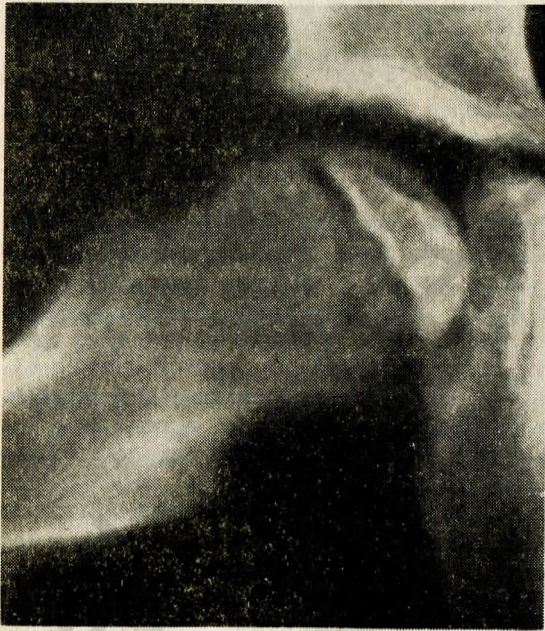


Рис. 22-9. Рентгенограмма правого тазобедренного сустава в боковой проекции при болезни Пертеса. Можно видеть неравномерно расширенную эпифизарную линию; головка бедра уплощена, в передней части ядра окостенения отмечается участок просветления; вторичное ядро окостенения по сравнению с шейкой бедра рентгеноконтрастно.

оболочка, но чаще всего эпифиз бедра или апофиз большого вертела с последующим распространением на сустав.

Вначале ребенок начинает иногда слегка прихрамывать сразу после того, как он встанет с постели или после физической нагрузки. Иногда в течение нескольких дней или недель он не прихрамывает. В этот период появляется боль. Она может появиться позднее и иррадирует обычно в область коленного сустава или по

медиальной поверхности бедра. Вначале ребенок держит бедро согнутым, отведенным и повернутым кнаружи (кажущееся удлинением), а по мере увеличения деструкции сустава оно сгибается еще более, но уже принимает положение ротации внутрь (кажущееся укорочением). Припухлость тазобедренного сустава увеличивается, а при образовании абсцесса гной распространяется по передненаружной поверхности бедра или в других направлениях. Резорбция головки и шейки бедренной кости может происходить без признаков нагноения.

Туберкулез тазобедренного сустава необходимо дифференцировать от болезни Пертеса. В первом случае изменения на рентгенограмме органичиваются лишь эпифизом головки бедренной кости, а ее метафиз и центральная часть остаются относительно плотными, непрозрачными. При болезни Пертеса в процесс вовлекается и вертлужная впадина. Дифференциальный диагноз этих сходных на ранних стадиях заболеваний проводят на основании клинического течения и результатов туберкулиновой пробы. Скрытое начало туберкулезного процесса в тазобедренном суставе отличает его от ревматической лихорадки и острых артритов.

Больных туберкулезом тазобедренного сустава в течение 18 мес лечат изониазидом и этамбутолом. Внутрисуставное введение препаратов не показано. Кроме постельного режима, дополнительная иммобилизация не требуется.

Подростки

Воспалительные процессы в тазобедренном суставе у подростков встречаются редко. Наиболее частой причиной болей в этой области у них бывает эпифизолиз головки бедренной кости и травматический отрыв мышц.

При эпифизолизе эпифиз медленно смещается медиально и кзади от метафиза. Заболевание часто развивается у тучных мальчиков и бывает двусторонним. Смещение происходит постепенно или внезапно. Клиническая картина в первом случае сходна с таковой при синовитах; постановка точного диагноза задерживается в связи с частой иррадиацией болей до медиальной поверхности коленного сустава. Отведение и ротация бедра внутрь ограничены. Острый эпифизолиз обычно сопровождается травмой и проявляется болью, ограничением движений и невозможностью ходить.

Лечение заключается в профилактике дальнейшего смещения головки бедренной кости. С этой целью вдоль ее шейки через эпифизарный хрящ производят остеосинтез нарезным штифтом или винтом. Изредка при выраженном смещении появляется заметное ограничение медиальной ротации и сгибания. В этих случаях для восстановления движений конечности наряду с фиксацией эпифиза производят остеотомию верхнего отдела бедренной кости. Опера-

ции, несмотря на положительные результаты, связаны с большим риском развития ишемического некроза эпифиза.

Отрыв мышц у подростков происходит во время чрезмерной физической нагрузки в месте их прикрепления к кости. Портняжная мышца отрывается от передневерхней ости подвздошной кости, прямая мышца бедра — от передненижней ости, подвздошно-поясничная мышца — от малого вертела, сухожилия задней поверхности бедра — от бугристости седалищной кости. При отсутствии обызвествления апофиза рентгенологический диагноз довольно затруднен. Точный диагноз основан на знании этой патологии и тщательном разборе участия каждой из этих четырех мышц в физическом действии. Перерастяжение прямой мышцы бедра может произойти при пассивном сгибании коленного сустава в сочетании с разгибанием бедра, поясничной мышцы — при медиальной ротации бедра и фиксированных под углом 90° тазобедренном и коленном суставах, мышц задней поверхности бедра — при сгибании в тазобедренном суставе и разогнутом коленном суставе, портняжной — при закидывании ступни одной ноги на колено другой с последующим противодействием усилиям больной согнуть бедро больной ноги.

КОЛЕННЫЙ СУСТАВ

Заболевания коленного сустава сравнительно редко встречаются у детей ясельного и дошкольного возрастов в отличие от детей препубертатного возраста и подростков, у которых коленный сустав часто подвержен различным патологическим воздействиям. В него может иррадиировать боль из тазобедренного сустава, поэтому обследование последнего должно быть частью обследования коленного сустава. Коленный сустав часто вовлекается в процесс при моноуставном юношеском ревматоидном артрите, поэтому в случае предшествующей травмы нередки диагностические ошибки.

Кисты подколенной ямки. Характерно, что эти образования локализуются сзади у места прикрепления медиальной головки икроножной или полусухожильной мышцы. Истинные кисты Бейкера (задняя грыжа коленного сустава) у детей встречаются редко, и термин «киста Бейкера» обычно используют по отношению к кистам подколенной ямки. Поводом для их удаления служат боль, ограничение движений, косметический дефект, увеличение размера опухоли или беспокойство родителей. Они могут рецидивировать.

Дисковидный мениск. Эта врожденная патология полулунного хряща коленного сустава почти всегда локализуется на его латеральной стороне. Мениск приобретает вместо полулунной дисковидную форму и кистозный характер. При этом появляется характерный хлопающий звук, и родители обнаруживают небольшое

образование на латеральной поверхности коленного сустава. Заболевание часто бывает двусторонним. Лечение заключается в иссечении мениска с целью профилактики развития более позднего дегенеративного артрита.

Болезнь Осгуда — Шлаттера. В процесс вовлекается передний бугорок большеберцовой кости. Чрезмерная тракция четырехглавой мышцы бедра, прикрепляющейся к недостаточно развитому апофизу, вызывает боль и набухание в этой области. Передний бугорок большеберцовой кости увеличивается в размере и становится болезненным при надавливании. Любое движение, связанное с напряжением четырехглавой мышцы, вызывает болезненность.

Лечение заключается в устранении нагрузки на бугорок. Часто достаточно ограничить энергичные движения, особенно связанные с выраженным сгибанием ноги в коленном суставе, в течение 4—8 нед. При отсутствии эффекта прибегают к иммобилизации гипсовой повязкой; положение осложняется при двустороннем процессе. Эффективно скрепление апофиза с метафизом оперативным путем, но и в этом случае неприятные боли остаются еще в течение нескольких лет. Родители часто беспокоятся из-за увеличения переднего бугорка. Иногда у подростков с целью достижения эффекта иссекают апофиз без нарушения места прикрепления связки надколенника.

Остеохондрит рассекающий (болезнь Кенига). Заболевание неясной этиологии, в основе которого лежит отсутствие васкуляризации ограниченного участка суставной поверхности кости. Характерно, что процесс развивается чаще на латеральной поверхности медиального мыщелка бедра, но может возникнуть на любом участке его дистального отдела. Лечение обычно симптоматическое. В некоторых случаях достаточно иммобилизации шиной в течение 6 нед, хотя рентгенологически дефект может определяться в течение нескольких лет. Иногда в полость коленного сустава выпадает костно-хрящевой фрагмент. Его либо удаляют хирургическим путем, либо производят репозицию с прикреплением к кости штифтом или шурупом. Прогноз у больных в возрасте до 17 лет благоприятный, а в более старшем возрасте становится менее благоприятным.

Вывих надколенника. Надколенник чаще смещается кнаружи из-за слабости связочного аппарата (что наблюдают у детей при синдроме Дауна) или смещения поднадколенниковой связки кнаружи. При рецидивирующих вывихах показана хирургическая фиксация надколенника. Иногда у детей вывих быстро самопроизвольно вправляется еще до осмотра врачом. В таких случаях коленный сустав осматривают при разогнутой ноге, а надколенник насколько возможно смещают латерально. В ответ на это четырехглавая мышца бедра непроизвольно сокращается, тогда как в норме этого не происходит.

Хондромалиция надколенника. Эта паталогия проявляется

болью в коленном суставе как при активных движениях ноги со сгибанием в нем, так и при ходьбе по ступенькам вверх или вниз. Возможно ощущение неустойчивости или неровности дороги. Причина неизвестна, но большое значение имеет нарушение механики скольжения надколенника по бедренной кости. Заболевание чаще встречается у девочек-подростков. У детей с хондромалацией в отличие от взрослых выпота в коленном суставе, как правило, не бывает. Постукивание по надколеннику или нажатие на него при разогнутой в коленном суставе ноге резко болезненно. Болезненность усиливается, если больной активно напрягает четырехглавую мышцу бедра. Часто появляется болезненность вдоль медиального края суставной поверхности надколенника.

При легкой степени необходимо убедиться, что у ребенка отсутствует юношеский ревматоидный артрит или новообразование кости. Следующий этап — назначение лечебной гимнастики, направленной на укрепление медиальной порции четырехглавой мышцы бедра и перестройку движений надколенника вдоль бедренной кости; нередко используется ацетилсалициловая кислота. Лечебную гимнастику проводят при разогнутой в коленном суставе ноге. Иногда производят реконструктивную операцию на надколеннике или иссекают разряженный участок хряща с трепанацией подлежащего коркового слоя кости для обеспечения прорастания фиброзно-хрящевой ткани.

ГОЛЕНЬ

Искривление большеберцовой кости. Передние и переднебоковые искривления голени, как, например, при нейрофиброматозе, часто служат предвестником несрастающихся переломов (псевдоартроз), иногда требующих ампутации ноги. В связи с этим большое значение имеет раннее выполнение восстановительных операций, еще до развития перелома большеберцовой кости. Ее искривление кзади не сопровождается такими последствиями, и возможна спонтанная нормализация формы ноги.

Саблевидные ноги. У детей грудного возраста ноги вообще несколько искривлены. К возрасту 12—18 мес они выпрямляются с последующей небольшой тенденцией к положению коленного сустава внутрь; к возрасту 6—7 лет ноги постепенно приобретают обычную конфигурацию (рис. 22-10). При различной степени отклонения от обычно наблюдающегося вальгусного искривления костей голени, представленного на графике, необходимо рентгенологическое обследование, по возможности в положении ребенка стоя. При отсутствии рахита алиментарного или почечного рентгенограмму используют для последующей оценки динамики процесса.

Болезнь Бланта (*tibia vara*). Этиология болезни неизвестна, заключается она в нарушении роста медиальной части проксималь-

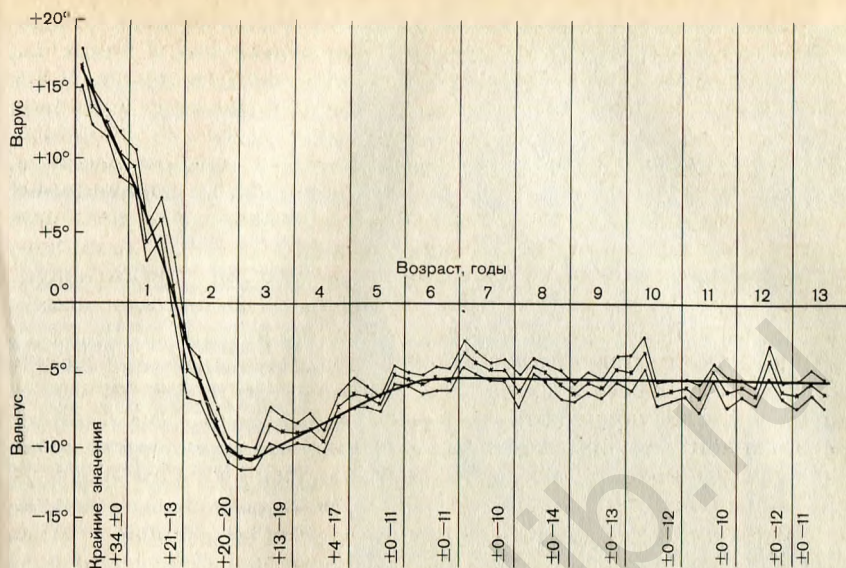


Рис. 22-10. Изменения тибιοфemorального угла в процессе роста кости. (Salening P., Vankka E. J. Bone Joint. Surg., 1975, 57A, 259.)

ного эпифиза большеберцовой кости. Рентгенологически определяется неровность контура медиальной поверхности метафиза на границе с эпифизом со смещением центров окостенения ростковой зоны хряща (рис. 22-11). Процесс начинается с резкого углообразного искривления метафиза. Лечение заключается в проведении остеотомий (часто многократных) проксимальных отделов большеберцовой и малоберцовой костей.

Искривление коленного сустава внутрь (genu valgum). Степень деформации определяют по расстоянию между медиальными лодыжками при соприкасающихся медиальных поверхностях дистальных отделов бедер. При прогрессирующем искривлении у ребенка в возрасте старше 6 лет следует выяснить причину и решить вопрос о необходимости хирургической коррекции. В настоящее время не получено данных, подтверждающих эффективность применения клиновидных стелек и предупреждение пронации стопы.

«Боли роста». На боли в голенях, особенно в ночное время, часто жалуются дети в возрасте 3—6 лет. Этиология их остается неизвестной, но существуют предположения о возможности отека мышц в пределах фасциальных футляров бедренных мышц в результате интенсивной физической нагрузки в течение дня. Лечение обычно заключается в психотерапии, местном применении тепла, массаже и назначении ацетилсалициловой кислоты. При выраженных болях эффективен хинина сульфат на ночь.

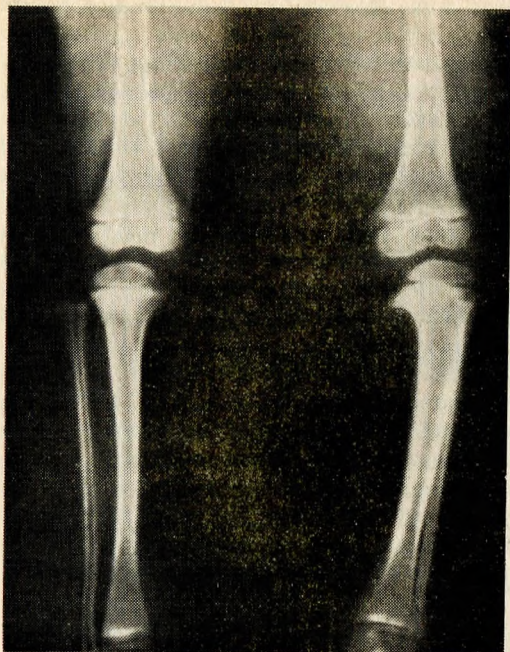


Рис. 22-11. Рентгенограмма большеберцовых костей при болезни Бланта.

Медиальная поверхность проксимальной части левой большеберцовой кости неровная, углообразной формы. Небольшие изменения выявляются и в медиальном участке эпифизарного ядра окостенения проксимального отдела. Вследствие деформации проксимального отдела кости под действием силы тяжести наблюдается в свою очередь утолщение коркового слоя медиальной поверхности левой большеберцовой кости, правая не изменена.

Врожденные аномалии. Детей с отсутствием части костей ноги или всех ее костей наблюдают и лечат в специализированных центрах. Методом выбора служит удаление нефункционирующих отделов ноги; протезы в дальнейшем способствуют их возвращению к сравнительно полноценному образу жизни, чем пребывание в клинике в течение многих лет. Маленькие дети легко привыкают к протезам, поэтому последние следует подобрать к тому времени, когда ребенок будет твердо стоять на ногах.

Врожденное укорочение бедра. Детей с врожденным укорочением бедра можно разделить на тех, у кого не изменена форма бедра (или сегментов, из которых можно сформировать полноценное бедро), и тех, у кого она изменена. Если бедро не изменено, а коленный сустав и голень функционируют и развиваются нормально, хирургическое удлинение бедра возможно, но в большинстве случаев возникает проблема в отношении соединения укороченного бедра с большеберцовой костью. Для культи, остающейся после удаления стопы, подбирают соответствующий протез.

Разная длина конечностей. Разная длина рук редко имеет какое-либо функциональное и косметическое значение, но при разной длине ног часто необходимо специальное внимание.

Возможно врожденное одностороннее недоразвитие конечностей (гемиатрофия) или увеличение их размеров (гемигипертро-

фия). Врожденная гемигипертрофия развивается, скорее всего, в результате неправильного деления клеток зиготы на две дочерние неодинакового размера, что считается одной из форм неполного деления. У женщин аномалия встречается чаще, чем у мужчин, и она чаще бывает правосторонней. Разница в размерах особенно заметна в конечностях, половых органах и туловище. Возможно также неравномерное развитие лица и неба. Иногда неодинакового размера бывают парные внутренние органы. Длинные трубчатые кости на одной стороне длиннее и толще, чем на противоположной, нередко различны и ядра окостенения. Аномалия иногда сочетается с другими пороками развития, такими, как аниридия, подидактилия, гипоспадия, крипторхизм, невус и гемангиомы. Отмечена непосредственная связь порока развития с опухолью Вильмса и опухолями надпочечников и печени. Гемигипертрофия может сопровождать синдром Бекуита — Видеманна, при котором встречаются такие же новообразования.

Артериовенозные аномалии, особенно в паховой области, также способствуют значительному увеличению конечности. Хронические воспалительные процессы в коленном суставе, особенно длительно текущий юношеский ревматоидный артрит, стимулируют рост конечности, как и переломы, особенно в области пластинки эпифизарного хряща.

Лечение начинают с оценки окончательной разницы в длине конечностей при сформировавшемся скелете, выявляемой на основании периодических (обычно ежегодных) рентгенографических измерений, наряду с оценкой костного возраста левой руки и кисти. Если ожидаемая разница составит менее 2 см при сформировавшейся кости, лечения обычно не требуется. При большей разнице лечение заключается в укорочении или удлинении ноги. Укорочения достигают путем удаления эпифизарного хряща на соответствующем конце кости или подведением под него прокладки. Укороченная нога продолжает расти и сравнивается с контралатеральной. У детей, не достигших оптимального для операции возраста, применяют специальную ортопедическую обувь.

ПОЗВОНОЧНИК

Педиатрам довольно часто приходится сталкиваться с вопросами патологии позвоночника и отвечать на вопросы родителей, обеспокоенных осанкой ребенка. Прежде всего определяют, связано ли нарушение осанки с привычкой ребенка или с деформацией скелета. Сколиоз — всегда патология, хотя он может не быть основным патологическим процессом и не всегда требует обязательной коррекции. Для грудного отдела позвоночника в норме характерен кифоз, а для поясничного — лордоз. Эти искривления особенно выражены у мальчиков и к возрасту 8—9 лет постепенно сглаживаются. Внимания требуют чрезмерно выраженные искрив-

ления как первичного, так и вторичного характера. Кифоз и сколиоз иногда встречаются одновременно.

Осанка. У здоровых лиц возможны различные варианты вертикальной осанки. Шомполообразную осанку, предпочитаемую некоторыми больными, никоим образом нельзя назвать идеальной. Подростки, равняясь на своих сверстников, порой сутулятся лишь для того, чтобы подразнить своих родителей. Молодые девушки, стесняясь формирующихся молочных желез, иногда медленно двигаются и сутулятся.

Гимнастика, направленная на укрепление мышц грудного пояса, способствуя развитию чувства статики, позволяет устранить сутулость. Она приносит пользу лишь при желании самого ребенка, а настойчивое вмешательство педиатра может усугубить конфликт между родителями и ребенком. В этих случаях им следует спокойно и убедительно разъяснить, что сутулость не приводит к анатомическим изменениям и с возрастом не мешает ребенку по своему желанию изменить осанку.

Сколиоз. Искривления позвоночника в ту или иную сторону могут быть функциональными или анатомического характера. При функциональных искривлениях рентгенологически отсутствуют аксиальная ротация и остаточная деформация при сгибании. Они вторичны и зависят от осанки, встречаются при коротких ногах, мышечном спазме и изредка при истерии. Анатомические искривления бывают врожденными или приобретенными в результате таких метаболических нарушений, как идиопатический юношеский остеопороз, синдром Прадера — Вилли, или при нервно-мышечной патологии. Сколиоз чаще всего бывает идиопатическим. В Северной Америке редко встречаются дети, страдающие им в возрасте одного года (инфантильный идиопатический сколиоз), изредка его выявляют у детей в возрасте 1—10 лет (ювенильный идиопатический). Как правило, он развивается у детей, достигших возраста 10 лет (подростковый идиопатический).

Этиологию идиопатического сколиоза определяют большое число факторов, отличающихся аутосомно-доминантным компонентом с неполной пенетрантностью. Заболевают чаще девочки. При выявлении сколиоза хотя бы у одного из членов семьи необходимо тщательно обследовать всех родственников. Больных родителей следует предупредить о необходимости внимательно наблюдать за своими детьми до тех пор, пока они не достигнут подросткового возраста.

Врожденный сколиоз развивается в результате отсутствия части позвонков или слияния нескольких сегментов позвоночника и нередко сочетается с врожденными аномалиями других органов в пределах того же сегментарного уровня, особенно мочеполовых органов и сердца. У $\frac{1}{3}$ детей с врожденным сколиозом при урографии обнаруживают патологические изменения.

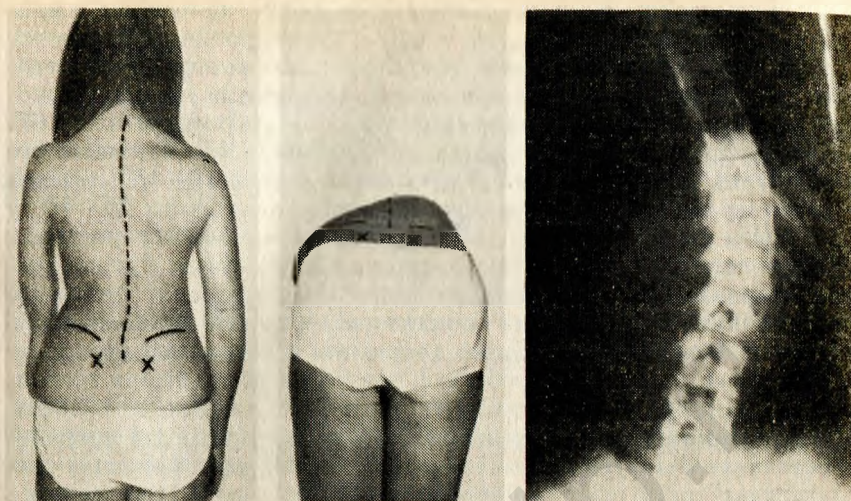


Рис. 22-12. Больная, страдающая сколиозом.

Позвоночник вследствие искривления ротирован со смещением остистых отростков в сторону вогнутой кривой. Выраженное искривление, составляющее 46° , выявляемое на рентгенограмме справа, при положении стоя не настолько заметно. Однако при наклоне болевой ротация позвоночника вправо указывает на сколиоз органического характера.

Искривления органического генеза можно дифференцировать от функциональных уже при клиническом определении сочетанной ротации позвоночника. При сгибании позвоночника из стороны в сторону при сколиозе происходит его сопутствующая аксиальная ротация. Тела позвонков ротируются в выпуклую сторону, а остистые отростки — в вогнутую. Ротацию позвонков довольно легко оценить, попросив больного наклониться со свободно висящими руками. В этом положении становится видна любая выпуклость с одной стороны грудной клетки, чаще справа (рис. 22-12). В поясничном отделе только выступающие поперечные отростки смещают кзади параостистые мышцы, поэтому ротация в этом отделе не выражена. Больным со сколиозом и сопутствующим ротационным компонентом показана рентгенография всего позвоночника в переднезадней проекции, так чтобы на одной пленке проследить позвоночный столб по всей его длине вплоть до верхней передней ости подвздошной кости.

Ротационный компонент сколиоза представляет собой довольно серьезную проблему. По мере прогрессирования ротации грудной клетки пространство, занимаемое сердцем и легкими, уменьшается; снижение функции легких в конечном счете сокращает продолжительность жизни больного. Кроме того, искривление поясничного отдела позвоночника становится часто причиной сильных болей у взрослого.

В задачи лечения входит предупреждение дальнейшего прогрессирувания сколиоза, с тем чтобы по завершении роста костей искривление составляло менее 40° (по методу Кобба). Это позволяет предположить, что прогрессирувание процесса не создаст особых проблем, тогда как при искривлении, составляющем более 40° , после прекращения роста существует опасность еще большего его увеличения. При небольших искривлениях (менее $10-15^\circ$) лечения обычно не требуется. При искривлениях, составляющих $20-40^\circ$, у растущего ребенка производят коррекцию с помощью корсетов; в течение всего периода роста его носят по 23 ч в сутки. Для коррекции искривлений, составляющих более 40° , производят фиксацию позвоночника (чаще задний спондилодез) и вводят металлический стержень Харрингтона с целью коррекции и удержания необходимой кривизны на время, требуемое для прочного сращения позвонков. У некоторых детей фиксацию позвонков производят спереди. Следует помнить, что их сращение до прекращения роста приводит к остановке развития этого сегмента позвоночника. Фиксация предупреждает рост, но позвоночник с выраженным искривлением в любом случае укорочен. Короткий прямой позвоночник предпочтительнее короткого и изогнутого, особенно при врожденном сколиозе, при котором одностороннее отсутствие сегментарного деления позвоночника, приводящее к быстрому прогрессируванию искривления, требует возможно более раннего выполнения операции по фиксации позвонков, даже у ребенка в возрасте нескольких месяцев.

Кифоз. Чрезмерный кифоз грудного отдела позвоночника бывает врожденным и приобретенным. Врожденный кифоз развивается в результате недостаточной сегментации переднего отдела тел позвонков или недоразвития одного из них или более. Вообще при этой патологии в целях профилактики возможной параплегии хирургическую фиксацию тел позвонков откладывать не следует.

Приобретенный кифоз. Этиология этого состояния неизвестна. У ребенка в положении стоя увеличивается сутулость в грудном отделе. Возможна болезненность. Обычно кифоз сопровождается компенсаторным усилением лордоза в поясничной области.

Обследование проводят в наклонном (насколько это возможно) положении ребенка, руки которого свободно свисают. Позвоночник осматривают сбоку. При этом в норме образуется плавная, без резкого угла, кривизна, проходящая от шеи до ягодиц (рис. 22-13). Нормальный поясничный лордоз при этом полностью нивелируется или образуется легкий кифоз. При подозрении на аномалию производят рентгенографию пояснично-грудного отдела позвоночника в боковой проекции в положении больного стоя. Кифоз в грудном отделе не должен превышать 40° ; на снимке может отчетливо определяться неравномерность структуры апофизарных

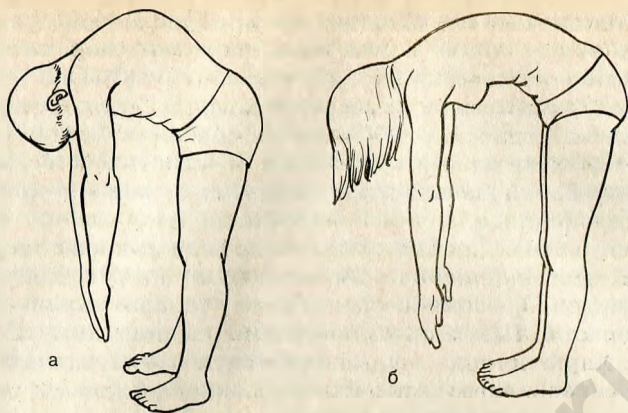


Рис. 22-13. При патологическом кифозе (а) отмечается резкое изменение контура спины у ребенка по сравнению с таковым в норме (б).

ядер окостенения тел поясничных позвонков (болезнь Шейерманна).

Выраженное усиление кифоза, наступающее иногда после прекращения роста, при остеопорозе приводит к серьезным отдаленными последствиям.

Лечение направлено на уменьшение снижения степени кифоза в грудном отделе позвоночника до угла менее 40° . При незавершенном росте позвоночника коррекции добиваются с помощью съемных ортопедических корсетов. При выраженных искривлениях, угол при которых составляет более 60° , или при закончившемся росте позвоночника производят хирургическую фиксацию позвоночника.

Спондилолиз и спондилолистез. При этих аномалиях неизвестной этиологии не происходит сращения дужки с телом позвонка. Незаращение (спондилолиз) иногда приводит к соскальзыванию тела позвонка вместе с верхним суставным отростком на один позвонок ниже, в результате чего развивается спондилолистез. Чаще всего соскальзывают позвонки между L_V и крестцовыми, реже между L_{IV} , L_V и выше. При врожденных формах спондилолистеза, сочетающихся с растяжением межсуставной щели и патологическим изменением суставных поверхностей отростков, позвонок вместе с верхним суставным отростком соскальзывает в направлении кпереди без разрушения межсуставной части позвонка. Травма, особенно в сочетании с резким напряжением при перерастяжении, может привести к перелому межсуставной части позвонка. Важную роль в развитии заболевания играют генетические факторы.

При спондилолистезе больной обычно жалуется на боли в нижнем отделе позвоночника. Предрасположенность к соскаль-

званию позвонка в направлении кпереди увеличивается в период активного роста, и оно может быть настолько выраженным, что тело позвонка опускается на один позвонок ниже. При этом часто происходит раздражение корешков L_v и S_1 , сопровождающееся ограничением подъема разогнутой в коленном суставе ноги со спазмом икроножных мышц. Диагноз спондилолистеза устанавливают на основании данных рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника, в боковой проекции, выполненной в положении больного стоя. Спондилолиз с паталогически измененной межсуставной частью позвонка диагностируют на основании данных рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника в косой проекции. При отсутствии четких рентгенологических изменений большую помощь в установлении диагноза оказывает томография или радиоизотопное сканирование позвонков.

Лечение направлено на уменьшение болей и профилактику дальнейшего смещения. Чрезмерный лордоз поясничного отдела увеличивает нагрузку по оси позвонков, вызывающую их скольжение, поэтому лечебная гимнастика, направленная на уменьшение лордоза, способствует уменьшению болей. Следует избегать движений, связанных с перерастяжением поясничного отдела позвоночника. Возможен эффект от применения корсетов; в некоторых случаях для уменьшения болей требуется хирургическое вмешательство. Даже после купирования болей проводят постоянный рентгенологический контроль для своевременного выявления прогрессирующего соскальзывания позвонков. В этих случаях производят фиксацию позвоночника.

Туберкулезный спондилит. Начинаясь в теле одного или нескольких позвонков, процесс вызывает разрушение кости и распространяется на все ткани сустава. В него не вовлекаются остистый отросток и задние дужки. Чаще всего развивается кифоз в среднегрудном отделе позвоночника; при одностороннем процессе наряду с кифозом развивается сколиоз. Страдает в основном нижнегрудной отдел позвоночника, затем следуют поясничный и шейный отделы. При заболевании верхнегрудного и шейного отделов возможно развитие парализации, редко сопровождающей процесс в среднем отделе. Абсцессы в области поясничной мышцы развиваются в результате прорыва гноя из поясничного позвонка. Холодные абсцессы из шейного позвонка иногда прорываются в глотку (ретрофарингеальный абсцесс) или надключичную область; абсцессы из нижнешейного и верхнегрудного позвонков могут прорываться в плевру или распространяться до лопаточной области, часто они опускаются вниз и выявляются над пупартовой связкой.

Начало заболевания скрытое. По ходу иннервации спинномозговых нервов, находящихся вблизи пораженного позвонка, развиваются стойкие или перемежающиеся боли. Они усиливаются при надавливании на голову и не изменяются при надавливании на пораженный позвонок. У ребенка появляется ригид-

ность мышц спины, он старается принять положение, при котором уменьшается нагрузка на позвоночник и предупреждается его сотрясение. Он избегает поднимать предметы, лежащие на полу, ходит неловко и осторожно на пальцах или предпочитает лежать на животе и часто отдыхает лежа, поперек стула или на коленях у родителей. При вовлечении в процесс шейных позвонков ребенок держит голову напряженно или поддерживает ее рукой.

Для острых остеомиелитов позвонков нетуберкулезной этиологии характерны более выраженная интоксикация, лейкоцитоз, лихорадочное состояние. Рентгенологические признаки при туберкулезе определяются при первых симптомах заболевания, тогда как при остром гнойном остеомиелите появление их в первый же день заболевания маловероятно.

Репаративный процесс, несмотря на лечение, иногда затягивается на 1—3 года. Выздоровления с благоприятным исходом в анкилоз и незначительной деформацией или без нее можно ожидать только в случае интенсивного лечения. Параплегия может полностью разрешиться. Традиционно для разгрузки пораженного отдела позвоночника до стихания активного процесса использовали специальный корсет Бредфорда в положении максимального разгибания позвоночника или съемные эластические корсеты. Однако для повышения результатов антибактериального лечения при туберкулезе грудного и поясничного отделов позвоночника его иммобилизация не показана. При параплегии или обширной деструкции костей и некрозе более эффективными были хирургическое удаление некротических тканей и трансплантация кости с последующим лечением в течение 18 мес изониазидом и этамбутолом. При резистентности к последним показано назначение третьего препарата. В отсутствие условий для хирургического вмешательства амбулаторное лечение только двумя препаратами хотя и эффективно, но чревато значительным увеличением числа осложнений (сколиоз).

Боли в позвоночнике. У детей они часто служат проявлением различных заболеваний. Для идентификации болезни Шейерманна, спондилолистеза, воспаления тел позвонков или сужения межпозвоночного пространства, представляющего собой косвенный признак воспаления близлежащей кости (дисцит), необходимо рентгенологическое обследование. Установить рентгенологически локализацию таких заболеваний, как остеоидная остеома или воспалительные процессы, служащих причиной значительных болей, бывает очень трудно; у детей с упорными болями в позвоночнике без каких-либо рентгенологических изменений следует провести радиоизотопное сканирование костей.

Аплазия (агенезия) крестца. Эта аномалия довольно часто встречается у детей, родившихся от женщин, больных диабетом, и проявляется отсутствием одного или нескольких поясничных позвонков, изолированным развитием крыльев подвздошных костей,

не связанных с какой-либо костной структурой, и укорочением бедренных и большеберцовых костей. У больных выражены сгибабельные контрактуры, срастается кожа голеней и бедер, выявляется аномалия стоп в сочетании с аномалией почек.

При этом разрушительном процессе показана ампутация нижних конечностей на уровне коленных суставов или бедер с последующим протезированием.

Шейный отдел

Врожденная кривошея. Голову новорожденного можно повернуть направо и налево на 90° ; ограничение движений обнаруживается лишь через неделю после рождения. При его выявлении следует заподозрить кривошею — деформацию шеи в результате одностороннего укорочения грудиноключично-сосцевидной мышцы. У детей первых месяцев жизни в средней части мышцы определяется уплотнение, исчезающее после 2—3-месячного возраста. При отсутствии лечения происходит фиброзное перерождение и последующее укорочение мышцы, развиваются асимметрия головы и лица и стойкое ограничение движений шеи. Этиология заболевания неизвестна.

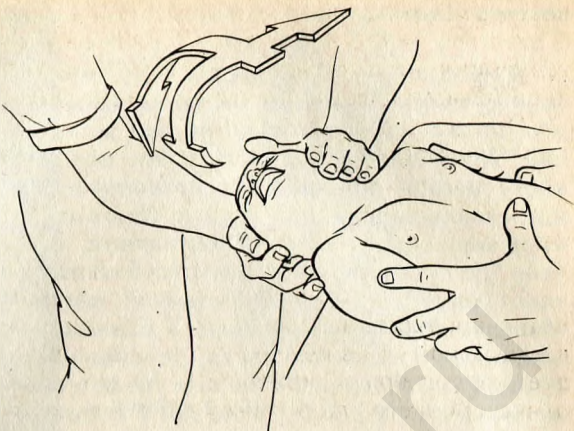
Лечение вначале заключается в корригирующих гимнастических упражнениях, направленных на растяжение мышцы. При этом лицо ребенка должно быть обращено в сторону пораженной мышцы, а голова должна быть наклонена в противоположном направлении и запрокинута. Ее удерживают в этом положении при счете до 5, повторяя его 10 раз, т. е. дважды в день. Например, при поражении правой грудиноключично-сосцевидной мышцы подбородок должен быть обращен вправо, левое ухо следует приблизить к левому плечу, а шею разогнуть. При выполнении этого упражнения один человек удерживает грудную клетку и плечи ребенка, а другой обеими руками удерживает голову. Это предпочтительнее выполнять у ребенка, лежащего на столе с головой, запрокинутой над его краем (рис. 22-14).

Для выполнения этого упражнения необходим очень точный инструктаж родителей. Кроме того, детскую кроватку следует располагать так, чтобы ребенок, поворачивающий голову в пораженную сторону, наблюдал менее интересные предметы. Подобным же образом при кормлении и игре с ребенком родителям следует использовать прием, обеспечивающий поворот головы ребенка в нужном направлении. При отсутствии должного эффекта от гимнастики прибегают к оперативной мобилизации грудиноключично-сосцевидной мышцы.

Спастическая кривошея. После небольшой травмы или перенесенной ангины ребенок начинает жаловаться на боли в шее и удерживает ее в фиксированном положении на одну сторону. Такое поведение сразу наводит на мысль о ротационном подвывихе

Рис. 22-14. Гимнастическое упражнение, направленное на растяжение укороченной грудиноключично-сосцевидной мышцы при врожденной кривошеи.

Голову ребенка поворачивают в пораженную (правую) сторону, наклоняют в сторону, противоположную пораженной мышце, и запрокидывают.



атлантаксиального сочленения. При отсутствии рентгенологических признаков подвывиха ограничиваются наложением мягкого воротника (который легко сделать из скрученного и скрепленного булавкой полотенца или тесьмы), назначением местно тепла и ацетилсалициловой кислоты внутрь. В редких случаях появляется необходимость в вытяжении шеи. Незначительная или упорная боль в шее может быть признаком юношеского ревматоидного артрита. Причиной кривошеи могут стать опухоли позвоночника.

Болезнь Клиппеля — Фейля. Этот порок развития характеризуется синостозом шейных позвонков нередко в сочетании с врожденными аномалиями других частей скелета того же сегмента, такими как деформация Шпренгеля. Лечение обычно не требуется.

ДЕФОРМАЦИИ ГРУДИНЫ

Расщепление грудины представляет собой аномалию, при которой кость разделена на две части. Килевидная (куриная) грудная клетка характеризуется увеличением ее переднезаднего размера с выступающими вперед грудиной и хрящевой частью ребер и западением боковых частей грудной клетки. Короткая грудина часто служит признаком трисомии 18.

Воронкообразная грудная клетка, или западение нижней части грудины, иногда сопровождается рахитом или обструкцию дыхательных путей. Однако в большинстве случаев это относится к пороку развития. Для нее характерно воронкообразное вдавление нижней части грудины, мечевидный отросток порой упирается в тела позвонков. Деформация оказывает отрицательное психологическое воздействие на ребенка. Оперативное лечение проводят лишь при выраженных формах деформации по косметическим соображениям или при нарушении функции легких в результате их сдавления.

Деформация Шпренгеля. При этой врожденной аномалии в период эмбрионального развития нарушается процесс опускания лопаточной кости из области шеи до места ее обычной локализации. Аномалия может быть одно- или двусторонней. Лопаточная кость иногда срастается с позвоночником фиброзной, хрящевой или оссифицированной тканью (омовертебральная связь). По размеру она обычно меньше интактной, а отведение плеча ограничено. Ее сращения нередко усугубляются короткой шеей в результате сопутствующей врожденной аномалии шейных позвонков (болезнь Клиппеля — Фейля). У больных нередко выявляют аномалию почек и снижение слуха. Лечение направлено на освобождение лопатки от сращений с целью увеличения объема движений. Косметического эффекта достигают с помощью резекции верхнего сегмента кости и низведением ее до нормального уровня.

Врожденная ампутация рук. Отсутствие рук встречается значительно чаще, чем ног. Ампутация всей руки или части пальцев обусловлена внутриутробной деструкцией вначале нормально сформированной конечности. Ребенка с врожденной ампутацией как можно скорее следует перевести в специализированное лечебное учреждение. Протезирование выполняют после того, как он научится сидеть. Первый протез представляет собой не более чем лопатку. Ребенку в возрасте 1¹/₂—2 лет подбирают активный биоэлектрический аппарат-протез. Необходимо, чтобы ребенок научился пользоваться им с самого раннего возраста, поскольку привычку использования одной руки позднее невозможно устранить. Косметических протезов с активно действующими руками для детей в возрасте до 5 лет не производят, и они очень дорогостоящи. При отсутствии обратной чувствительной связи ребенок часто неправильно употребляет это устройство, т. е. использует руку в качестве лопатки; в связи с этим большинство врачей неохотно рекомендуют дорогие и изящные протезы.

Деформации конечностей. Выраженные деформации нередко сочетаются с другими аномалиями, несовместимыми с жизнью. Дети с обширными дефектами конечностей до начала употребления женщинами талидомида рождались исключительно редко. Дефекты, обусловленные первичной задержкой развития или роста, получили название редукционных, при которых часто сохраняются концевые фаланги пальцев или ногтей, что указывает на отсутствие истинной ампутации.

А м е л и я означает отсутствие конечностей, **г е м и м е л и я** — дефекты их дистальных частей, например отсутствие предплечья и кисти или голени и стопы, **ф о к о м е л и я** — значительное уменьшение размеров проксимальных частей, в связи с чем дистальные части конечности приближаются к туловищу (рис. 22-15). При полной фокомелии создается впечатление, что кисти и стопы начи-

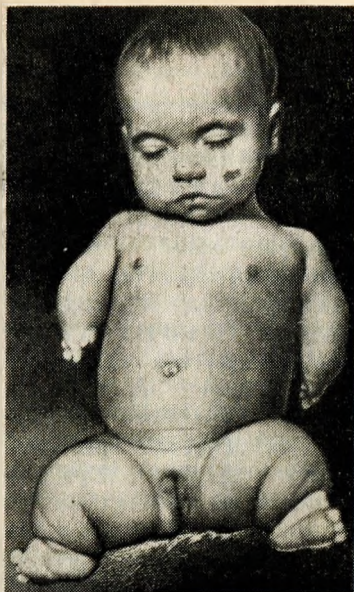
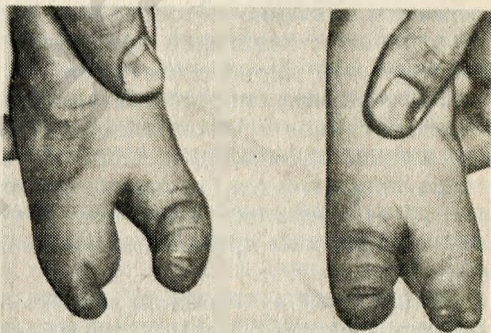


Рис. 22-16. Фокомелия и частичная адакталия у девочки в возрасте 3¹/₂ лет.



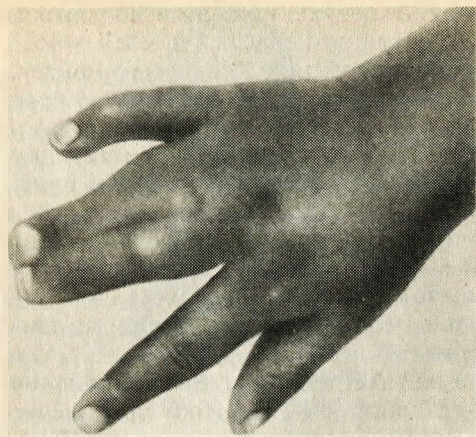
Рис. 22-15. Частичная фокомелия у ребенка в возрасте 11 мес (фотография умершего ребенка).

Рис. 22-17. Расщепление стопы («клешни омара») у ребенка, мать которого, ее тетка и дед страдали теми же аномалиями.



наются непосредственно от него. Термины «ахейрия» и «аподия» означают отсутствие соответственно кистей и стоп, «дактилия» — отсутствие пальцев (рис. 22-16) и «афалангия» — отсутствие фаланг.

Расщепленные кисть и стопа характеризуются глубокой щелью в передней их части (рис. 22-17). На стопе она локализуется на месте II или III пальца. На руках и ногах возможна синдактилия разной степени (рис. 22-18). Брахидактилия представляет собой генетически детерминированное патологическое укорочение пальцев рук и ног в результате отсутствия или укорочения фаланг или пястных костей. Она встречается при псев-



догиперпаратиреозе, псевдопсевдогипопаратиреозе и синдроме Тернера. Клинодактилия — искривление V пальца кисти внутрь — имеет наследственный характер и часто наблюдается при синдроме Дауна. Камподактилия — стойкое искривление пальцев, наследуемое по доминантному признаку, встречается при синдроме Дауна. Макро-

дактилия — гипертрофия одного пальца или нескольких иногда в сочетании с нейрофиброматозом.

Врожденный вывих головки лучевой кости. Вывих проксимального конца лучевой кости трудно поддается коррекции. Резекция кости обычно сопровождается неудовлетворительными результатами, а удаление ее головки до окончания роста приводит к ее укорочению с девиацией предплечья в сторону лучевой кости и последующим нарушением функции кисти.

Врожденный синостоз костей предплечья. Сращение проксимальных концов лучевой и локтевой костей приводит к нарушению пронации и супинации предплечья. Попытки разделить синостоз оперативным путем с целью восстановления движений почти всегда оканчивались неудачей; хирургическое лечение направлено на придание предплечью наиболее физиологического положения.

Отсутствие лучевой или локтевой кости (косорукость). Врожденное отсутствие лучевой или локтевой кости встречается редко. В первом случае мягкие ткани руки на стороне лучевой кости предплечья действуют как группа тензоров, перетягивающих предплечье и кисть в свою сторону, так что запястье отходит от конца локтевой кости. Лечение детей грудного возраста направлено на растяжение мягких тканей с последующим хирургическим выделением и репозицией запястья с локтевой костью. Большие трудности возникают при фиксации кисти в этом новом положении; для ее удержания в правильном положении в период роста нередко приходится производить ряд реконструктивных операций. Аномалии лучевой кости, запястья и предплечья нередко сочетаются с врожденными пороками сердца и определенными формами дискразии крови.

Растяжение локтевого сустава (травматический подвывих

головки лучевой кости, «локтевой сустав няньки»). Подвывих головки лучевой кости довольно часто встречается у детей в возрасте 1—4 лет. Активные движения в суставе резко ограничены, рука ребенка слегка согнута в локтевом суставе, предплечье пронировано. Подвывих происходит в результате внезапного резкого потягивания родителями за руку сопротивляющегося ребенка или у споткнувшегося ребенка, которого в этот момент держали за руку. В результате внезапной тракции головки лучевой кости смещается несколько дистально и частично разрывает кольцевую связку на участке прикрепления к лучевой кости. После прекращения тракции кольцевая связка вклинивается между лучевой костью и суставной поверхностью головчатой кости. На рентгенограмме признаков патологии не определяют.

Вправление производят тракцией за предплечье с максимальной его супинацией подобно тому, как иногда укладывают предплечье с целью выполнить его рентгенограмму в боковой проекции. Если во время супинации над проксимальным отделом лучевой кости держать палец, можно почувствовать щелчок. Спонтанные движения в руке восстанавливаются не сразу, а через 20—30 мин после вправления. При отсутствии рецидива фиксации не требуется; в противном случае руку подвешивают на косынке.

Остеохондроз локтевого сустава. У детей встречается остеохондроз головки, блока или того и другого образования. Этиология неизвестна. В его развитии играют роль те же факторы, что и при рассекающем остеохондрите коленного сустава. Важное значение имеет травма, особенно у юношей, пытающихся подражать питчерам профессионального бейсбола. Лечение обычно симптоматическое, но при попадании в полость сустава свободных хрящевых тел их удаляют оперативным путем.

Полидактилия. В большинстве случаев добавочным бывают I и V пальцы. Часто они представляют собой лишь кожные складки, которые легко удалить. При наличии в них костных элементов удаление предпочтительнее отложить до тех пор, пока ребенок не достигнет возраста 9 мес, т. е. при более выраженном окостенении хрящей, позволяющем точно определить протяженность костной ткани.

Синдактилия. Лечение, как правило, хирургическое (см. рис. 22—18). Из-за разной длины пястных костей и фаланг пальцев суставы двух соседних сросшихся пальцев находятся не на одной линии. В связи с этим их сгибание и разгибание ограничены. При несвоевременном начале лечения в области суставов развиваются костные деформации со значительной утратой функции.

Туберкулезный дактилит. При дактилитах, часто встречающихся у детей раннего возраста, в процесс вовлекается одна фаланга или несколько, кости запястья или соответствующие кости стопы. В мозговом слое костей образуются казеозные массы, корковый слой истончается и расширяется, утолщается надкост-

ница. Палец принимает веретенообразную форму, при распространении процесса на мягкие ткани становится плотным, появляются краснота и отечность. Процесс сравнительно безболезнен, но продолжается в течение нескольких месяцев и заканчивается стойкой деформацией. Дифференциальный диагноз проводят с дактилитом сифилитической этиологии, при котором процесс множественный и симметричный. Дактилиты встречаются при серповидно-клеточной анемии и кокцидиоидозе. Пораженному пальцу создают покой, фиксируя его шиной или гипсовой лонгетой; образовавшийся абсцесс дренируют.

ЧЕРЕП

Краниосиностоз. Преждевременное заращение одного черепного шва или нескольких приводит к деформации черепа и в зависимости от сросшихся костей — к поражению мозга и глаз.

Врожденный краниосиностоз развивается во внутриутробный период и сопровождается другими аномалиями скелета. Этиология неизвестна. Нередко он развивается в постнатальном периоде при рахите, гипофосфатазии и идиопатической гиперкальциемии и после операций шунтирования по поводу гидроцефалии.

Кости черепа у новорожденного в норме разделены, но вскоре некоторые из них соединяются. Края плоских костей разделены фиброзной тканью, создающей условия для их роста в перпендикулярном к линии шва направлении. Преждевременное заращение швов препятствует росту свода в области прямых углов шва; в результате происходит компенсаторный рост в области интактных швов.

При преждевременном заращении сагиттальных швов голова принимает удлиненную и узкую форму (скафоцефалия), а закрывшиеся швы часто обнаруживают по костным шипам. Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Нарушение зрения и неврологические признаки при этом выявляются редко.

Заращение коронарного шва приводит к выраженной деформации черепа (оксифефалия, акроцефалия), лица и глазниц. Крыша глазницы становится плоской, развиваются экзофтальм, иногда страбизм, нистагм, отек и атрофия диска зрительного нерва, и наступает слепота. Более выражены изменения при облитерации обоих коронарных швов или заращении и других швов. Эта аномалия сочетается с другими, например с врожденными пороками сердца, атрезией хоан или дефектами локтевого и коленного суставов, синдактилией. Сообщается о наследственной форме заращения коронарных швов в сочетании с гемолитической желтухой.

Акроцефалосиндактилия (синдром Аперта). Аномалия характеризуется деформацией черепа в результате заращения коронарных швов и синдактилией на руках, а иногда и на ногах. Полагают,

что заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. **Акроцефалосиндактилия (синдром Карпентера)** напоминает синдром Аперта и Лоренса — Муна — Бидля. При ней, кроме акроцефалии, отмечаются необычная форма лица, брахисиндактилия, преосевая полидактилия и синдактилия I пальцев, гипогенитализм, тучность и отставание умственного развития. Аномалия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. **Черепно-лицевой дизостоз (синдром Крузона)** проявляется акроцефалией, клювовидным носом, гипоплазией нижней челюсти, короткой верхней и выступающей нижней губами, гипертелоризмом, экзофтальмом и наружным страбизмом. При синдроме клевероподобного черепа (Клиблаттшеделя) на рентгенограмме в переднезадней проекции отмечается его трехлопастная конфигурация (что придает ему сходство с листом клевера), обусловленная преждевременным синостозом некоторых черепных швов; сопровождается выраженной гидроцефалией. Череп вытянут к теменной и височным областям. Эта патология часто сочетается с дисплазией скелета.

Оксицефалию, или акроцефалию, необходимо дифференцировать от семейной формы высокого черепа, при которой преждевременного зарращения швов не происходит. При микроцефалии голова имеет небольшие размеры, свод черепа симметричен, швы без патологии, мозг недостаточно развит. При краниосиностоze на рентгенограмме выявляют разные виды изменения формы черепа, что зависит от вовлеченного в процесс шва. В некоторых случаях облитерированные швы выглядят как тонкая светлая линия, но чаще по их ходу кость и костные перемычки утолщаются.

Зарращение сагиттального шва редко вызывает осложнения, кроме косметического дефекта в виде длинной и узкой головы. При других врожденных формах краниосиностоза хирургическое лечение показано при сдавлении мозга и черепных нервов. При поражениях, чреватых значительными нарушениями зрения и функции мозга, оперативное лечение, проведенное у ребенка раннего возраста, позволяет уменьшить выраженность или избежать таких осложнений. Хирургическое лечение заключается в проведении линейной краниотомии вдоль преждевременно заросшего шва. Наиболее эффективна операция, произведенная вскоре после рождения ребенка, поскольку мозг быстро растет в течение первых 6 мес жизни. Повторное зарращение одного шва или нескольких происходит через несколько месяцев, при этом редко требуется хирургическое лечение. При синдромах Крузона и Аперта эффективна сложная операция, связанная с выдвижением вперед верхней челюсти.

Лакунарный череп. При этой аномалии главным образом в лобных и теменных областях свода черепа выявляют небольшие вдавления или глубокие полости, распространяющиеся до наружной поверхности кости. Ее истонченные участки сращены с твердой мозговой оболочкой и окаймлены участками оссифицирован-



Рис. 22-19. Лакунарный череп.

Множественные участки просветления в лобной и теменной костях окружены толстыми костными гребешками; наружная поверхность костей черепа гладкая. У больного определяется менингоцеле поясничного отдела позвоночника.

ной ткани. Наружная поверхность черепа гладкая. Рентгенологические признаки чрезвычайно патогномичны: кости черепа истончены, разной плотности с участками разрежения неправильной формы, разделенные гребешками повышенной плотности (рис. 22-19). При дифференциальной диагностике исключают рисунок на костях черепа в виде чеканного серебра или отпечатков пальцев, наблюдаемых иногда без какой-либо причины или при повышенном внутричерепном давлении, особенно у детей старшего возраста.

Рентгенологически лакунарный череп выявляют примерно у 50% детей грудного возраста с менингоцеле или миеломенингоцеле. В последнем случае он часто свидетельствует об осложнении — прогрессирующей гидроцефалии. Костные шипы по мере роста черепа становятся тоньше, а полости исчезают.

Теменные отверстия. Это врожденные дефекты неправильной формы, разного размера с хорошо очерченными краями, симметрично расположенные на каждой стороне задней трети сагиттального шва. Они пальпируются, но диагностируют их часто только рентгенологически. Возможно наследование через несколько поколений или же они появляются спорадически у вполне здоровых лиц. Такие отверстия необходимо дифференцировать от дефектов черепа, связанных с менингоэнцефалоцеле, или при ретикулоэндотелиозе, воспалительных заболеваниях, миеломе или метастазах злокачественных опухолей. Отверстия в теменных костях доброкачественны и не требуют коррекции.

Базиллярное вдавление (окципитализация Атланта; платибазия). Это состояние может быть первичным или вторичным. В первом случае процесс распространяется на шейный отдел позвоноч-

ного канала и заднюю черепную ямку. Затылочные сегменты и I и II шейные позвонки, срастаясь, образуют единый костный массив. Эта аномалия сходна с синдромом Клиппеля — Фейля, при котором в процесс вовлекаются шейные сегменты ниже II шейного позвонка. Вторичное базилярное вдавление обусловлено размягчением костей черепа, не выдерживающих массы головы. Оно нередко сопровождается рахит (остеомаляция). Теменные кости черепа смещаются к затылку. При базилярном вдавлении иногда происходит уплощение основания черепа (платибазия, или увеличение угла основания черепа).

Как при первичном, так и при вторичном базилярном вдавлении зуб (зубовидный отросток осевого позвонка) смещается вверх, приводя к сужению большого затылочного отверстия. Перегиб над зубовидным отростком спинного мозга сопровождается его сдавлением. Нередко локальное утолщение твердой мозговой оболочки в области атлантоокипитального сочленения еще в большей степени сдавливает ствол мозга. Определенный эффект при этом иногда получают после оперативного лечения.

Глазной гипертелоризм. Состояние характеризуется патологически большим расстоянием между глазами яблоками и значительным расширением корня носа; это в сущности не заболевание, а неспецифический симптом. Диагноз устанавливают скорее по расстоянию между зрачками, чем при простом осмотре. Это состояние нередко сопровождается психическими нарушениями или другими врожденными аномалиями. Незначительное увеличение расстояния может встречаться у практически здоровых детей. Малые крылья крыловидной кости чрезмерно развиты, большие крылья относительно небольшого размера. Гипертелоризм наследуется и передается через несколько поколений. Эпикантальные складки (эпикантус) могут напоминать о гипертелоризме, но расстояние между зрачками при этом обычно не отличается от нормы. Гипертелоризм может быть симптомом энцефалоцеле решетчатой кости.

ТРАВМА

Переломы эпифиза. Переломы бывают простыми и осложненными. В растущей кости участком наименьшего сопротивления патологическим воздействиям является место соединения между метафизом кости и хрящевой эпифизарной пластинкой. Тщательная репозиция при переломах кости в этом месте способствует быстрому ее срастанию (в течение 2—4 нед). В то же время при ударе, приходящемся вдоль оси длинной кости, повреждаются хрящевые ростковые клетки или нарушается кровоснабжение хряща, что приводит к разрушению его эпифизарной пластинки с последующим нарушением роста кости. При недостаточно правильном репонировании перелома, проходящего под прямым углом через

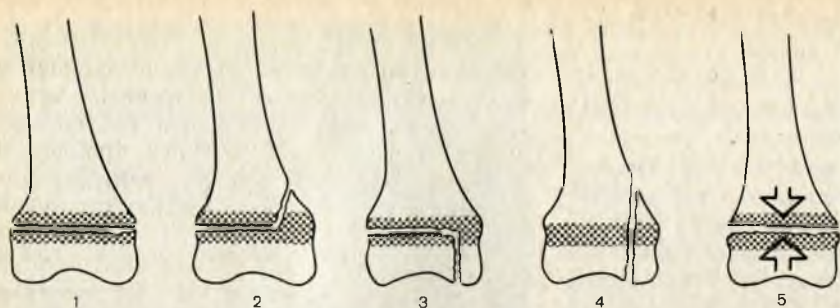


Рис. 22-20. Классификация эпифизарных переломов по Гаррису — Солтеру.

1 — эпифиз отделен от метафиза, неповрежденный ростковый слой клеток остается с эпифизом; срастание перелома быстрое; нарушения роста костей редки; 2 — перелом сходен с таким при 1 типе, за исключением небольшого отломка метафиза, остающегося с эпифизом; заживление быстрое, кость растет нормально (переломы этих двух типов наиболее распространены); 3 — линия перелома частично проходит через ростковую пластинку и распространяется на сустав; для профилактики бокового травматического артрита необходима точная репозиция отломков, иногда требуется открытая репозиция; рост кости нарушается редко; 4 — линия перелома проходит от сустава через ростковую пластинку к метафизу; обычно требуется открытая репозиция для профилактики одностороннего нарушения роста кости и травматического артрита; 5 — «раздавленный» перелом, приводящий к гибели герминативных клеток эпифизарного хряща и прекращению роста кости. Этот тип встречается редко.

эпифизарную хрящевую пластинку, метафиз соединяется с эпифизом лишь мостиком, обуславливая впоследствии выраженное искривление кости.

Переломы типа Гарриса — Солтера I (рис. 22-20) рентгенологически диагностировать довольно трудно вследствие отсутствия нарушения целостности наружного контура кости. О переломе свидетельствуют характер травмы и клинически или рентгенологически наблюдаемый отек тканей. У маленьких детей вывих лодыжки, вероятно, сопровождается и эпифизарным переломом дистального отдела малоберцовой кости.

Стрессорные переломы. У детей, особенно подростков, включившихся в интенсивную физическую деятельность после некоторого перерыва (например, футбольные тренировки после летних каникул), появляются боли в проксимальном отделе большеберцовой кости или на границе дистальной трети бедра. Они объясняются переломами, проходящими через участки формирования кости. На рентгенограмме в этих участках отмечают реакцию на перелом периоста, часто принимаемую за злокачественное новообразование. Лечение заключается во временном прекращении физической тренировки, иногда могут потребоваться костыли.

Отрывы. К наиболее распространенным видам этих повреждений относится отрыв мышц бедра от места их прикрепления. Иногда происходит отрыв короткой малоберцовой мышцы в месте прикрепления ее к V плюсневой кости.

В последнее десятилетие заметно увеличилось число юношей и подростков, участвующих в организованных спортивных мероприятиях; большой процент занимающихся спортом составляют девушки. Активное увлечение спортом породило ряд проблем и споров, в том числе о целесообразности организованных, построенных по командному принципу, или индивидуальных занятий лиц этой возрастной группы.

Защитники организованного спорта считают, что контроль со стороны взрослых уменьшает риск травматизма. Применение опытными инструкторами оптимальных методов обучения тому или иному виду спорта также способствует сокращению травматизма. Риск получения травмы у детей значительно меньше, поскольку сила столкновения (пропорциональна массе тела и квадрату скорости) у детей меньше, чем у взрослых. Результаты исследований свидетельствуют о том, что частота травматизма во время игры в футбол у подростков, организованных в команды, заметно ниже, характер травм менее серьезен, чем в школьных командах.

Однако противники организованного спорта указывают на то, что плохой тренер часто навязывает растущему детскому организму физическую нагрузку, больше подходящую для взрослых. Травматизм увеличивается по мере увеличения числа участников в группе и длительности тренировки, а повторная, даже небольшая, травма в конечном итоге наносит тяжелый урон растущему организму.

Сторонники организованных занятий спортом считают, что под руководством опытного тренера у детей развивается уверенность в себе, они получают удовольствие от игр. При этом энергия, которую дети могли бы израсходовать без пользы, направляется в нужную сторону. Вовлечение девушек в организованные спортивные занятия поможет преодолеть некоторую дискриминацию, заранее предопределяющую их роль домохозяек. Противники организованных видов спорта указывают на опасную роль плохого руководителя, придающего большее значение победе, нежели физической подготовке, и уделяющего чрезмерное внимание внешним атрибутам (спортодежде и пр.). Такой тренер тем самым искажает смысл полезной и красивой игры. Выражение «не обеспечил успеха команде» представляет для ребенка серьезную эмоциональную травму.

Сторонники командных видов спорта считают, что они способствуют широкой общенациональной физической подготовке взрослого населения, предполагающей и «командные усилия». Командная организация обеспечивает условия для работы тренера со всеми спортсменами, а не только со «звездами». Критики командных видов указывают на важное значение индивидуального спорта

для нормального развития человека. Они озабочены и тем, что «командный интеллект» подавляет индивидуальность и возможности каждого спортсмена.

СПОРТИВНЫЙ ТРАВМАТИЗМ

В скелете растущего организма есть участки, чрезвычайно чувствительные к травме; к ним относятся ростковая пластинка (физис), эпифиз и апофиз.

Рост кости в длину происходит в области физиса. У детей возможно растяжение связок, но не они часто служат наиболее слабым местом при резком напряжении. При ударе, приходящемся на кость, повреждается ее наиболее слабый участок, а именно эпифизарный хрящ. Такое повреждение иногда сопровождается нарушением роста. Хроническая травма растущей плечевой кости в результате метательных движений иногда приводит к перелому проксимальной ее части в области физиса.

Эпифиз, помимо концевой отдела кости и суставного хряща, включает в себя слой эпифизарного хряща, неотличимого от клеток физиса. За счет эпифиза происходит рост проксимального и дистального отделов кости в диаметре и формирование сустава. Под суставным хрящом находится слой физарных (ростковых) клеток (подобных таковым ростковой пластинки, опорой которым служит центральная часть эпифиза кости). Повторное чрезмерное сдавление этих клеток о подлежащую костную основу вызывает не только их временное повреждение, но и изменение конфигурации сустава и развитие стойких артритов, например повреждение дистальной части плечевой кости. Причиной расщепляющего остеохондрита, так характерного для коленного сустава, часто служит травма.

Крупные сухожилия прикрепляются к костному апофизу через прослойку эпифизарного хряща. У сухожилий, прикрепляющихся к костям через апофизарные хрящевые пластинки, повышена предрасположенность к отрыву. Чаще всего это происходит на бедре, включая мышцы, прикрепляющиеся к костям таза. **Болезнь Осгуда — Шлаттера** представляет собой хронический частичный отрыв поднадколенниковой связки четырехглавой мышцы бедра от бугристости передней поверхности большеберцовой кости.

Стрессорные переломы. Стрессорные переломы бывают не только у детей, но их растущие кости наиболее чувствительны к этого рода нагрузкам. Под воздействием необычного удара или напряжения корковый слой кости принимает структурно более прочную форму. Часть костной ткани, разрушенной под воздействием остеокластов, замещается концентрическими пластинками. Перелом происходит в участке костной ткани, временно разрушенной остеокластами (процесс, продолжающийся в течение несколь-

ких недель). Стрессорные переломы, как правило, наблюдаются через несколько недель интенсивной физической нагрузки после длительного перерыва. Они чаще всего происходят в области большеберцовой кости, дистального отдела малоберцовой кости и плюсневых костей.

Профилактика спортивного травматизма

Предварительный медицинский осмотр. Обязательное врачебное обследование при приеме в спортивные секции позволяет исключить детей, предрасположенных к травмам, подобрать им соответствующую физическую нагрузку, осмотреть многих подростков, которые в противном случае никогда бы не попали к врачу. В этой связи возникает вопрос о возможности или необходимости решения соответствующих задач, поставленных органами здравоохранения. Несмотря на огромную потребность в таких медицинских обследованиях, процент выявления заболеваний при этих осмотрах довольно низкий (около 1). В США насчитывается около 7 000 000 детей, обучающихся в средних школах и занимающихся в межшкольных спортивных секциях, а также большое число занимающихся во внешкольных секциях. Примерно 15% данных, полученных в результате проведенных обследований, ложноположительны. Они вызывают излишнее беспокойство и требуют дополнительных денежных затрат на проведение консультаций с целью определения пригодности детей к занятиям спортом. Некоторые спортивные врачи советуют детям со слабым связочным аппаратом не заниматься спортом или поступить в подготовительные группы. Однако убедительные данные, доказывающие эффективность этих мероприятий в снижении травматизма, отсутствуют.

Если решается вопрос о пригодности ребенка к занятиям спортом, необходимо четко определить цель его обследования. Если это ежегодный профилактический осмотр, то можно провести полноценное физикальное обследование. При определении пригодности к спортивным занятиям необходимо выявить состояния, которые препятствуют занятиям специфическим видом спорта, могут усугубиться во время занятий или указывают на повышенную предрасположенность к травматизму.

Амбулаторная карта представляет собой основной источник необходимых сведений, особенно о перенесенных травмах черепа, обмороках во время тренировок или повторных растяжениях сухожилий. Оценка функций органов зрения и слуха, носа, глотки, данные аускультации легких или оценка сухожильных рефлексов имеют небольшое значение. Контроль за артериальным давлением обязателен. Он особенно необходим при предварительном определении изометрической нагрузки, например при поднятии штанги, когда артериальное давление заметно повышается. Оценка призна-

ков половозрелости позволит своевременно проконсультировать недоразвитых в этом отношении детей и избежать спортивных коллизий; вместе с тем отсутствуют данные об эффективности этих мероприятий в снижении травматизма. Некоторые специалисты считают необходимым оценивать состояние связочного аппарата одного или всех суставов, но этот вопрос еще не решен. Исследования крови и мочи не имеют какого-либо существенного значения.

Подготовка к занятиям спортом. Дети, родители и тренеры должны понимать необходимость соответствующей предсезонной подготовки к занятиям или соревнованиям, следует осудить практику быстрого уменьшения массы тела для перехода борцов в меньшую весовую категорию. Определение правильности выбора вида спорта иногда требует больших усилий. Чересчур активный тренер порой поощряет чрезмерную нагрузку или длительные занятия. При выполнении упражнений, направленных на укрепление мышц, детям следует объяснять необходимость работы с меньшей массой и большей частотой; обратная тактика может быть вредна. Недостаточное соблюдение правил может угрожать безопасности детей. Знание этих и других вопросов требует участия врача в проведении спортивной программы и занятий со студентами, родителями и тренерами.

Врачи могут повлиять на отношение общественности к спорту. Их роль заключается в освещении вопросов эмоционального и физического перенапряжения.

Защитное снаряжение. В разработке защитных приспособлений для детей, занимающихся спортом, достигнуты определенные успехи. Однако в стремлении превзойти соответствующие модели для взрослых специалисты иногда чересчур усердствуют. Например, футбольные бутсы с шипами могут быть причиной частых травм голеностопного сустава; чем длиннее шипы, тем выше частота несчастных случаев. Игра в кроссовках, кажущаяся непрофессиональной, на самом деле более безопасна. Фабрики не всегда обеспечивают детей школьного возраста обувью и снаряжением соответствующего размера. Иногда в защитном слое одежды трудно разглядеть ребенка; у экипированного таким образом ребенка не может быть достаточной координации движений.

Изменения правил. Организации, ответственные за некоторые виды спорта, в целях обеспечения безопасности детских игр пытаются изменить их правила (например, ограничение числа бросков при игре в бейсбол до 6 в неделю). Роль правил может быть сведена на нет, если родители разрешают детям во время домашних тренировок значительно большее число бросков, чем предусмотрено правилами. Запрещение метать копьё, использовать тело для блока в футболе и скользить на старте при игре в бейсбол позволило снизить травматизм. Врачам, контролирующим эти игры, следует энергично проводить в жизнь эти правила.

Клинические вопросы. Свести травматизм до минимума можно благодаря внимательному отношению к любой жалобе ребенка на боль. Небольшие микротравмы следует своевременно выявлять и тем самым предотвращать их последствия.

Хью Дж. Уоттс, Джон Киркпатрик мл. (Hugh G. Watts, John Kirkpatrick, Jr.)

Список литературы

- Currarine G.* Normal variants in congenital anomalies in the region of the obelion.— *Am. J. Roentgenol.*, 1976, 127, 487.
- D'Angielis J. A., Fisher R. L., Ozonoff M. B.* et al. ^{99m}Tc-polyphosphate bone imaging in Legg-Perthes disease.— *Radiology*, 1975, 115, 407.
- Dunn P. M., Evans R. E., Thearle M. J.* et al. Congenital dislocation of the hip: Early and late diagnosis and management compared.— *Arch. Dis. Child.*, 1985, 60, 407.
- Fraumani J. F., Geiser G. G., Manning M. D.* Wilms' tumor and congenital hemihypertrophy: Report of five new cases in review of literature.— *Pediatrics*, 1967, 40, 886.
- Garrick J. G., Smith N. J.* Preparation sports assessment.— *Pediatrics*, 1980, 66, 803.
- Hemple D. J., Harris L. E., Svien H. J.* et al. Craniosynostosis involving the sagittal suture only. Guilt by association?— *J. Pediatr.*, 1961, 58, 342.
- Ianaconne G., Guerlini G.* So-called clover-leaf skull syndrome: Report of three cases with discussion of its relationships with thanatophoric dwarfism and the craniosynostosis.— *Pediatr. Radiol.*, 1974, 2, 157.
- Micheli L. J.* Sports injuries in children and adolescents.— In: *Sports Medicine and Physiology*/Ed. R. Straus.— Philadelphia: WB Saunders, 1979, p. 288–303.
- Moe J. H., Winter R. B., Bradford D. S.* et al. *Scoliosis and Other Spinal Deformities.*— Philadelphia: WB Saunders, 1978.
- Passarge E., Lenz W.* Syndrome of caudal regression in infants of diabetic mothers.— *Pediatrics*, 1966, 37, 672.
- Rang M.* *Children's Fractures.*— Philadelphia: JB Lippincott, 1974.
- Smith D. W.* *Recognizable Patterns of Human Malformation.*— 3rd ed.— Philadelphia: WB Saunders, 1982.
- Tachdjian M. O.* *Pediatric Orthopedics.*— Philadelphia: WB Saunders, 1972.
- Warkany J.* *Congenital Malformations, Notes and Comments.*— Chicago: Year Book Medical Publishers, 1971.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДИСПЛАЗИИ СКЕЛЕТА

Врожденное системное заболевание скелета само по себе встречается редко, но служит основной причиной карликового роста и разных видов деформации скелета. К ним относятся дисплазии (нарушение роста), дизостозы (пороки развития костей), идиопатический остеоз (патологическая резорбция кости), хромосомные aberrации с недоразвитием скелета и метаболические нарушения, вызывающие повреждения скелета.

Терминология. Термин «карликовость» заменен термином «дисплазия». Генетическая дисплазия имеет клинические генетические и/или рентгенологические характеристики. Название отражает вовлеченный в процесс отдел скелета или некоторые другие

особенности клинической картины заболевания. Характеризующиеся карликовым ростом заболевания делят на состояния с коротким туловищем и короткими конечностями; последние в свою очередь подразделяют на ризомелию (укорочение в основном проксимальных сегментов конечностей), мезомелию (укорочение средних сегментов) и акромелию (укорочение дистальных сегментов). При дисплазии типа акромезомелии укорочены как средние, так и дистальные отделы конечностей. Другие названия дисплазий разных отделов скелета отражают их специфическую рентгенологическую картину (например, пятнистая хондродисплазия) или локализацию процесса (например, эпифизарная, метафизарная или диафизарная дисплазия). При первичном поражении черепа применяют приставку черепно-, при выраженном поражении позвоночника — спондило-.

Диагноз и оценка. В большинстве случаев при врожденных дисплазиях костного аппарата выявляется непропорциональность длины конечностей и туловища. Обычно у больного конечности относительно короткие, что заметно даже при врожденной спондилоэпифизарной дисплазии и метатропной дисплазии, при которых по мере роста ребенка выявляется очевидная диспропорция между укороченным туловищем и конечностями. При нерезко выраженной разнице в длине туловища и конечностей о дисплазии свидетельствует непропорционально большая голова (например, при ахондро- или гипохондроплазии). Сопутствующие аномалии помогают поставить правильный диагноз. При дисплазии Книста, врожденной спондилоэпифизарной дисплазии и артрофтальмопатии Стиклера довольно часто наблюдают расщепленное небо («волчья пасть»); полидактилия часто сочетается с хондроктодермальной дисплазией (синдром Эллиса — Ван-Кревельда), асфиктической торакальной дисплазией и другими синдромами, характеризующимися короткими ребрами и полидактилией.

Дети грудного возраста с короткими ребрами и полидактилией, танатотропной дисплазией и летальным перинатальным несовершенным остеогенезом умирают в результате дыхательной недостаточности, обусловленной небольшой короткой грудной клеткой.

Дисплазия скелета выявляется у детей любого возраста. Наиболее частой причиной обращения родителей к врачу бывает непропорционально малый рост ребенка за счет либо относительно коротких конечностей, либо туловища в сочетании с кифозом или сколиозом. При пятнистой хондродисплазии (кальцифицирующая хондродистрофия, синдром Конради — Хюнерманна), гемимелической эпифизарной дисплазии (синдром Тревора) и множественных хрящевых экзостозах часто отмечают асимметричный рост конечностей. Клиническую картину могут определять сниженная плотность костей скелета, например при синдромах несовершенного остеогенеза, или их повышенная плотность, гематологические

или неврологические осложнения, например, при гиперостозной дисплазии скелета.

Тактика при указанных нарушениях развития скелета одинакова независимо от времени обращения к врачу. Для установления истинной природы заболевания следует провести тщательный анализ течения беременности, пери- и постнатального развития ребенка, а также данных семейного анамнеза. При физикальном обследовании оценивают симметричность и пропорциональность телосложения больного и пытаются выявить сопутствующие пороки развития скелета и других органов и систем: измеряют рост, длину верхнего и нижнего сегментов (ВС и НС соответственно) тела, размах рук, окружность головы и груди; данные периодических измерений регистрируют и наносят на диаграмму в соответствующих картах роста. Для больных с ахондропатической дисплазией или другими заболеваниями разработаны специальные карты роста. Определение отношений ВС/НС и размах рук/рост помогает поставить правильный диагноз. Например, большее, чем в норме, отношение ВС/НС характерно для брахискелии (при которой размах рук обычно меньше роста, длины туловища), тогда как уменьшение отношения ВС/НС встречается при коротком туловище, например, при спондилоэпифизарной дисплазии.

При проведении дифференциальной диагностики скелетных дисплазий необходимо рентгенологическое обследование больного. Для диагностики некоторых состояний и оценки осложнений, специфичных для каждого вида дисплазий, требуется серийное рентгенологическое обследование.

Во время консультирования детей бывает необходимо провести весь комплекс обследований скелета, а именно переднезаднюю, боковую и обзорную рентгенографию черепа, переднезаднюю и боковую позвоночника и переднезаднюю костей таза и конечностей, по отдельности кистей и стоп. Рентгенография стоп в боковой проекции имеет большое значение для идентификации участков окостенения пяточной кости и выявления гипоплазии пяточной и таранной костей при эпифизарной дисплазии.

При одних заболеваниях диагноз ставят на основании рентгенологической картины, при других для его уточнения необходимо серийное рентгенологическое обследование или ревизия рентгеновских снимков опытными специалистами. В некоторых странах для этих целей существуют специальные регистры скелетных дисплазий.

Патологоанатомические признаки. При разных видах дисплазий, особенно при летальных заболеваниях новорожденных, обнаруживают специфические гистологические или ультраструктурные изменения. Во время вскрытия необходимо по возможности отобрать для исследования материал реберно-хрящевого сочленения и ростковые пластинки гребешка подвздошной кости и таких длинных костей, как бедренная, больше- или малоберцовая.

Наибольшее диагностическое значение имеет прижизненная биопсия ребра или гребешка подвздошной кости. Оптимальной является трепанационная биопсия гребешка подвздошной кости. Соответствующие исследования позволяют отдифференцировать довольно сходные состояния, но при некоторых дисплазиях обнаруживают лишь неспецифичные гистопатологические изменения. В таких случаях патологоанатомическое исследование позволяет исключить другие заболевания.

Биохимические методы исследования. У больных с выраженной врожденной гипофосфатазией снижается активность щелочной фосфатазы сыворотки и повышается уровень фосфорилэтаноламина в моче. В культуре фибробластов у них исследуют активность костных и печеночных изоферментов щелочной фосфатазы. Для лизосомных болезней накопления характерен дефицит специфичных лизосомных ферментов в сыворотке, лейкоцитах и культуре кожных фибробластов. В то же время биохимические изменения, определяющие большинство скелетных дисплазий, остаются неизвестными. Исследования проводят интенсивно, ребенка с врожденным заболеванием немедленно консультируют со специалистами.

Определенные скелетные дисплазии характеризуются нарушением иммунитета (табл. 22-1), неврологическими нарушениями, нарушением функции почек (табл. 22-2), сердечно-сосудистой системы, снижением зрения, слуха и речевой функции (табл. 22-3).

Таблица 22-1. Дисплазии скелета, ассоциированные с иммунодефицитными состояниями

Вид дисплазии	Номер согласно классификации Мак-Кьюсика ¹
Метафизарная хондродисплазия	25 025
Метафизарная хондродисплазия с тимолимфопенией	20 090
Метафизарная с тяжело протекающей комбинированной иммунологической недостаточностью (дефицит аденозиндезаминазы)	24 275
Метафизарная с нарушением функции поджелудочной железы и нейтропенией (Швахмана)	26 040 ²
Метафизарная с короткими ребрами, с нейтропенией и нарушением функции поджелудочной железы	26 040 ²

¹ McKusick V. A. Mendelian inheritance in Man.—6th ed. — Baltimore, 1983.

² Вероятно, два разных синдрома.

Т а б л и ц а 22-2. Дисплазии скелета, часто сопровождающиеся нарушением функции почек

Вид дисплазии	Номер согласно классификации Мак-Кьюсика ¹
Заканчивающиеся летально у новорожденных	
Короткие ребра с полидактилией (синдром Салдино — Нунана)	26 353
Короткие ребра с полидактилией (синдром Мажевски)	26 352
Обычно не заканчивающиеся летально	
Асфиктическая торакальная	20 850
Акродисплазия с пигментным ретинитом и нефропатией Салдино — Мейзера	26 692

¹ *McKusick V. A. Mendelian Inheritance in man.—6th ed. — Baltimore, 1983.*

Т а б л и ц а 22-3. Дисплазии скелета, сопровождающиеся нарушением слуха

Вид дисплазии	Номер согласно классификации Мак-Кьюсика ¹
Преимущественно сенсорно-неврологические	
Врожденные	
Врожденная спондилоэпифизарная	18 390
Книста	18 655
Дистрофическая	22 260
Отонечно-пальцевой синдром	31 130
Синдром Стиклера	10 830
Обусловленные переходом процесса на VIII черепной нерв	
Остеопетроз	16 660
Краниодиафизарная	21 830
Краниометафизарная	12 300 и 21 840
Эндостальный гиперостоз (синдром Ван-Бухема)	23 910
Склеростеоз	26 950
Гиперфосфатазия	23 900
Фронтметафизарная дисплазия	13 674
Преимущественно проводниковые	
Ахондроплазия ²	10 080
Гипохондроплазия ³	14 600
Несовершенный остеогенез	16 620
Метафизарная с задержкой умственного развития	25 042

¹ *McKusick V. A. Mendelian inheritance in Man.—6th ed. — Baltimore, 1983.*

² Рецидивирующая и тяжелая форма хронического отита.

³ Редко.

Эти осложнения следует своевременно и активно диагностировать во время первичного обследования и в течение всей жизни больного проводить диспансерное наблюдение.

Лечение. Для эффективного лечения необходимы: 1) точный диагноз, 2) быстрое выявление специфических осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата и других органов и систем, 3) специфические ортопедическая коррекция и реабилитация, 4) психоземotionalная поддержка и социальные рекомендации и советы, 5) генетическое консультирование. Какого-либо специфического лечения этих состояний не существует. Соматотропный гормон при коротком росте, обусловленном дисплазией, не показан. Эффективность андрогенных гормонов сомнительна, однако есть наблюдения по использованию оксандролона.

Ортопедическая коррекция направлена на достижение максимальной подвижности и устранение деформаций; следствием их несвоевременной коррекции (до достижения юношеского возраста) может быть развитие остеоартрита с последующим образованием ложных суставов. Ранняя диагностика деформации позвоночника и ее своевременная коррекция с помощью иммобилизации или минимального хирургического вмешательства позволяет уменьшить вероятность отдаленных осложнений (сколиоз и др.).

С такими больными необходимо длительно и часто проводить интенсивную разъяснительную работу, они нуждаются в эмоциональной поддержке и рекомендациях. Некоторые общественные организации (см. список литературы) обеспечивают эмоциональную поддержку и соответствующее окружение, в котором лица с карликовым ростом лучше приспосабливаются к жизни.

НАРУШЕНИЯ РОСТА ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ И(ИЛИ) ПОЗВОНОЧНИКА

Ахондроплазия

К одному из наиболее частых врожденных системных заболеваний скелета относится ахондроплазия (хондродистрофия), наследуемая по аутосомно-доминантному типу (рис. 22-21). Примерно 80% случаев представляют собой новые мутации. Ахондроплазия встречается с частотой приблизительно 1 на 25 000 новорожденных. Патогенез ее неизвестен. При ней нарушается скорость эндохондрального роста костей с выраженным изменением формы черепа и лица.

Клиническая картина. Заболевание распознается при рождении по ризомелическому (т. е. за счет плеча и бедра) укорочению конечностей. Новорожденные отличаются небольшой длиной скелета, большой головой, выступающими лобными костями и запавшей переносицей. У детей грудного и раннего возраста на конечностях чрезмерно развиты жировые складки. Кисти, короткие и

Рис. 22-21. Больной с ахондроплазией преимущественно с проксимальным (ризомелическое) укорочением конечностей.

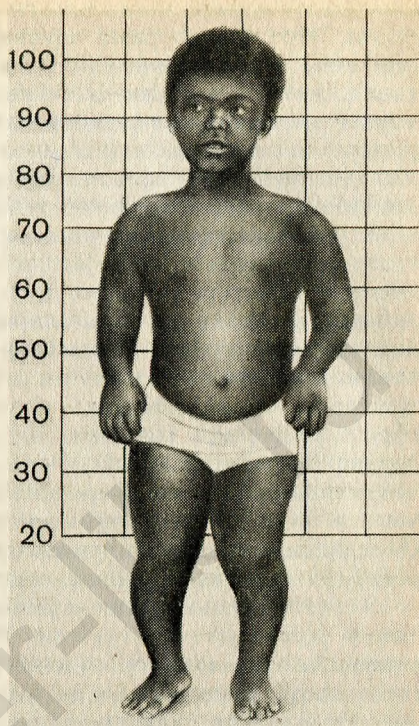
широкие, имеют сходство с трезубцем, состоящим из I, II и III пальцев и IV и V пальцев; III и IV пальцы разделены клиновидной щелью. У детей старшего возраста и подростков трезубая форма кисти становится почти незаметной, и кисть кажется короткой и широкой. Разгибание и пронация в локтевом суставе ограничены. У детей грудного возраста обычно отмечается поясничный горб, но в возрасте старше года он, как правило, исчезает, и спина становится прямой с выраженным поясничным лордозом.

При ахондроплазии часты гипотензия с задержкой физического развития. Нервно-мышечный тонус нормализуется обычно к 2—3-летнему возрасту. Разболтанность в суставах, особенно в межфаланговых, может сохраняться в течение всего детского возраста. Умственное и физическое развитие при отсутствии гидроцефалии обычно не страдает.

Голова в течение всей жизни остается большой с выступающими лобными буграми, недоразвитие верхней челюсти сочетается с относительной прогнатией нижней. Окружность головы при ахондроплазии соответствует в среднем кривой роста выше 97-го перцентиля для здоровых лиц. Для ахондроплазии разработаны специфические кривые роста, имеющие важное значение для контроля за скоростью роста головы ребенка, поскольку заболевание нередко осложняется гидроцефалией.

Неправильное положение зубов с открытым передним прикусом корригирует специалист. У детей часто рецидивируют отиты, становящиеся причиной глухоты в зрелом возрасте.

Рентгенологические признаки. На рентгенограмме определяется короткий таз с широкими крыльями подвздошных костей, горизонтально расположенной крышей вертлужной впадины и узкими глубокими крестцово-седалищными выемками. Расстояние между остистыми отростками позвонков уменьшается от L_1 к L_v в



отличие от нормы, когда оно увеличивается в каудальном направлении. Этот характерный признак у новорожденных может отсутствовать. Межпозвоночные диски увеличены, спинномозговой канал сужен. У некоторых больных выявляется трапецие- и клиновидная деформация передних отделов нижних грудных или верхних поясничных позвонков. В отдельных случаях отмечается фестончатость задней поверхности поясничных позвонков; ножки дуг позвонков на рентгенограмме в боковой проекции кажутся короткими. Основание черепа укорочено, а большое затылочное отверстие уменьшено и неправильной формы. Череп по отношению к лицевому скелету непропорционально большой, с выступающими лобными буграми и гипоплазированной верхней челюстью. Длинные кости укорочены в основном за счет проксимальных сегментов, вследствие чего кажутся довольно широкими, небольшими и толстыми. Метафизарные отделы расширены и отличаются V-образной формой (признак искривления). Шейка бедра у детей грудного возраста может быть не видна, а малоберцовая кость чрезмерно увеличена. Короткие трубчатые кости рук и ног укорочены и толще, чем в норме; особенно короткие фаланги пальцев. Переднезадний диаметр грудной клетки уменьшен, передние концы ребер расширены и имеют чашеобразную форму.

Лечение. Осложнениями ахондроплазии могут быть гидроцефалия в результате обструкции большого затылочного отверстия, сдавление поясничного отдела спинного мозга и нервных корешков, нарушение слуха в результате повторных отитов и косоглазие (вследствие черепно-лицевого дисморфизма). Заслуживают внимания и искривление ног, и стойкий кифоз. Помимо своевременной диагностики и соответствующего лечения, основное внимание необходимо уделять социальным и психологическим вопросам, связанным с карликовым ростом и необычным видом ребенка, и генетическому консультированию. Важно своевременно начать и квалифицированно проводить лечение при каждом рецидиве острого отита. Гидроцефалия присоединяется редко, но ее необходимо диагностировать возможно раньше. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что физиотерапия и иммобилизация в детском возрасте способствуют уменьшению выраженности стойкого инфантильного кифоза или лордоза, в некоторых случаях приводящих впоследствии к развитию стеноза поясничного отдела позвоночника. У некоторых детей с выраженным и прогрессирующим искривлением ног производят эпифизеодез малоберцовой кости. Остеотомию выполняют в подростковом или раннем зрелом возрасте.

Прогноз. Больные обычно ведут нормальный образ жизни, за исключением случаев редко встречающейся гидроцефалии или выраженного сдавления шейного или поясничного отдела спинного мозга. Рост составляет в среднем 131,5 см у мужчин и 125 см у женщин.

Гипохондроплазия

Эту форму карликового роста за счет укорочения конечностей (ризомелическая форма) диагностируют обычно в возрасте 2—3 лет. В соответствии с названием она должна была бы отличаться от ахондроплазии, но при всем разнообразии течения существует большое число симптомов, наблюдающихся и при последней. Морфологические исследования позволяют выявить качественно нормальную трансформацию костно-хрящевой ткани. Как ахондро-, так и гипохондроплазия наследуются, вероятно, по ауто-сомно-доминантному признаку.

Клиническая картина. Гипохондроплазию при рождении обычно не диагностируют. Голова ребенка, как правило, нормальных размеров, но при ахондроплазии ее размеры колеблются. Переносица обычно не западает, а нижняя челюсть обычной формы. Больной выглядит скорее коренастым мышечного типа. Кисти и стопы короткие и широкие, но без характерной формы трезубца, а ноги обычно прямые, иногда с незначительным варусным искривлением в коленных суставах (*genua varum*). В некоторых случаях отмечают небольшой поясничный лордоз, наклон таза кпереди, умеренное ограничение разгибания в локтевом суставе. Все эти признаки резко выражены при ахондроплазии.

Рентгенологические признаки сходны с таковыми при ахондроплазии, но могут несколько различаться. Характерны выступающие бугорки на плечевой кости в месте прикрепления дельтовидной мышцы, относительно короткая локтевая кость, выступающий шиловидный отросток лучевой кости, относительно длинная малоберцовая кость и сужение расстояния между ножками позвонков $L_1 - L_V$ (оно может и не изменяться).

Осложнения. Имеются сообщения о случаях отставания умственного развития при гипохондроплазии. Возможно, это лишь совпадение.

Лечение. Осложнения гипохондроплазии немногочисленны, за исключением карликового роста. Проблемы ортопедического характера возникают при коррекции таких состояний, как искривление костей ног или сдавление поясничного отдела спинного мозга.

Танатофорическая дисплазия

Одну из наиболее частых врожденных аномалий, заканчивающуюся летально, представляет собой танатофорическая дисплазия. Она в большинстве случаев отличается спорадичностью. Известен случай ее семейного развития в сочетании с клевероподобной деформацией черепа.

Длина тела новорожденных меньше, чем при ахондроплазии. Характерны выступающие лобные бугры, короткий седловидный

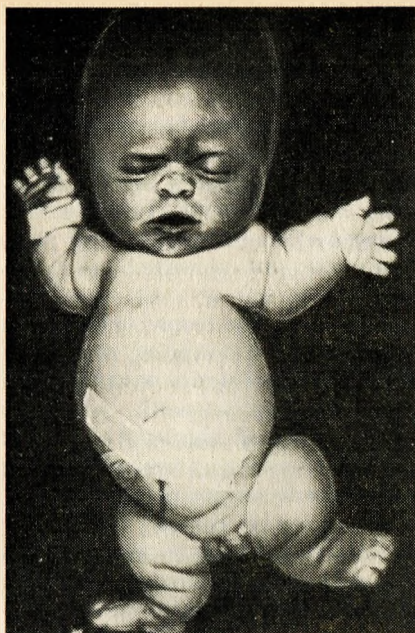


Рис. 22-22. Ребенок с танатофорической дисплазией: короткие конечности, большая голова, выступающие лобные бугры и западающая переносица.

нос и выступающие глазные яблоки (рис. 22-22). Чрезвычайно короткие конечности направлены в сторону от туловища. Грудная клетка небольшой формы, грушевидной. Выражена мышечная гипотония, элементарные рефлексy отсутствуют. Рентгенологически заметно ризомелическое укорочение длинных костей с расширенными метафизами, имеющими вид плоских чаш с остроконечными экзостозами по краям. Типичны изменения поясничного отдела позвоночника: тела позвонков в боковой проекции уплощены, с зубцеобразными дефектами в их центральной части, в переднезадней проекции позвонки имеют форму перевернутой буквы U. По форме таз сходен с таковой при ахондроплазии, вертлужная впадина короткая и плоская, крестцово-седалищные выемки небольшие, определяются остроконечные экзостозы крестца и седалищной кости. Череп большой, сужен у основания, большое затылочное отверстие уменьшено. В некоторых случаях он клевероподобно деформирован. У всех умерших детей обнаруживают гидроцефалию (рис. 22-23).



Рис. 22-23. Ребенок с деформацией черепа по типу листа клевера в сочетании с танатофорической дисплазией.

Ахондрогенез I (Паренти — Фраккаро) и ахондрогенез II (Лангера — Салдино)

Эти редко встречающиеся аутосомно-рецессивные аномалии заканчиваются летально. Их клиническая картина сходна, различаются они только рентгенологически. Голова у новорожденных с ахондрогенезом I кажется относительно большой по сравнению с туловищем, череп чрезвычайно мягкий с многочисленными небольшими размеров пальпируемыми островками костной ткани. Шея очень короткая, а чрезвычайно короткие руки имеют вид обручков. Грудная клетка небольшая и имеет скорее бочкообразную, нежели грушевидную, форму. Рентгенологически ни в одном позвонке не обнаруживают признаков окостенения, хотя их ножки и дуги в нижней половине крестцового отдела оказываются окостеневшими. Ребра тонкие, часто с множественными переломами; переломы длинных костей обычно не встречаются. Бедрa кажутся короткими и квадратными, с выступающими кпереди костными контурами по краю метафизов.

Карликовый рост детей с ахондрогенезом II (рис. 22-24) обусловлен выраженным укорочением конечностей, но голова по размерам более пропорциональна по отношению к туловищу. Короткая шея спрятана в кожных складках; туловище короткое с большим выступающим животом. Рентгенологические признаки отличаются от таковых при ахондрогенезе I или танатофорической дисплазии. Минерализация черепа недостаточна, но не до такой степени, как при ахондрогенезе I. Ребра короткие, но толщина их относительно не изменена. Окостенения тел позвонков часто не наступает, но иногда его участки обнаруживаются в отдельных нижегрудных и верхнепоясничных позвонках. Подвздошные кости небольшие, медиальные, и нижние края их вогнуты; окостенение седалищной и лобковой костей отсутствует. Трубчатые кости очень короткие с расширенными метафизами, имеющими вид плоских чашек, и точечными участками обызвествления по латеральному и медиальному краям ростковой пластинки.



Рис. 22-24. Новорожденный с ахондроплазией II (Лангера — Салдино) с чрезвычайно короткими конечностями и шарообразным телом.

Короткороберно-полидактилические синдромы

К этим синдромам относятся заканчивающиеся летально дисплазии скелета новорожденных (рис. 22-25), синдромы Салдино — Нунана и Мажевски и обычно не заканчивающиеся смертью асфиктическая торакальная и хондрэктодермальная (синдром Эллиса — Ван-Кревельда) дисплазия. Все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Общим для них служат дыхательные нарушения вследствие гипоплазии легких, заключенных в узкой грудной клетке с чрезвычайно короткими ребрами. У больных с синдромами Салдино — Нунана и Мажевски и с хондрэктодермальной дисплазией (иногда и при асфиктической торакальной дисплазии) почти всегда выявляют полидактилию.

Синдром Салдино — Нунана характеризуется высокой частотой аномального развития аногенитальной зоны (атрезия заднепроходного отверстия, урогенитальный свищ) и постосевой полидактилией, тогда как для синдрома Мажевски типичны расщепление губы и неба, разнообразные аномалии внутренних органов, в том числе гипоплазия надгортанника, пороки сердца, а также пре- и постосевая полидактилия. Рентгенологически при обеих формах аномалий определяются чрезвычайно короткие, горизонтально расположенные ребра. Размеры таза при синдроме Салдино — Нунана небольшие, он недоразвит, края вертлужной впадины неправильны, а при синдроме Мажевски он развит нормально. В некоторых случаях при синдроме Салдино трубчатые кости недоразвиты с нерезко выраженной границей между корковым и губчатым слоями; в других случаях по краям метафизов видны продольные шпоры, центральная часть метафизов выпукла. При синдроме Мажевски они выглядят относительно нормальными, за исключением непропорционально короткой большеберцовой кости.

У новорожденных иногда трудно провести дифференциальную диагностику между асфиктической торакальной и хондрэктодермальной дисплазиями. В том и другом случае конечности укорочены, отмечаются полидактилия и дыхательные нарушения из-за недоразвитой грудной клетки, большая вариабельность клинической и рентгенологической картин. На рентгенограмме выявляют короткие, горизонтально расположенные ребра и короткие тазовые кости с шиповидными разрастаниями по медиальному и латеральному краям вертлужной впадины. Многие больные переживают период новорожденности. Дыхательные нарушения с возрастом уменьшаются.

При асфиктической торакальной дисплазии полидактилия может отсутствовать или ограничивается кистями. Пороки сердца встречаются редко. У многих выживших больных развиваются прогрессирующие заболевания почек, в том числе гломерулонефрит, цистит и интрестициальные воспалительные процессы.

Рис. 22-25. Новорожденный с короткорберной полидактилией I (Салдино — Нунана) с небольшой грудной клеткой, постосевой шестипалостью и как претак и постосевой семипалостью стоп.



У больных с хондродермальной дисплазией часты пороки сердца (обычно дефекты межпредсердной перегородки) и эктодермальные аномалии, включающие в себя и недоразвитие ногтей, врожденные зубы, множественные уздечки верхней губы, расщепление губы и неба и эписпадию.

Короткие ребра встречаются и при других дисплазиях (например, при танатофорической, иногда при врожденной спондилоэпифизарной, при пятнистой хондродисплазии и синдроме метафизарной дисплазии в сочетании с нейтропенией), но полидактилия при них отсутствует.

Нарушения функции дыхания (респираторный дистресс-синдром) при синдромах Салдино — Нунана и Мажевски не поддаются коррекции. У некоторых детей с асфиктической торакальной дисплазией или выраженными хондродермальной дисплазией и нарушениями дыхания последние корригируются спонтанно. При асфиктической торакальной дисплазии операция, предусматривающая увеличение объема грудной клетки, с последующей длительной искусственной вентиляцией легких позволяет продлить жизнь новорожденного. У выживших часто развивается хроническая почечная недостаточность.

Камптомелическая дисплазия

Камптомелическая дисплазия характеризуется карликовым ростом за счет укорочения конечностей, искривлением трубчатых костей, особенно ног, кожными ямочками на передней поверхности искривленной большеберцовой кости и другими сопутствующими аномалиями. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, в большинстве случаев передается от фенотипичных женщин; у некоторых из них обнаруживают кариотип 46, XY. Связь между типом наследования и скелетной дисплазией до сих пор не объяснена.

Классическим признаком служат необычно длинные и тонкие, как правило, искривленные в средних отделах трубчатые кости. Участки искривления большеберцовой и малоберцовой костей иногда прикрыты кожными складками. Выраженные нарушения дыхания, преимущественно из-за небольшой грудной клетки, узкой гортани и гипоплазии трахеи, рано приводят к летальному исходу. Наряду с основной встречаются другие врожденные аномалии.

Рентгенологически определяется резко увеличенный долихоцефалический череп с узкими небольшими глазницами. Все ребра обычно узкие. Тела шейных позвонков недоразвиты, а расстояния между ножками дуг позвонков поясничного отдела увеличены. Таз высокий, узкий и гипоплазированный.

Камптомелия (искривление конечностей) наблюдается при камптомелической дисплазии, несовершенном остеогенезе (по крайней мере четыре формы) и гипофосфатазии (доминантная и рецессивная формы). Дугообразное и угловое искривление конечностей встречается и при других скелетных дисплазиях и аномалиях.

Пятнистая хондродисплазия (пятнистая эпифизарная дисплазия)

Пятнистая хондродисплазия включает в себя несколько типов дисплазий, при которых рентгенологически в эпифизах, околоуставных тканях и зонах роста обнаруживают точечные очаги обызвествления. Их выявляют по крайней мере при трех определенных формах генетических скелетных дисплазий, имеющих разные названия — болезнь Конради, врожденная кальцифицирующая хондродистрофия, пятнистая эпифизарная дисплазия. К этим синдромам относятся выраженная, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу ризомелическая форма, аутосомно-доминантная (Конради — Хюнерманна) и более легкая, связанная с X-хромосомой, формы. У некоторых больных происходит ларингомалация с точечными участками оссификации хрящей гортани, приводящая к развитию выраженной дыхательной недостаточности с инспираторной обструкцией. Асимметрия длины ног характерна для дисплазии Конради — Хюнерманна.

Эпифизарная дисплазия

Для этой формы дисплазии характерна уплощенная, фрагментированная или неправильная форма эпифизов. Раннее проявление заболевания состоит в замедленном развитии эпифизов некоторых костей. Этот вид дисплазий можно твердо разделить на формы с поражением позвоночника (спондилоэпифизарная дисплазия) и без него (множественная эпифизарная или полиэпифизарная диспла-

зия). Многих больных нельзя с определенностью отнести к той или другой группе.

Спондилоэпифизарная дисплазия. Для больных характерны уплощенные неправильной формы позвонки с замедленным окостенением их тел. Эти изменения непатогномоничны для спондилоэпифизарной дисплазии (СЭД), поскольку неправильная форма позвонков, в том числе частое развитие грыжи Шморля, бывает и при множественной эпифизарной дисплазии. Точный диагноз может быть поставлен только при сравнении рентгенограмм, выполненных в разном возрасте. В некоторых случаях СЭД скелета становится очевидной уже у новорожденного (врожденная СЭД), в других карликовость развивается в детском возрасте (поздняя СЭД). Врожденная форма передается по аутосомно-доминантному типу и клинически проявляется по-разному; поздняя форма СЭД встречается как при X-связанной рецессивной, так и при аутосомно-доминантной формам.

Укорочение конечностей у новорожденных при врожденной СЭД имеет ризомелический характер (т. е. за счет плеча и бедра), но они кажутся длинными по сравнению с туловищем. Кисти и стопы нормального размера, поэтому пальцы выглядят чрезмерно длинными. Стопа часто деформирована. Голова обычных размеров с чрезвычайно короткой шеей, наклон головы ограничен. Гипоплазия зубовидного отростка осевого позвонка приводит к смещению атлантаокипитального сочленения со сдавлением шейного отдела спинного мозга и корешков спинномозговых нервов. Резко выраженный дорсальный кифоз, придающий грудной клетке широкую бочкообразную форму, и сколиоз развиваются, как правило, в юношеском возрасте. Выраженный поясничный лордоз, нередко с варусным или вальгусным искривлением коленного сустава, приводит к утиной походке. Почти всегда отмечается расщепление неба. Более 50% больных страдают выраженной миопией, предрасполагающей к развитию дегенеративных изменений сетчатки и ее отслойке.

Рентгенологически врожденная СЭД характеризуется платиспондилией и эпифизарной дисплазией. Окостенение эпифизарных центров у новорожденных задерживается, особенно в области локтевых, коленных и тазобедренных суставов. Появляющиеся в конце концов эпифизарные центры окостенения отличаются неправильной, уплощенной формой и фрагментированы. Вовлечение в патологический процесс проксимального эпифиза бедренной кости приводит к развитию выраженной соха вага. Трубочатые кости, особенно бедренная и плечевая, кажутся укороченными, но кисти имеют обычные размеры или минимально изменены. Позвонки у детей яйцевидной формы, но позднее уплощаются и принимают неправильную форму с уменьшением высоты межпозвоночных дисков. Гипоплазию зубовидного отростка осевого позвонка диагностируют при подвывихе C_1 на C_{11} .

У некоторых больных с врожденной СЭД клиническая картина несколько иная или отмечаются относительно умеренные нарушения, свидетельствующие о генетической гетерогенности.

Карликовый рост при поздней форме СЭД (X-связанный рецессивный тип) диагностируют в возрасте 5—10 лет, когда рост позвоночника замедляется, спина становится сутулой, развиваются разные формы кифосколиоза (от умеренного до тяжелого), отношение ВС/НС уменьшается. У взрослых больных мужчин отмечается умеренный карликовый рост с коротким туловищем, большой грудной клеткой и относительно нормальной длиной конечностей. Кисти, голова и стопы кажутся нормальными. У детей старшего возраста и подростков возможны неопределенные боли в спине; у взрослых молодого возраста обычно развивается болезненный остеоартрит с ограничением подвижности позвоночника и тазобедренных суставов. Возможно также поражение плечевых, реже коленных и голеностопных, суставов.

Рентгенологически при поздней форме СЭД у детей и подростков отмечают патогномичные изменения в поясничных позвонках. Их тела отличаются плоской формой с клиновидной деформацией центральных и задних отделов верхней и нижней пластинок. В участках эпифизарного кольца костная ткань не определяется. Вследствие уменьшения высоты межпозвоночные диски кажутся окостеневшими, но окостенение происходит в теле позвонка. Преждевременная дегенерация диска уже в раннем детском возрасте приводит к развитию изменений, свойственных остеохондродисплазии. Вертлужная впадина глубокая, а шейка бедренной кости короткая. Умеренные диспластические изменения происходят во всех больших суставах, особенно в тазобедренных.

Дифференциальный диагноз. Начальные клинические проявления поздней формы СЭД, наследуемой по доминантному типу, в младшем детском возрасте довольно вариабельны, с четко выраженной рентгенологической картиной. Несколко состояний с метафизарными и эпифизарными изменениями получили название спондилоэпиметафизарной или спондилометэпифизарной дисплазии — в зависимости от выраженности изменений в метафизе или эпифизе (рис. 22-26). Синдром Стиклера (наследственная артроофтальмопатия) характеризуется высоким ростом, миопией и ранним развитием остеоартрита. При синдроме Шварца — Джампеля (миотоническая хондродисплазия) миотония сопровождается поражением скелета. Дисплазия Книста описана далее. Гетерогенность, наблюдаемая при спондилоэпифизарных дисплазиях, не позволяет отнести многих больных к той или иной группе.

Дисплазия Книста. При этой наследуемой по аутосомно-доминантному типу аномалии выражены замедление окостенения эпифизов бедренной кости, карликовый рост за счет уменьшения размеров туловища, прогрессирующий кифосколиоз и ограничение движений в суставах. Деформация и ограничение движений наибо-

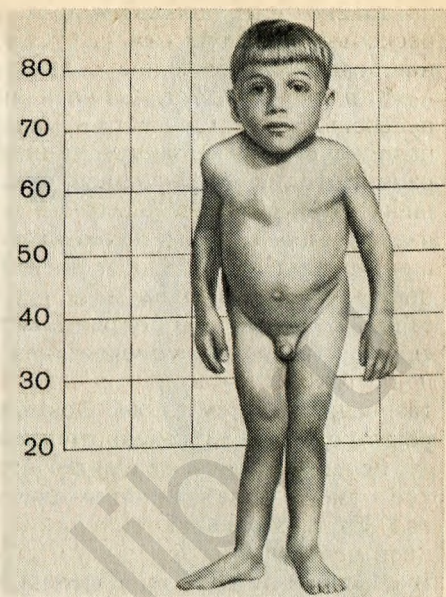
Рис. 22-26. Ребенок со спондилометэпифизарной дисплазией и типичным укорочением преимущественно туловища.

лее всего заметны в коленном суставе и мелких суставах кистей. Лицо округлое и плоское, часты миопия и расщепление неба. Рентгенологически отмечаются расхождение дуг позвонков, гипоплазия подвздошных костей с широкими и неправильными краями вертлужной впадины, гипоплазия головок бедренных костей, в течение длительного времени не выявляемые рентгенологически, и короткие тонкие трубчатые кости с расширенными метафизами. Ядра окостенения эпифизов представляются небольшими, гипопластичными, часто раздробленными на мелкие фрагменты, с возрастом образуется специфическая картина остеохондропатии эпифизов и прилегающих участков метафиза.

Синдром Книста необходимо дифференцировать от синдрома Ролланда — Десбукюиса, аутосомно-рецессивного заболевания, отличающегося более выраженным нарушением сегментации позвонков и затылочным энцефалоцеле.

Дистрофическая дисплазия

При этом аутосомно-рецессивном заболевании диспластические процессы происходят в тканях уха, трахеи, суставах, связочном аппарате и косто-хрящевой ткани. Карликовый рост обусловлен ризомелическим укорочением конечностей. У больных выражены косолопость, суставные контрактуры и деформация кистей с проксимально расположенным и патологически подвижным I пальцем (рис. 22-27). Примерно в 85% случаев в первые 2—5 нед жизни развиваются острое воспаление и набухание ушных раковин, которые остаются утолщенными, плотными и деформированными. Со временем происходит их обызвествление, а иногда и окостенение. Небо широкое и дугообразно изогнуто; расщепление его выявляют примерно у 25% больных. Ларингомалация служит причиной дыхательной недостаточности. У многих больных в средней части лба обнаруживают гемангиомы. Бедренные кости при рождении нормальные, но под действием тяжести тела часто про-



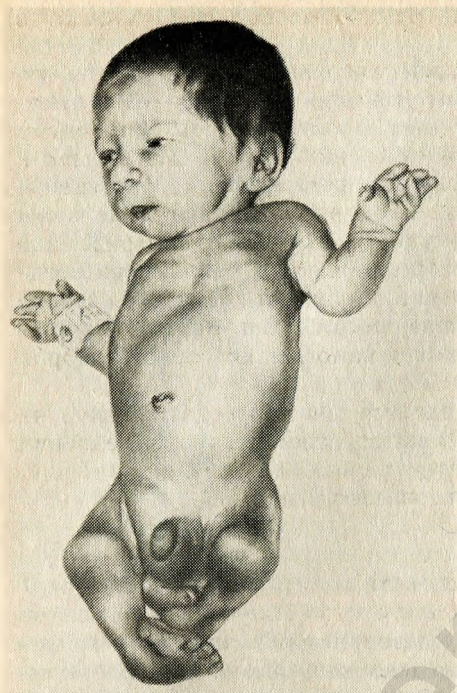


Рис. 22-27. Новорожденный с дистрофической дисплазией и деформацией коленных и локтевых суставов и I пальцев рук (и ног).

исходит вывих в тазобедренном и коленном суставах. У этих больных может наблюдаться как тугоподвижность, так и гипермобильность суставов с развитием подвывихов и вывихов, а также контрактур. В течение первого года жизни развивается прогрессирующий сколиоз. В подростковом периоде может развиться кифоз, приводящий у взрослых к развитию дыхательной недостаточности. Голова и череп имеют правильную форму. Дистрофическая дисплазия более легкой степени получила название дистрофического варианта.

При рентгенографии определяют гипоплазию эпифизов и расширение метафизов длинных трубчатых костей, неправильную форму костей (в том числе добавочные) запястья, искривление и сращение плюсневых костей с эквиноварусной деформацией. У некоторых больных спинномозговой канал сужен в каудальном направлении, кифоз в шейном отделе позвоночника обусловлен смещением $C_{II} - C_{III}$. Пястные кости и фаланги пальцев короткие и широкие, I пястная кость имеет овальную или треугольную форму и располагается низко на запястной кости.

Метатропная дисплазия

Метатропная дисплазия характеризуется короткими конечностями, грушевидными увеличенными суставами, ограничением в них движений и прогрессирующим кифосколиозом. Заболевание имеет, вероятно, генетическую гетерогенность, передается по доминантному и аутосомно-рецессивному типам. Короткие конечности определяются уже у новорожденного, быстро развивается кифосколиоз с укорочением туловища. Кифоз иногда приводит к неврологическим нарушениям вследствие углового перегиба спинного мозга. Иногда в области крестца образуется специфическая

хвостобразная кожная складка. Некоторые больные умирают в грудном возрасте.

На рентгенограмме у новорожденного выявляют выраженную платиспондилию с языкоподобным уплощением позвонков и относительно большим межпозвоночным пространством. Трубчатые кости укорочены, с неправильно расширенными метафизами, имеющими вид гантелей. Эпифизы деформированы, уплощены, неправильной формы, окостенение их замедлено. Трубчатые кости рук укорочены и расширены, с деформированными эпифизами и метафизами. Ядра окостенения костей запястья появляются позднее обычных сроков. Ребра короткие, в области костно-хрящевого сочленения расширены и имеют вид плоских чаш. Заметно расширенные гребешки подвздошных костей напоминают боевой топорик (алебарда).

Кифосколиоз обычно не поддается ни консервативному, ни хирургическому воздействию. Имеются сообщения о замедлении его развития при применении электрической стимуляции мышц, выпрямляющих туловище (крестцово-позвоночные).

Мезомелические дисплазии

Эта неоднородная группа скелетных дисплазий характеризуется преимущественно укорочением мезомелических сегментов конечностей (рис. 22-28). Тип наследования различный. При рождении установлено пять четко определенных синдромов: мезомелические дисплазии Нифергельта, Лангера, Робинова, Рейнхардта и Вернера. Наиболее распространенная форма (дисхондростеоз) выявляется лишь у детей старшего возраста. Другие изменения при мезомелии, карликовый рост и прочие аномалии не подходят ни к одной из этих категорий.

Дисхондростеоз (синдром Лери — Вейлля) характеризуется умеренным укорочением роста в сочетании с деформацией кисти (болезнь Маделунга). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с разной пенетрантностью. Непропорционально короткие кости предплечья и ног кажутся широкими. Гипоплазия и смещение в тыльную сторону дистального конца локтевой кости приводят к двусторонней деформации Маделунга. Кости запястья вклиниваются в небольшое треугольное пространство между деформированными дистальными концами лучевой и локтевой костей. Большеберцовая и малоберцовая кости кажутся широкими. У некоторых членов семьи с нормальной длиной тела диагноз дисплазии ставят лишь на основании деформации Маделунга.

Мезомелическую дисплазию Робинова, наследуемую по аутосомно-доминантному типу, диагностируют на основании плоской формы лица, мезомелического укорочения конечностей и часто встречающейся гипоплазии половых органов. Дистальный конец локтевой кости недоразвит, в некоторых слу-

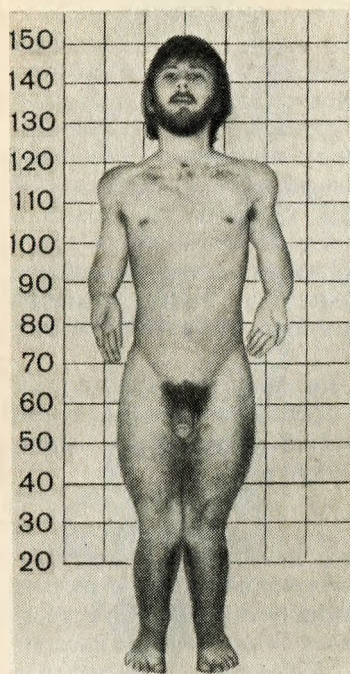


Рис. 22-28. Больной с мезомелической дисплазией и преимущественным укорочением средних (мезомелические) сегментов конечностей.

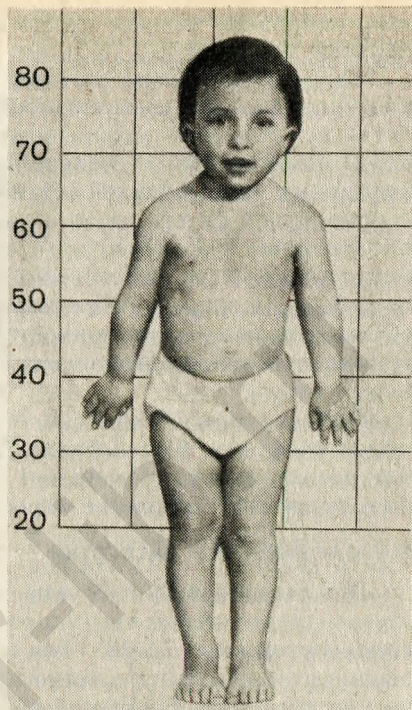


Рис. 22-29. Девочка с периферическим дизостозом с непропорциональным (акромелическим) укорочением пальцев.

чаях отмечается смещение головки лучевой кости. Характерны выступающие лобные бугры, гипоплазия нижней челюсти, гипертелоризм, смещение вниз глазных щелей, короткий и плоский нос. Гипоплазия половых органов иногда проявляется в виде крипторхизма. Ногтевые пластинки обычно гипоплазированы.

Акромезомелическая дисплазия включает в себя несколько видов дисплазий скелета, характеризующихся непропорционально малым ростом, преимущественным поражением предплечий, кистей, стоп и ног, диагностируемым при рождении или в первые несколько месяцев жизни (рис. 22-29). Лицо и голова обычно нормального размера, а туловище несколько укорочено. Эпифизы и метафизы трубчатых костей не изменены.

Ключично-черепная дисплазия

Для этого вида дисплазии типична разная степень гипоплазии мембранозных костей. Она наследуется по аутосомно-доминантному типу. У больных гипоплазируются грудинные концы ключиц

и отростки крестцовых позвонков, поздно закрывается передний родничок в виде образования многочисленных червеобразных косточек. Вследствие гипоплазии ключиц плечи опущены и выдвинуты вперед. Характерны выступающие лобные бугры, разболтанность суставов, приводящая к вальгусному искривлению коленного сустава, и аномалии развития зубов. Появление молочных зубов задерживается, их число зачастую уменьшено. Постоянные зубы также появляются позднее, расположены неправильно, деформированы или гипоплазированы. Возможно пропорциональное укорочение роста.

Рентгенологически отмечается разной степени гипоплазия ключиц и лопаточных костей. Окостенение лобковых и седалищных костей замедлено, лобковый симфиз расширен.

Синдром Ларсена

Эта генетически разнородная группа заболеваний характеризуется гипермобильностью суставов и множественными вывихами, особенно в тазобедренных, коленных и локтевых суставах. Пониженный тургор кожи и дерматорексия нетипичны. Аномалия наследуется по аутосомно-доминантному, реже по аутосомно-рецессивному типу. У ребенка выступают лобные бугры, переносица западающая, отмечаются гипертелоризм, уплощенное лицо, непропорционально короткий рост и примерно в 50% случаев расщепление небного язычка и(или) неба.

Рентгенологически определяются вывихи суставов с вторичной деформацией эпифизов. Число ядер окостенения костей запястья и предплюсны значительно увеличено, I—IV пястные кости короткие и широкие. Изредка происходит преждевременное слияние эпифиза и диафиза дистальной фаланги I пальца.

Синдром Ларсена необходимо дифференцировать от синдрома Элерса — Данлоса III (доброкачественная гипермобильность) и VII (множественная врожденная артрохалазия) типов, при которых отсутствуют сочетанное поражение костей скелета и черепно-лицевая диспропорция. Множественные вывихи суставов наблюдаются также при отонечно-пальцевом синдроме.

Отонечно-пальцевой синдром

Заболевание характеризуется специфической формой лица, деформацией кистей и стоп, пропорционально коротким ростом и иногда отставанием умственного развития. Наследуется по связанному с X-хромосомой доминантному типу с полным проявлением у мужчин и более легкой клинической картиной у женщин. Лицо уплощено в средней части с выступающими надглазничными дугами, небольшой верхней челюстью и широким основанием носа; I пальцы и дистальные сегменты других пальцев короткие и широ-

кие. У некоторых больных отмечается вывих головки лучевой и(или) бедренной костей. Расщепление неба сочетается с глухотой проводящего типа.

Метафизарная дисплазия

Метафизарная дисплазия (ранее называемая метафизарным дизостозом) представляет собой разнородную группу заболеваний с преимущественным поражением метафизов и относительно нормальными эпифизами и позвоночником. Ее всегда следует дифференцировать от витамин-D-резистентных форм рахита. Различают четыре основных типа заболеваний: Янсена (аутосомно-доминантный тип наследования), Шмида (аутосомно-доминантный тип), Спара (аутосомно-рецессивный тип) и Мак-Кьюсика (аутосомно-рецессивный тип), который называют также хрящеволосяной гипоплазией.

Тип Янсена, характеризующийся наиболее выраженным укорочением длины тела (рост взрослого около 125 см), диагностируют при рождении или в грудном возрасте. Он проявляется преимущественно ризомелическим укорочением роста, выраженным искривлением ног и гипоплазией нижней челюсти. Суставы большие, движения в них ограничены вследствие контрактур, а из-за более выраженного поражения ног руки кажутся длинными и свисающими до колен. Рентгенологически определяются изменения метафизов всех костей, в том числе стоп и кистей. Они заметно утолщены, широкие, неправильной формы, кистозно изменены. Эпифизы и позвоночник относительно нормальные. Трубочатые кости широкие и короткие, заметно искривлены. Глухота сочетается с гиперостозом свода черепа. У некоторых больных повышен уровень кальция в крови, несколько повышена активность щелочной фосфатазы. Большинство случаев представляют собой новые мутации.

Тип Шмида характеризуется незначительным или умеренным укорочением длины тела (рост взрослого 130—160 см), искривлением костей и утиной походкой. Его распознают у детей, начинающих ходить. У них обычно увеличены кисти и расширены ребра. Рентгенологические изменения менее выражены, чем при типе Янсена. Расширенные, неправильной формы метафизы могут быть фрагментированы, что создает на рентгенограмме картину крапчатости. Изменения наиболее выражены в тазобедренных, плечевых, коленных, голеностопных суставах и запястьях. В отличие от типа Мак-Кьюсика наблюдается довольно выраженное повреждение шейки бедра, приводящее к развитию соха vara. Заболевание часто путают с витамин-D-резистентным рахитом, но обмен кальция и фосфора в этом случае не изменен.

При метафизарной дисплазии Мак-Кьюсика (хрящеволосяная гипоплазия) у детей отмечают значительное укорочение

тела, искривление конечностей; кисти несколько укорочены, широкие, с разболтанными суставами. Наблюдается также эктодермальная дисплазия с тонкими, светлыми и редкими волосами и бледной кожей лица. Снижение клеточного иммунитета у некоторых детей проявляется повышенной чувствительностью к ветряной оспе, протекающей у них в тяжелой форме. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке не отличается от нормы. Эти изменения сочетаются с аганглионарной формой мегаколон.

На рентгенограмме выявляют изменения метафизов трубчатых костей при нормальной форме черепа, позвоночника и эпифизов. Они наиболее выражены в коленном суставе. В отличие от типа Шмида поражение проксимальных метафизов бедренных костей весьма умеренно. Метафизы широкие, неправильной формы, со склерозированными кистозными участками и крапчатой структурой. Малоберцовая кость относительно длиннее большеберцовой, что приводит к слабости голеностопного сустава. Выражено вальгусное искривление в коленном суставе, ребра короткие, передние отделы их расширены и имеют чашеобразную форму.

По крайней мере при трех следующих аутосомно-рецессивных синдромах наблюдается сочетание аномалий метафизов с иммунологической недостаточностью: 1) синдром Швахманна, при котором повреждение костей скелета сопровождается экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и хронической нейтропенией; 2) метафизарная хондродисплазия — тимико-алимфопенический синдром; 3) иммунологическая недостаточность вследствие дефицита аденозиндезаминазы, при которой короткий рост сочетается с нарушением формы метафизов и расширением ребер.

Спондилометафизарная дисплазия

При этой аномалии в процесс вовлекаются в основном позвонки и метафизы костей.

Спондилометафизарная дисплазия Козловски наследуется по аутосомно-доминантному типу. Отставание в росте обычно замечают у ребенка в возрасте после 1—2 лет, оно связано с укорочением туловища. С этого времени появляются утиная походка, нерезко выраженная килевидная грудная клетка (куриная грудь), кифосколиоз, некоторые больные рано начинают страдать от остеоартритов. Ребенок жалуется на боли в костях, усиливающиеся при физической нагрузке и стихающие в состоянии покоя; их ошибочно принимают за боли роста. Рентгенологически определяются изменения в метафизах трубчатых костей, иногда с несколько измененными эпифизами и платиспондилией. Тела позвонков в переднезадней проекции кажутся плоскими и широкими с выступающими суставными поверхностями и остистыми отростками («открытая лестница»).

Кроме дисплазии Козловски, описаны некоторые другие виды спондилометафизарной дисплазии с иным типом наследования.

Псевдоахондроплазия

В группу псевдоахондроплазий (псевдоахондродистрофии) входят заболевания, характеризующиеся малым ростом за счет укорочения конечностей, с умеренно выраженным укорочением туловища и обычной формой лица. Заболевание наследуется как по аутосомному, так и по рецессивному типу. Отставание роста разной степени проявляется обычно в возрасте после 2—3 лет. У некоторых больных укорочение преимущественно ризомелического характера, у других — мезомелического. Выражен поясничный лордоз. Возможна вальгусная или варусная деформация коленных суставов как следствие их гипермобильности. Деформация ног определяет утиную походку. Кисти и стопы короткие и широкие. Слабость связочного аппарата приводит к чрезмерной подвижности пальцев, как и при хрящеволосном синдроме. Особое опасение вызывают вывихи коленного сустава. В тазобедренном и коленном суставах возможно развитие контрактур, нередко ограничения движений в локтевых суставах; характерна девиация руки. К серьезным осложнениям относится раннее развитие остеоартритов.

На рентгенограмме выявляют изменения в эпифизах и метафизах трубчатых костей с платиспондилией и нарушением формы позвонков: пластинки дуг неправильной формы, а передняя часть тел приобретает языкообразную форму.

Синдром Дигве — Мельхиора — Клаузена

Характерными признаками этой редкой формы дисплазии служат укорочение туловища с бочкообразной формой грудной клетки, выраженный поясничный лордоз, ограничение подвижности в суставах и утиная походка. Она наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У некоторых больных отмечается отставание умственного развития. Рентгенологически заболевание представляет собой спондилоэпифизарную дисплазию, при которой тела позвонков спереди имеют уплощенную клювовидную форму, ядра окостенения над гребешком подвздошной кости тонкие, шнуровидной формы, а пястные кости и кости запястья небольших размеров, неправильной формы.

Трихоринофалангеальный синдром

Больные отличаются небольшим непропорциональным ростом, деформированными пальцами, редкими волосами на лице, грушевидным носом и выступающей медиальной частью бровей. Заболе-

вание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Основным рентгенологическим признаком служат конусовидные эпифизы фаланг пальцев кисти, часто сочетающиеся с брахиформой пястных и плюсневых костей. Иногда происходят изменения бедренных костей, как и при болезни Пертеса.

Остеохондродисплазия с беспорядочным развитием хрящевой и фиброзной тканей

Эту группу составляют заболевания, при которых аномальное развитие хряща или элементов фиброзной ткани приводит к деформации растущего скелета с относительной гипер- или гипоплазией его элементов. В зависимости от беспорядочной пролиферации хрящевой или соединительной ткани выделяют две подгруппы заболеваний. К характерным поражениям хрящевой ткани относятся гемимелическая эпифизарная дисплазия, множественные хрящевые экзостозы, синдром Ленгера — Гидиона (множественная экзостозпериферическая хондродисплазия), множественный хондроматоз (болезнь Олье), хондроматоз с гемангиоматозом (синдром Маффуччи) и метахондроматоз. К заболеваниям, характеризующимся поражением фиброзной ткани, относятся фиброзная остеодисплазия (Яффе — Лихтенштейна), фиброзная дисплазия с кожной пигментацией и преждевременным половым созреванием (синдром Мак-Кюна — Олбрайта), херувизм и нейрофиброматоз. Последняя группа заболеваний в настоящем разделе не обсуждается.

Развитие росткового хряща может нарушаться в области эпифизов, метафизов или диафизов длинных костей. При эпифизарной гемимелической дисплазии или предплюснотомегалии в патологический процесс вовлекается лишь часть костей ноги. Хрящевая ткань может развиваться внутри кости (энхондрома) или на поверхности кости, обычно по краю метафизов (экзостоз).

При гемимелической эпифизарной дисплазии (болезнь Трево-ра) происходит асимметричное увеличение эпифизов, ростковых центров плюсневых и реже запястных костей. Заболевание имеет в основном спорадический характер; встречается преимущественно у мужчин. Поскольку процесс чаще распространяется не на весь эпифиз, а только на его часть, это заболевание предпочтительнее называть односторонней эпифизарной дисплазией.

Заболевание диагностируют в первые годы жизни на основании деформации стопы или коленного сустава, появления хромоты или болей при ходьбе. На латеральной или медиальной поверхности коленного или предплюснотомеберцового сустава появляется плотная опухоль; длина конечности несколько уменьшается. Рентгенологически определяются фрагментация и чрезмерное разрастание той или иной части эпифиза. В процесс вовлекаются, как правило, несколько эпифизов, особенно костей стопы и в области

коленного сустава. К наиболее распространенной локализации патологического процесса относятся эпифизы таранной, дистальной части бедренной и большеберцовой костей. Кости рук поражаются редко.

Множественные хрящевые экзостозы развиваются в области концов длинных костей и ребер, тел позвонков, лопаточной и гребешков подвздошных костей. При рентгенологическом обследовании создается впечатление, что опухоль развивается по краям метафизов, а иногда вдоль оси (диафиз) длинных костей в отличие от энхондром (хондрома), развивающихся в метафизах, а иногда и в диафизах, и что последние, развиваясь внутри метафиза, прорастают в эпифиз. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и большим разнообразием форм. Патогенез определяется пролиферацией неизмененного хряща по краям метафизов, вдоль диафизов или по краям хрящей позвонков и лопаточной кости. Вследствие кальцификации этих хрящей центральная часть опухоли оссифицируется. Мозговая полость оссифицированного центрального участка может сообщаться с костномозговым пространством кости.

У детей возможно быстрое разрастание опухоли, но рентгенологически ее редко диагностируют у ребенка, не достигшего возраста 3 лет. Она проявляется в виде костного выступа на кости без изменения процесса ее окостенения. Экзостозы на концах длинных костей растут в направлении от эпифизов, а развивающиеся на пястных костях и фалангах пальцев отличаются небольшим размером и редко приводят к их деформации. Экзостозы плечевой кости развиваются по медиальной поверхности на границе ее верхней и средней трети. Они не только уродуют, но и нарушают рост длинных костей, вызывая их деформацию, а иногда сдавление нервов и кровеносных сосудов. Выраженная деформация дистального отдела локтевой кости часто сочетается с асимметричным ростом, вывихом головки лучевой кости и девиацией руки в локтевую сторону. Поражение нижних конечностей приводит к развитию *coxa valga*, *genu valgum* или конусообразной форме дистального эпифиза большеберцовой кости и разной длине конечностей. Рост взрослого человека остается в пределах нормы, но возможна некоторая асимметрия скелета, поскольку поражение конечностей (часто асимметричное) встречается значительно чаще, чем позвоночника. В редких случаях и даже у детей происходит злокачественное перерождение опухолей.

Хирургическое лечение производят по косметическим соображениям или при сдавлении сосудисто-нервного пучка. Операцию по возможности следует отложить до окончания роста скелета, поскольку опухоль часто подвергается обратному развитию.

Множественная экзостозпериферическая хондродисплазия (синдром Ленгера — Гидиона) характеризуется преимущественно акромегалическим или акромезомелическим укорочением конеч-

ностей и умеренной микроцефалией, развивающимися в постнатальном периоде, формой лица, сходной с таковой при трихоринофалангеальном синдроме, и множественными хрящевыми экзостозами. Все известные случаи заболевания были спорадическими. Лицо больного большое, со слабо развитыми, торчащими в стороны ушами, густыми бровями, большим грушевидным носом с массивной выступающей перегородкой и относительно недоразвитым подбородком; на голове редкие волосы. Из-за чрезмерно широких кожных складок и повышенной растяжимости кожи и связок этот вид дисплазии иногда ошибочно принимают за синдром Элерса — Данлоса (несовершенный десмогенез).

Рентгенологически выделяют две формы болезни: 1) множественные экзостозы со всевозможными деформациями скелета (патогномоничный признак); 2) патологические изменения пястных костей и проксимальных фаланг пальцев, эпифизы которых принимают конусовидную форму, расширение метафизов, теряющих воронкообразную форму и становящихся крючковидными, часто асимметричными.

Энхондрома развивается обычно в участках энхондрального окостенения. Нередки одиночные энхондромы, диагностируемые иногда совершенно случайно. В то же время возможна местная болезненность вследствие интрамедуллярного роста. Множественный хондроматоз (болезнь Олье) представляет собой распространенное поражение костей скелета, в том числе кистей. Диагноз ставят на основании появления болей и деформации костей. Все случаи заболевания имели спорадический характер. На рентгенограмме у детей раннего возраста определяют гомогенные, овальной формы образования с четкими контурами, располагающиеся параллельно продольной оси кости.

К врачу обращаются по поводу нарушения роста ребенка, нередко асимметричного характера, сопровождающегося появлением хромоты и отека пальцев рук и ног. Типичны видимые или пальпируемые опухоли, особенно на кистях или растущих концах длинных костей, они отличаются эластичной консистенцией, могут вызывать ограничение движений близлежащих суставов. Хондроматоз фаланг приводит к тяжелой деформации пальцев.

Развитие энхондром оказывает более выраженное влияние на рост, чем экзостозы, а прогноз более серьезен, чем при множественных хрящевых экзостозах. Более выражено асимметричное нарушение роста. Процесс в дистальных отделах локтевой и лучевой костей обуславливает заметную деформацию запястья с девиацией кисти в локтевую сторону. Малигнизация опухоли нетипична для детей, но довольно часто происходит у взрослых. О ней свидетельствует появление болей и быстрый рост опухоли и/или рентгенологические признаки эндостальной эрозии.

Хирургическое лечение показано при появлении болей или деформации ростковой пластинки с асимметрией конечности.

Диагностировать злокачественное перерождение большой опухоли помогает радиоизотопное сканирование.

При хондроматозе с гемангиоматозом (синдром Маффуччи) у детей появляются множественные энхондромы и гемангиомы костей и покрывающих их участков кожи. Дети в большинстве случаев рождаются здоровыми, и заболевание развивается в постнатальном периоде. Все случаи его спорадические. На коже развиваются кавернозные или капиллярные гемангиомы с лимфангиомами или без них. Они не связаны с костными повреждениями, иногда образуются на слизистых оболочках и в брюшной полости. Заболевание скелета заключается в развитии типичных энхондром в метафизах костей; в некоторых случаях преобладает односторонняя деформация.

При синдроме Маффуччи развиваются тяжелые, уродующие и часто болезненные деформации скелета. Хирургическое лечение носит паллиативный характер. Заболевание обуславливает карликовый рост, а при одностороннем процессе асимметрию ног и сколиоз. К наиболее серьезным осложнениям относится малигнизация опухоли, частота которой значительно выше, чем при множественных хрящевых экзостозах. Из одного хондроматозного узла или нескольких возможно развитие хондросаркоматоза; имеются сообщения о саркоматозном перерождении гемангиом и лимфангиом.

Метахондроматоз встречается крайне редко и сопровождается множественными хрящевым экзостозом и хондроматозом. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. У новорожденного дефекты отсутствуют, а у детей грудного возраста начинается процесс в фалангах и длинных костях. У большинства больных рост не изменяется, хотя возможна и карликовость.

НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССА ОКОСТЕНЕНИЯ ИЛИ ФОРМИРОВАНИЯ СКЕЛЕТА И КОЛЛАГЕНОВОЙ ТКАНИ

Эту группу генетических скелетных дисплазий составляют наследственные болезни, проявляющиеся остеопорозом (ослабление и ломкость кости), остеопетрозом и гиперостозом или гиперплазией кости, приводящими к патологическому формированию черепа, длинных костей и осевого скелета.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Остеопения (неполноценность кости) относится к рентгенологической характеристике многих наследственных или приобретенных заболеваний детского возраста и развивается в результате уменьшения образования и увеличения разрушения костной ткани или одновременно того и другого процесса. При остеопорозе (клини-

ческий синдром, обусловленный остеопенией) отмечается предрасположенность к переломам, особенно компрессионным переломам позвонков. К его наиболее распространенной форме относится несовершенный остеогенез (несовершенное костеобразование).

Термин «несовершенный остеогенез» был предложен Vrolik в 1840 г. для объяснения синдрома, проявляющегося остеопорозом, переломами и деформацией скелета. Некоторые дети умирают в первые дни или месяцы жизни из-за чрезвычайной ломкости костей и множественных переломов (врожденная форма); в других случаях кости становятся ломкими в течение жизни (поздняя форма). Одно время считали, что заболевание наследуется только по аутосомно-доминантному типу, но оказалось, что его варибельность объясняется по крайней мере четырьмя генетическими синдромами. При всех формах выявляют повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке.

Несовершенный остеогенез I типа. Для этого типа характерны остеопороз и повышенная ломкость костей, голубой цвет склер и пресенильная кондуктивная форма нарушения слуха у подростков и взрослых. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и встречается с частотой примерно 1:30 000 живорожденных.

Склеры у больных темно-синего цвета. Переломы сопровождаются малейшей травмой, но не любая случайная травма приводит к перелому. Примерно у 10% детей переломы происходят при рождении. У новорожденных они не служат показателем вероятности развития более выраженной деформации или их большей частоты по сравнению с больными, у которых они впервые происходят в возрасте старше года. Деформации конечностей бывают обусловлены переломами, но искривления, особенно ног, довольно часты. Нередки такие деформации, как *genu valgum* или плоская стопа с плюсневым варусом. Примерно у 20% взрослых развивается прогрессирующий, часто тяжело протекающий кифосколиоз. Кифоз встречается у больных пожилого возраста и редко у детей. При этой форме выражена слабость связочного аппарата суставов, особенно небольших суставов кистей, стоп и коленных (у взрослых они менее выражены). Некоторое уменьшение длины тела происходит за счет укорочения либо конечностей, либо туловища, что зависит от преобладающего поражения конечностей или позвоночника. У подростков частота переломов заметно снижена.

Прогрессирующее снижение слуха развивается примерно у 35% больных, но это происходит в основном после 10-летнего возраста.

В некоторых семьях у больных эмаль зубов опалесцирует (несовершенный дентиногенез), зубы приобретают характерный желтый (иногда серовато-голубой) оттенок, часто преждевременно подвергаются кариесу и разрушению. Корни их короткие с суженным коронко-корневым перешейком. По наличию или отсутствию опалесцирующего дентина выделяют две наследственные формы несо-



Рис. 22-30. Ребенок с несовершенным остеогенезом II типа (летальная «раздавленная» форма поражения костей): широкие бедра и углообразная деформация конечностей.

вершенного остеогенеза: IA, при которой зубы не изменены, и IB, при которой дентин опалесцирует.

Рентгенологически при несовершенном остеогенезе I типа определяют распространенную остеопению, следы ранее перенесенных переломов и нормальную костную мозоль на месте свежего перелома. В участке неправильно сросшихся после перелома костей развиваются деформации, а при искривлении бедренной, большеберцовой и малоберцовой костей деформируются кости стопы

(плюсневый варус). Иногда выражен остеопороз позвоночника, позвонки принимают двояковогнутую форму и напоминают позвонки трески; кифосколиоз у детей развивается редко.

Несовершенный остеогенез II типа. При этом заканчивающемся летально синдроме дети рождаются слабыми, с небольшой массой и длиной тела. На рентгенограмме выявляют типичные «раздавленные» длинные кости и четкообразные ребра. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается с частотой 1:60 000 живорожденных.

Приблизительно 50% детей рождаются мертвыми, а остальные умирают вскоре после рождения от дыхательной недостаточности, связанной с патологией грудной клетки. Кости черепа мягкие, с многочисленными пальпируемыми костными островками. Лицо с клювовидным носом и явным гипертелоризмом, конечности чрезвычайно короткие, стеблевидные и деформированные. Бедра широкие и фиксированы под прямым углом к туловищу (рис. 22-30). Кожа тонкая и хрупкая, нередко надрывается во время прохождения плода по родовым путям.

Рентгенологически выявляют множественные переломы ребер, а длинные кости, особенно бедренные, кажутся раздавленными (имеют вид гармошки), диффузную остеопению лицевых и черепных костей с многочисленными костными островками на своде черепа.

Несовершенный остеогенез III типа. При этом типе несовершенного остеогенеза у новорожденных выражены ломкость костей и множественные переломы, обуславливающие прогрессирующую

Рис. 22-31. Ребенок с несовершенным остеогенезом III типа: менее выраженное укорочение конечностей, углообразная деформация ног.



деформацию скелета (рис. 22-31). Голубой цвет склер у новорожденного по мере роста ребенка становится менее заметным. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу; большое разнообразие клинических форм свидетельствует о генетической гетерогенности.

Очень немногие больные доживают до зрелого возраста. Масса и длина тела у новорожденного обычно не изменены, но последняя вскоре уменьшается из-за деформации ног. Переломы, образующиеся в большинстве случаев при рождении, часто возникают и впоследствии. Кифосколиоз, развивающийся в детском возрасте, прогрессирует у подростков. Длина тела в конечном итоге становится очень небольшой. У детей с этой формой синдрома нарушен слух. Значительная их часть умирают от сердечно-легочных осложнений.

Рентгенологически отмечается генерализованная остеопения с множественными переломами костей, без четкообразных ребер или картины раздавленных переломов длинных костей, характерных для II типа. Прогрессирование остеопении приводит к развитию платиспондилии; позвонки принимают форму, сходную с таковой у тресковых рыб. Череп мягкий, с мелкими червеобразными островками окостенения.

Несовершенный остеогенез IV типа. Этот тип синдрома проявляется только остеопорозом, приводящим к ломкости костей, без других классических признаков несовершенного остеогенеза I типа и отличается аутосомно-доминантным типом наследования. Голубоватые склеры у новорожденного по мере роста ребенка становятся светлее и к зрелому возрасту почти не отличаются от нормы. Слух не изменяется. У некоторых членов семьи отмечается опалесцирующий дентин, что свидетельствует о гетерогенности заболевания.

Несовершенный остеогенез IV типа может развиваться с рожде-

ния или в подростковом и зрелом возрасте. Выраженность деформации длинных костей и позвоночника колеблется в широких пределах. Искривление ног может быть единственным клиническим признаком синдрома у новорожденного, у некоторых больных прогрессирующая деформация длинных костей не сопровождается переломами. Искривление костей с возрастом значительно уменьшается. У ряда больных по достижении половой зрелости переломы происходят реже. Длина тела у большинства больных небольшая. Рентгенологически отмечается распространенная остеопения. Множественные переломы могут наблюдаться при рождении и в течение всей жизни. Остеопения менее выражена, а частота переломов реже, чем у детей с рецессивными формами несовершенного остеогенеза.

Лечение при несовершенном остеогенезе. Эффективных методов лечения больных несовершенным остеогенезом II типа не существует. При других типах они состоят прежде всего в бережном обращении с новорожденными, а использование твердых матрацев или подушек при пеленании позволяет предупредить большие переломы. В последующем большое значение приобретает активная ортопедическая тактика, заключающаяся в немедленной репозиции отломков и иммобилизации конечностей при переломах, коррекции последствий прогрессирующего искривления скелета. Лечение препаратами кальция или фтора, аскорбиновой кислотой или окисью магния неэффективно. Некоторые исследователи указывают на увеличение костной массы и снижение частоты переломов при применении кальцитонина, в настоящее время он проходит клинические испытания. При генетическом консультировании родственников больных следует рекомендовать в основном профилактику заболевания. Точный диагноз в период внутриутробного развития поставить невозможно, но в некоторых случаях выраженный несовершенный остеогенез II типа удастся диагностировать с помощью ультразвукового и рентгенологического методов.

Остеопороз с псевдоглиоматозной слепотой. Этот редко встречающийся синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется генерализованным остеопорозом, приводящим к переломам и деформации длинных костей и позвоночника. Псевдоглиому глаза, развивающуюся у детей грудного возраста, часто ошибочно принимают за ретинобластому. Небольшое отставание умственного развития у некоторых больных может быть не связано с заболеванием.

ОСТЕОПЕТРОЗ, ПИКНОДИЗОСТОЗ И ДИЗОСТЕОСКЛЕРОЗ

Для этих состояний типично повышение плотности всех костей скелета. Они различаются между собой типом наследования, началом и качеством повреждения скелета. Представленная клинко-рентгенологическая картина некоторых форм остеопетроза в

определенных отношениях сходна. Заболевание, развивающееся у новорожденных и отличающееся прогрессирующим течением, рано приводящим к летальному исходу, получило название раннего остеопетроза. Поздняя форма заболевания, протекающая более легко, получила название позднего остеопетроза, или болезни Альберс-Шенберга (мраморная болезнь).

Ранний остеопетроз. Чаще всего заболевание развивается в течение первых месяцев жизни. У ребенка обнаруживают недостаточное развитие, злокачественную гипокальцемию, анемию с тромбоцитопенией или тяжелую генерализованную инфекцию. Оно наследуется по аутосомно-рецессивному (в некоторых случаях по аутосомно-доминантному) типу.

К врачу редко обращаются по поводу переломов. В некоторых случаях гиперостоз приводит к развитию анемии, экстрамедуллярному кроветворению, гепатоспленомегалии и тромбоцитопении. Причина анемии состоит не в нарушении кроветворения, а в усиленном гемолизе. Нарушение фагоцитарной функции макрофагов приводит к развитию рецидивирующей, а иногда и генерализованной, инфекции. Разрастание костной ткани в области зрительного канала (отверстия) обуславливает атрофию зрительного нерва и слепоту, которую в некоторых случаях диагностируют уже у новорожденного. Нередко выявляют гипокальцемию и гипофосфатемию. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке повышается. Рентгенологически отмечают генерализованное повышение плотности костей с патологическим развитием метафизов; создается впечатление развития «кости в кости», особенно выраженного в телах позвонков. Граница между корковым и мозговым слоями костей становится незаметной. Патологическое разрастание кости в области метафизов приводит к образованию параллельно расположенных пластинок плотной костной ткани на концах длинных костей. Основание черепа плотное, кости его свода разной степени плотности (от нормальной до повышенной), края глазниц резко уплотнены.

Лечение направлено на ослабление или прекращение прогрессирования гиперостоза, коррекцию анемии и тромбоцитопении. Необходимо энергично и своевременно воздействовать на воспалительный процесс. У некоторых больных эффективны фосфат целлюлозы, преднизон, диета с низким содержанием кальция. Преднизон приостанавливает прогрессирование анемии. Результаты нейрохирургического восстановления зрительного канала пока еще трудно интерпретировать. Пересадка костного мозга от совместимых по HLA-антигенам доноров была эффективной у нескольких больных. Вообще прогноз для этих больных неблагоприятный, они умирают в течение первых нескольких месяцев или лет от анемии, кровотечения или генерализованной инфекции.

Поздний остеопетроз (болезнь Альберс-Шенберга). Заболевание встречается у детей, подростков и лиц молодого возраста.

Диагноз основан на наличии переломов (примерно у 10% больных), умеренной черепно-лицевой диспропорции, незначительной анемии, неврологических нарушений или остеоитов с остеонекрозом (обычно нижней челюсти). Повышенную плотность костей часто диагностируют совершенно случайно при рентгенологическом обследовании, проводимом по другому поводу. Характерен ауто-сомно-доминантный тип наследования и лишь в редких случаях — ауто-сомно-рецессивный.

При рентгенографии обнаруживают повышение плотности коркового слоя всех костей скелета с булавовидной формой длинных костей вследствие патологического изменения метафизов. Более чем у 50% больных на концах длинных костей отмечается продольная и поперечная исчерченность плотных слоев. Позвонки состоят из темных и светлых пластинок. Основание черепа широкое и плотное, а кости лица и свода черепа выглядят почти неизменными.

Все мероприятия должны быть направлены на диагностику и коррекцию осложнений с частым контролем за полями и остротой зрения и периодической рентгенографией области зрительного канала. При анемии иногда переливают кровь, у некоторых больных эффективна спленэктомия.

Пикнодизостоз. Это ауто-сомно-рецессивное заболевание, развивающееся в постнатальном периоде, характеризуется карликовым ростом и распространенным гиперостозом. Обращают на себя внимание непропорционально большой череп с выступающими лобными и затылочными костями и широкие с деформированными и ломкими ногтями кисти и стопы. Из-за голубого цвета склер и предрасположенности к переломам часто ошибочно ставят диагноз несовершенного остеогенеза.

Рентгенологически выявляют повышенную плотность всех костей скелета без исчерченности метафизов. Дистальные фаланги пальцев гипо- или апластичны, швы черепа широкие, островки окостенения имеют червеобразную форму, нижняя челюсть небольшая, с тупым углом.

Дизостеосклероз. Для этого редкого ауто-сомно-рецессивного заболевания типичны повышенная плотность всех костей скелета и короткое туловище. Оно развивается в постнатальном периоде. У большого определяется платиспондилия с неравномерным окостенением верхних и нижних частей позвонков, что отличает заболевание от остеопетроза и пикнодизостоза. Характерны часто встречающиеся аномалии развития зубов с замедленным прорезыванием молочных, тяжелая гиподонтия и раннее выпадение зубов. Вторичные зубы прорезываются не полностью. Другие осложнения (переломы, слепота и глухота, рецидивирующие воспаления нижней челюсти и околоносовых пазух) сходны с таковыми при остеопетрозе.

Эти три состояния обычно протекают бессимптомно и диагностируются при случайном рентгенологическом обследовании. У некоторых больных сочетается несколько типов поражения.

При остеопойкилии чаще всего в области эпифизов и центроэпифизарных костей запястных и предплюсневых костей выявляются небольшие костные уплотнения. Примерно 20% больных жалуются на боли в суставах, у некоторых в коже появляются слегка возвышающиеся беловато-желтоватые фиброзно-коллагеновые инфильтраты (диссеминированный лентикулярный дерматофиброз). Часто встречаются келоиды. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

При полосатой остеопатии от метафизов костей всего скелета расходятся линейные костные полосы повышенной плотности, в крыльях подвздошных костей они приобретают веретенообразную форму. Заболевание наследуется, вероятно, по аутосомно-доминантному типу. Его следует дифференцировать от остеопетроза с патологическим процессом формирования кости, при котором полосы уплотненной костной ткани в области метафизов располагаются в поперечном направлении. Для остеопатии типична местная, линейной формы гипоплазия кожи (синдром Гольтца) с грыжевым выпячиванием жировой ткани и аномалиями скелета (гипо-или аплазия конечностей, или синдактилия).

При мелореостозе в одном или нескольких участках скелета по оси трубчатых костей развиваются костные уплотнения неправильной линейной формы. Наследственного фактора в развитии заболевания не выявлено. Костные уплотнения сходны по форме со стекающим по свече воском. Поскольку процесс ограничивается определенной зоной нарушения чувствительности, было высказано предположение, что мелореостоз развивается в результате нарушения чувствительной иннервации той или иной части скелета. Оно сопровождается укорочением определенных костей, суставными или фасциальными контрактурами в области ладонных и подошвенных поверхностей и периодически появляющимся болезненным отеком суставов.

НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЧЕРЕПА И ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ (КРАНИОТУБУЛЯРНАЯ ДИСПАЗИЯ)

При краниотубулярных дисплазиях, например краниодиафизарной, нарушается процесс образования костной ткани, тогда как при краниотубулярных гиперостозах, например эндостальном (Ван-Бухема), деформация обусловлена скорее чрезмерным ее ростом, нежели нарушением формирования кости. Это различие,

вероятно, несколько произвольно, поскольку независимо от формы поражения скелета в основе нарушений лежат резорбция и разрастание костной ткани. При всех формах заболевания позвоночник меньше вовлекается в процесс, чем при остеопетрозе, пикнодизостозе и дизостеосклерозе.

При **диафизарной дисплазии (Камурати — Энгельманна)**, краниодиафизарной и краниометафизарной дисплазиях и пахидермопериостозе склероз в области зрительных каналов приводит к нарушению зрения, отеку диска и атрофии зрительного нерва. Склероз в области внутреннего слухового отверстия и среднего уха вызывает кондуктивную и нервно-сенсорную потерю слуха. Распространение процесса на область отверстия лицевого нерва сопровождается его парезом, а на область большого затылочного отверстия — симптомами поражения длинных проводящих путей, гиперрефлексией, парезами и даже внезапной смертью или параличей.

Диафизарная дисплазия (Камурати — Энгельманна). Это редко встречающееся заболевание, известное также под названием «прогрессирующая наследственная диафизарная дисплазия», характеризуется обширным поражением нервно-мышечного аппарата. Оно наследуется по аутосомно-доминантному типу в разной форме и степени выраженности. Клиническая картина даже у больных в одной и той же семье значительно различается. Заболевают обычно дети в возрасте 4—10 лет, но известны случаи заболевания в возрасте 3 мес и старше 60 лет. К наиболее типичным симптомам относятся недостаточное увеличение массы тела, быстрая утомляемость и нарушение походки, иногда усиливающиеся боли в ногах. Походка становится утиной, масса тела и мышечный тонус уменьшаются, появляются сгибательные контрактуры в локтевом и коленном суставах, ноги становятся саблевидными, с «щелкающим коленом», плоскостопием и пронацией стоп. Глубокие сухожильные рефлексы снижены или повышены, изредка отмечается клонус стопы. У некоторых больных присоединяются поясничный лордоз и боли в спине, иногда сдавление черепных нервов.

Рентгенологически выявляется симметричное веретенообразное расширение диафизов длинных костей при неизменных эпифизах и метафизах. Корковый слой в области диафизов увеличен за счет крапчатого разрастания эндостальной и периостальной кости. Процесс развивается вначале в центральных частях длинных трубчатых костей и постепенно распространяется на проксимальный и дистальный участки. Склерозу подвергаются лобные и кости основания черепа. Биохимические показатели крови обычно не отличаются от нормы. Уменьшается количество мышечных волокон, они замещаются жировой тканью, мышцы атрофируются, появляются умеренные пикнотические изменения в ядрах клеток сарколеммы, происходит гиалинизация мышц и уменьшается выраженность поперечнополосатой исчерченности.

Лечение направлено на обеспечение максимальной подвижности больного. При искривлении ног производят соответствующую остеотомию. Симптоматический эффект получают при применении небольших доз кортикостероидов.

Краниодиафизарная дисплазия. Это редко встречающееся заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется массивным гиперостозом и склерозом костей черепного и лицевого скелета, гиперостозом и перестройкой структуры диафизов длинных трубчатых костей. Ранним клиническим признаком может быть затруднение дыхания в результате сужения носовых ходов. У некоторых больных с момента рождения отмечается утолщение основания носа. Симптомы проявляются иногда с 3-месячного возраста. В результате прогрессирующего гиперостоза черепа и лица к возрасту 1—2 лет начинают выступать кости носа и верхняя челюсть. Выраженная клиническая симптоматика появляется при сужении большого затылочного отверстия. В сыворотке повышается активность щелочной фосфатазы.

На рентгенограмме выявляют массивные гиперостоз черепа, быстро развивающийся в грудном возрасте, и полное отсутствие структурных деталей. Позвоночник, ребра, ключицы и лопаточные кости кажутся чрезмерно плотными, но форма их не изменена. В метафизах длинных костей отсутствует нормальная воронкообразность и трубчатость, отчего они выглядят широкими и недоразвитыми.

В настоящее время никакое терапевтическое или хирургическое лечение не может предотвратить прогрессирование гиперостоза и склероза или их осложнений. Особое внимание следует уделять коррекции слуха и зрения и генетическому консультированию с рекомендациями психосоциального характера.

Эндостальный гиперостоз и склеростоз. Для этих заболеваний типично выраженное разрастание костной ткани на эндостальной (внутренней) поверхности кости, приводящее к сужению костномозгового канала или его облитерации.

При редко встречающейся доминантно наследуемой форме эндостального гиперостоза (тип Уорта) часто наблюдаются выступающие небные кости. Рецессивно наследуемая форма (Ван-Бухема) характеризуется прогрессирующим с детского возраста увеличением размеров нижней челюсти; клиническая картина у взрослых зависит от перехода склеротического процесса на области отверстий зрительных и слуховых нервов. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке повышена. Рентгенологически отмечаются заметное утолщение костей черепа от основания до свода и в зрелом возрасте увеличение плотности нижней челюсти. Плотность коркового слоя длинных трубчатых костей повышена, а полость костномозгового канала сужена.

Склеростоз — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, клинически и рентгенологически сходное с бо-

лезную Ван-Бухема и, вероятно, представляющее собой ее вариант. Характерным признаком служит большая частота гипертостоза лица и носа, в результате чего переносица становится широкой и плоской, развивается гипертелоризм; кисти у детей небольшого размера, с синдактилией, отмечаются девиация II и III пальцев в лучевую сторону и отсутствие или гипоплазия ногтей.

Тубулярный стеноз (Кеффи — Кенни). Синдром с аутосомно-доминантным типом наследования проявляется сужением костномозгового канала. У больных отмечаются миопия, замедленное закрытие переднего родничка в результате гипокальциемии, судороги. Рентгенологически выявляется сужение костномозгового канала нередко с нормальным или расширенным корковым слоем. Губчатое вещество в плоских костях отсутствует.

Лобно-метафизарная дисплазия. Заболевание с X-связанным доминантным типом наследования характеризуется необычной формой лица с выступающими надбровными дугами в результате возвышения надглазничного края лобных костей. Наиболее выражены изменения у лиц мужского пола. У больных развиваются гирсутизм, кондуктивная глухота и атрофия мышц рук и ног, возвышения V пальца и межкостных мышц кисти. Выступающие надбровные дуги пересекают всю лобную кость, околоносовые пазухи недоразвиты, нижняя челюсть гипоплазирована. Метафизы всех длинных и коротких трубчатых костей недостаточно сформированы.

Краниометафизарная дисплазия. При этом заболевании прогрессирует гипертостоз черепа и недостаточно сформированы метафизы. Оно наследуется как по аутосомно-доминантному, так и по рецессивному типу. Доминантная форма развивается в любом возрасте, в некоторых случаях даже у детей грудного возраста. Клинически при той и другой форме наследования прогрессируют изменения формы лица с широким, выступающим основанием носа, достигающим скуловых костей. Затруднение дыхания вследствие распространения процесса на носовые ходы может быть диагностировано в грудном возрасте. Выраженность распространения склеротического процесса на область большого затылочного отверстия различна.

К характерным рентгенологическим признакам относится гипертостоз черепа, носа, нижней и верхней челюстей, распространяющийся на скуловые кости, с недостаточной пневматизацией околоносовых пазух и сосцевидного отростка. Длинные кости конусообразной формы, плотность метафизов снижена (колбочка Эрленмейера). Гипертостоз и склероз нижней челюсти менее выражены, чем при краниодиафизарной дисплазии.

Остеодисплазия (синдром Мелника — Нидлза). При этих заболеваниях происходит патологическое формирование костей; наследование в основном по аутосомно-доминантному типу, но встречаются и рецессивные формы. Возраст в момент постановки

диагноза различен. На больных детей впервые обращают внимание из-за нарушения у них походки, искривления конечностей, иногда вывиха тазобедренного сустава или замедленного зарастания переднего родничка. В целом рост у больных и психосоматическое развитие не изменяются. Форма лица типичная: незначительный экзофтальм, выступающие щеки, высокий и узкий лоб, выступающие края глазниц, микрогнатия и неправильная линия зубов. Нижняя часть грудной клетки узкая. Дистальные сегменты I пальцев рук изогнуты. Часты соха *valga* и двусторонний вывих бедра. Ребра кажутся волнистыми. Надвертлужная часть крыльев подвздошных костей сужена.

Рентгенологически отмечается неравномерное утолщение коркового слоя длинных костей, края которых из-за неровного контура и множественных сужений представляются волнистыми. Небольшое искривление диафизов сочетается с нарушением процесса формирования метафизов.

Инфантильный гиперостоз коркового слоя костей (болезнь Кеффи). Этиология заболевания неизвестна. Его следует дифференцировать от гиперфосфатазии с остеоэктазией (см. далее). Начинается оно обычно в первые 3 мес жизни с повышения температуры тела и выраженного отека мягких тканей лица и челюстей. В дальнейшем происходит прогрессирующее утолщение коркового слоя длинных трубчатых и плоских костей. Активность щелочной фосфатазы умеренно повышена. Периоды обострения сменяются периодами ремиссии со спонтанным выздоровлением через несколько лет. Некоторый эффект при обострениях наблюдают после лечения кортикостероидами.

Давид О. Силленс (*David O. Sillence*)

Список литературы

Общие вопросы

- Akeson W. H., Bornstein P., Glimcher M. J.* American Academy of Orthopaedic Surgeons Symposium on Heritable Disorders of Connective Tissue.—St. Louis: CV Mosby, 1982.
- Beighton P.* Inherited Disorders of the Skeleton.—Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978.
- Beighton P., Cremin B., Fauré C. et al.* International nomenclature of constitutional diseases of bone.—Ann. Radiol., 1983, 26, 457.
- Maroteaux P.* Bone Disease of Children.—Philadelphia: JB Lippincott, 1979.
- McKusick V. A.* Heritable Disorders of Connective Tissues.—St. Louis: CV Mosby, 1972.
- McKusick V. A.* Mendelian Inheritance in Man.—6th ed.—Baltimore: The Johns Hopkins Press, 1983.
- Rimoin D. L.* (ed.) Skeletal dysplasias.—Clin. Orthop., 1976, 114, 2.
- Rimoin D. L., Horton W. A.* Short stature. Parts I and II.—J. Pediatr., 1978, 92, 523, 93, 697.
- Sillence D. O., Lachman R., Rimoin D. L.* Neonatal dwarfism.—Pediatr. Clin. North Am., 1978, 25, 453.

Temtamy S. A., McKusick V. A. The genetics of hand malformations.—Birth Defects, Original Article Series, 1978, 14(3).

Радиология

Lachman R. Radiology of pediatric syndromes.—Curr. Probl. Pediatr., 1979, 9(4), 52.
Spranger J. W., Langer L. O., Wiedemann H. R. Bone Dysplasias. An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development.—Philadelphia: WB Saunders, 1974.

Морфология и биохимия

Sillence D. O., Horton W. A., Rimoin D. L. Morphologic studies in skeletal dysplasias.—Am. J. Pathol., 1979, 96, 813.
Stanescu V., Stanescu R., Maroteaux P. Morphological and biochemical studies of epiphyseal cartilage in dyschondroplasias.—Arch. Franc. Pediatr., 1977, 34, Suppl. 3, 1.
Teitelbaum S. L., Bullough P. G. The pathophysiology of bone and joint disease.—Am. J. Pathol., 1979, 96, 283.

Лечение

Amstutz H. C., Sakai D. N. (Eds.) Equalization of leg length.—Chin. Orthop. Rel. Research., 1978, 136, 2.
Coccia P. F., Krivit W., Cervenka J. et al. Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis.—N. Engl. J. Med., 1980, 302, 701.
Goldberd M. J. Orthopedic aspects of bone dysplasias.—Orthop. Clin. North Am., 1976, 7, 445.
Horton W. A., Rotter J. I., Rimoin D. L. et al. Standard growth curves for achondroplasia.—J. Pediatr., 1978, 93, 435.
Kopits S. E. Orthopedic complications of dwarfism.—Clin. Orthop. Rel. Research, 1979, 114, 153.

СИНДРОМ МАРФАНА [АРАХНОДАКТИЛИЯ]

Синдром Марфана наследуется по аутосомно-доминантному типу и представляет собой дисплазию соединительной ткани с проявлениями со стороны костного скелета, глаз и сердечно-сосудистой системы. Основной метаболический дефект неизвестен, однако выявлены аномалии как эластина, так и коллагена.

Клинические проявления. Больные отличаются высоким ростом, выглядят стройными и худощавыми. Количество подкожного жирового слоя у них меньше нормы. Конечности удлинены преимущественно за счет дистальных отделов (рис. 22-32). Длина нижнего сегмента тела (от лонного сочленения до основания стопы) у них больше длины верхнего сегмента (от темени до лонного сочленения). Ширина размаха рук значительно увеличена и превышает длину тела. Пальцы длинные, нередко конусовидные (пальцы паука). При охватывании I и V пальцами кисти запястья другой руки они обязательно перекрываются (симптом запястья). Относительно длинная узкая ладонь при длинном I пальце кисти создает условия для положительного симптома большого пальца Стайнберга (I палец в положении поперек ладонной поверхности легко достигает ульнарного края кисти). Избыточный рост ребер в длину приводит к деформации грудной клетки типа *pectus excavatum*.

тум, или куриной груди. Слабость суставных капсул, связок, сухожилий и фасций обуславливает переразгибание суставов, плоскостопие, привычные вывихи бедра, коленных и других суставов, а также бедренные грыжи. Мышцы могут быть недоразвиты, на коже иногда определяются стрии. У больного нередко подвывих хрусталика, часто резко выраженный двусторонний, миопия высокой степени, отслойка сетчатки, косоглазие и нистагм. Из проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее закономерны расширение проксимального сегмента восходящей аорты и ее регургитация, укорочение chordae tendinae митрального клапана и его пролапс, нарушения проводимости. Выраженные желудочковые дизритмии не зависят от клапанной патологии и обычно прогрессируют с возрастом. Застойная сердечная недостаточность и разрыв аорты вследствие расслаивающей аневризмы относятся к наиболее частым причинам смерти больных. Имеется сообщение о спонтанной расслаивающей аневризме артериального протока.

Диагноз. Клинические проявления достаточно характерны, однако широко варьируют и не всегда представлены полностью. Заболевание часто принимают за гомоцистинемию. Дифференцируют их по характеру подвывиха хрусталика (смещение вверх при синдроме Марфана), скуловой эритеме, генерализованному остеопорозу, умеренно выраженной умственной отсталости, положительной нитропруссидной реакции мочи и выявлению гомоцистина в моче.

Лечение. Эффективных методов лечения не существует. Необходима коррекция ортопедических, сердечно-сосудистых и офтальмологических аномалий.

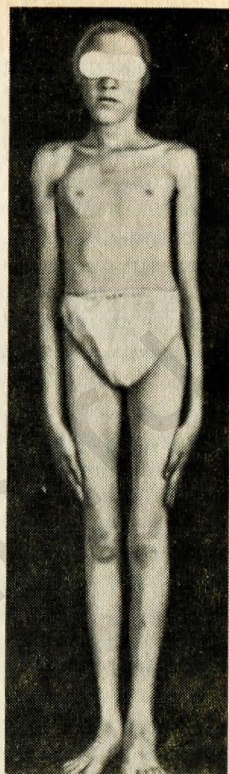


Рис. 22-32. Архнодактилия.

Список литературы

- Boucek R. J., Noble N. L., Gunja-Smith Z. et al.* The Marfan syndrome: A deficiency in chemically stable collagen cross-links.—*N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 988.
- Byers P. H., Siegel R. C., Peterson K. E. et al.* Marfan syndrome: Abnormal alpha-2 chain in type I collagen.—*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, 78, 7745.
- Gillan J. E., Costigan D. C., Keeley F. W. et al.* Spontaneous dissecting aneurysm of the ductus arteriosus in an infant with Marfan syndrome.—*J. Pediatr.*, 1984, 105, 952.
- Su-Chiung C., Fagan L. F., Soraya N. et al.* Ventricular dysrhythmias in children with Marfan.—*Am. J. Dis. Child.*, 1985, 139, 273.

Множественный врожденный артрогрипоз представляет собой гетерогенную группу врожденных нарушений неизвестной (вероятно, множественной) этиологии, характеризующихся выраженной скованностью движений и контрактурами суставов (обычно сгибательными) в сочетании с гипоплазией мышечной и соединительной тканей. Несмотря на то что это заболевание встречается в изолированной форме, оно может быть составной частью врожденного симптомокомплекса.

Эпидемиология и этиология. Большинство случаев заболевания спорадические, с частотой около 3 на 1000 живорожденных. В редких случаях оно наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Существует много теорий в отношении этиологии этого заболевания, предполагающих нарушения подвижности суставов плода, гормональные аномалии, нарушения кровообращения плода и механические причины (например, спайки), внутриутробные инфекции и невротии.

Патология. На аутопсии обнаруживают утолщенные незластичные капсулы суставов и атрофичные мышечные волокна с фиброзом и жировой инфильтрацией, нередко дегенерацию клеток передних рогов спинного мозга.

Клинические проявления. В анамнезе выявляют уменьшение подвижности плода, в антенатальном периоде ягодичное предлежание его и маловодие. Заболевание проявляется с момента рождения и не прогрессирует, однако у нелеченого растущего ребенка развиваются грубые деформации.

Конечности больного приобретают цилиндрическую форму, утрачивают нормальные очертания и кожные складки. Кожа выглядит утолщенной, в области суставов могут быть ямочки. К наиболее частым деформациям относятся сгибательные контрактуры коленных, локтевых, лучезапястных и других суставов, вывих бедра, косолапость и сколиоз. Суставы могут пересекаться перепонками. Аналогичные деформации встречаются в сочетании с миеломенингоцеле, миелодисплазией и синдромом Поттера. Иногда встречаются дефекты неба и позвонков, отсутствуют крестцовые и малоберцовая кости. В дальнейшем может наступить анкилоз коленных и локтевых суставов. Некоторые случаи артрогрипоза связаны с диастрофической карликовостью или врожденными мышечными дистрофиями. Умственная отсталость встречается относительно редко.

Лечение состоит из массажа, пассивных движений, постепенной коррекции деформаций при помощи шин и пластырного вытяжения и ортопедических операций.

Ричард Е. Берман (Richard E. Behrman)

Список литературы

- Beckerman R. C., Buchino J. J. Arthrogryposis multiplex congenita as a part of an inherited symptom complex: Two case reports and a review of the literature.— *Pediatrics*, 1978, 61, 417.
- Wayne-Davies R., Lloyd-Roberts G. C. Arthrogryposis multiplex congenita: Search for prenatal factors in 66 sporadic cases.— *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 618.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ КОСТЕЙ

Кость представляет собой динамичный орган, способный к быстрому обновлению, выдерживающий массу тела и устойчивый к действию различных физических нагрузок. Она постоянно формируется (строится) и перестраивается (ремоделируется). Костная ткань представляет собой резервуар кальция, фосфора и магния. Патологические процессы в ней, связанные с нарушением минерализации, называют метаболическими болезнями костей.

В связи с тем что рост костей и скорость их ремоделирования высоки в детском возрасте, многие клинические проявления метаболических болезней костной системы более выражены у детей, чем у взрослых. Недавно полученные данные о метаболизме костной ткани, процессах минерализации, взаимодействиях эндокринной оси витамин D — паратгормон, метаболизме витамина D и его активных соединений позволили усовершенствовать методы лечения больных.

Скелет человека состоит из белковой матрицы, в основном представленной коллагенсодержащим белком (остеоид), на котором в виде кристаллов депонируются соли. Из других белков следует отметить остеокальцин, содержащий гамма-карбоксихлутаминовую кислоту. Его синтез зависит от присутствия витамина К. При увеличении скорости перестройки костной ткани его уровень в сыворотке повышается.

Микрофибриллярная матрица остеоида позволяет депонировать высокоорганизованные кристаллы фосфата кальция, включая гидроксипатит $[C_{10}(PO_4)_6 \cdot 6H_2O]$ и октакальцифосфат $[Ca_8(H_2PO_4)_6 \cdot 5H_2O]$, а также менее организованные аморфные фосфат и карбонат кальция, натрий, магний и цитраты. Гидроксипатит залегает глубоко в матрице костей, а аморфный фосфат кальция находится на поверхности вновь образованной или ремоделированной кости.

У детей рост костей осуществляется за счет процесса кальцификации хрящевых клеток, локализованных на концах кости. При превалировании во внеклеточной жидкости кальция и ионов фосфора происходит минерализация хондроцитов. Роль эндокринной оси витамин D — паратгормон заключается в ее обеспечении путем поддержания концентрации кальция и фосфатов во внеклеточной жидкости на соответствующем уровне.

Существуют данные, что и другие гормоны (гормон роста, действующий через соматомедины, тиреоидины, инсулин, андрогены и эстрогены) в пубертатный период регулируют рост и минерализацию хряща. Концентрация глюкокортикоидов, превышающая физиологическую, нарушает функцию хряща и рост кости.

РАХИТ

Скорость формирования кости координируется изменениями метаболизма солей в кишечнике и почках. Неадекватное поступление кальция с пищей или нарушение его всасывания в кишечнике сопровождается снижением его уровня и его ионизированной фракции в сыворотке. Гипокальциемия стимулирует продукцию и секрецию паратгормона, что приводит к резорбции кальция из костей и повышению его уровня в сыворотке, а также усилению его реабсорбции в почках и увеличению синтеза в почках 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D, или кальцитриол], наиболее активного метаболита витамина D (рис. 22-33). Таким образом, гомеостаз кальция контролируется в кишечнике, так как содержание 1,25(OH)₂D определяет его всасываемое количество.

Гомеостаз фосфатов, наоборот, регулируется почками, так как в кишечнике они абсорбируются почти полностью, а их экскреция с мочой определяет их уровень в крови. Чрезмерная абсорбция фосфатов в кишечнике приводит к снижению уровня ионизированного кальция в сыворотке и повышению секреции паратгормона, что проявляется фосфатурией, сопровождающейся уменьшением содержания фосфатов в сыворотке и увеличением в ней количества кальция. Гипофосфатемия блокирует секрецию паратгормона и активирует синтез 1,25(OH)₂D в почках. Это соединение усиливает абсорбцию фосфатов в кишечнике.

Понимание метаболизма витамина D необходимо для уяснения патогенеза рахита (см. рис. 22-32). В коже содержится 7-дегидрохолестерол, под действием ультрафиолетовой радиации превращающийся в витамин D₃ и другие неактивные стеролы витамина D. Недоступность кожи для ультрафиолетового облучения (из-за смога и одежды) приводит к развитию рахита. Витамин D₃ транспортируется в печень с помощью белка, связывающего витамин D (все его формы). Концентрация в плазме свободного, или несвязанного, витамина D значительно ниже, чем уровень его метаболитов, связанных с белком.

Витамин D может включаться в метаболизм, всасываясь в кишечнике в виде витамина D₂ (эргокальциферол) и витамина D₃ (холекальциферол) под действием желчных солей. Абсорбированный витамин транспортируется в печень, в которой вместе с выработанным в коже витамином D₃ превращается в 25-гидроксивитамин D(25 OHD) под действием микросомального фермента NADPH в присутствии кислорода и магния путем присоединения

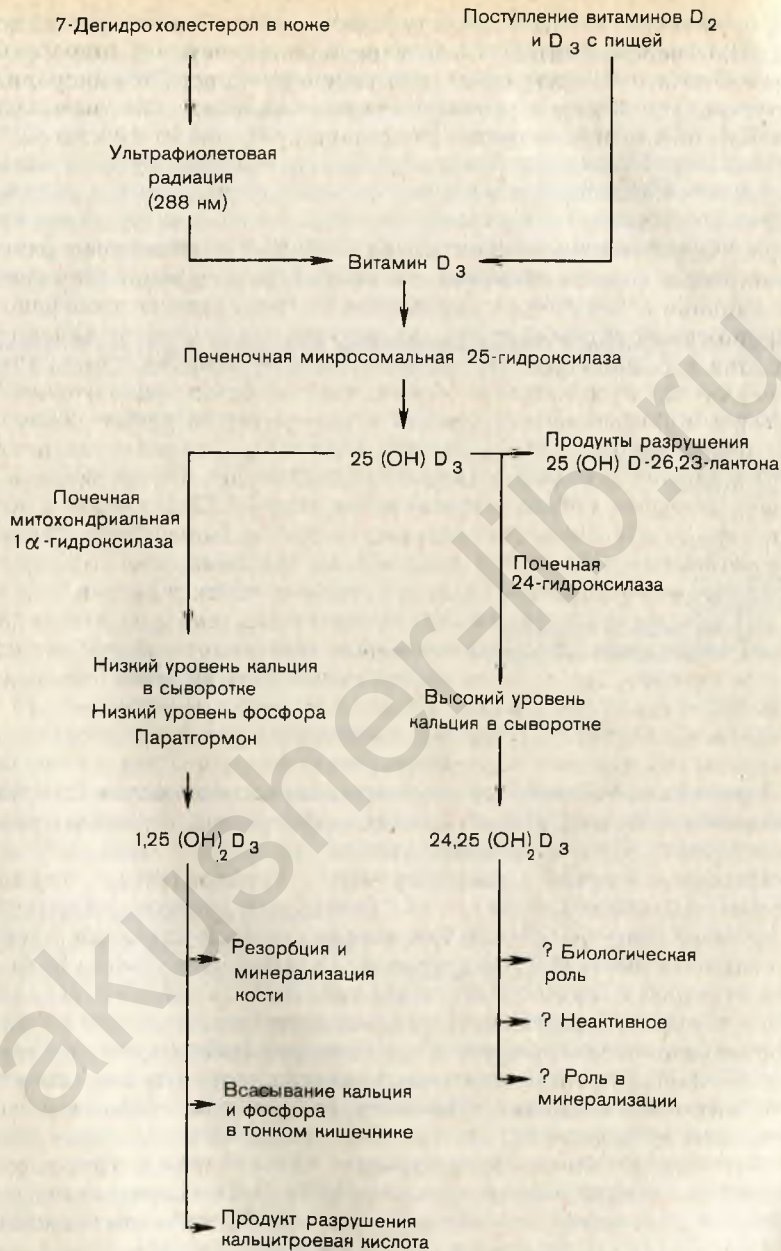


Рис. 22-33. Схема превращения витамина D в гормон 1,25 [OH₂] D₃ и неактивный продукт 24,25 [OH₂] D₃.

Витамин D₃ (эргостерол) проходит тот же путь гидроксилирования.

гидроксильной группы к атому углерода в положении 25. Затем 25(OH)D транспортируется с помощью белка, связывающего витамин, в почки, где происходит его дальнейший метаболизм. Основным циркулирующим в крови человека метаболитом витамина служит 25(OH)D, концентрация которого составляет 20—50 нг/мл (табл. 22-4). Поскольку механизм обратной связи почти не влияет на синтез 25(OH)D, уровень его в плазме повышается летом и понижается зимой. Поступление больших количеств витамина приводит к увеличению концентрации 25(OH)D в несколько раз по сравнению в нормой, излишек его абсорбируется жировой тканью.

Таблица 22-4. Уровень в плазме метаболитов витамина D у здорового человека

Метаболит	Уровень в плазме, пг/мл
Витамин D ₂	1—2
Витамин D ₃	1—2
25(OH)D ₂	4—10
25(OH)D ₃	12—40
Всего 25(OH)D	15—50
24,25(OH) ₂ D	1—4
1,25(OH) ₂ D:	
у детей раннего возраста	70—100 пг/мл
у детей старшего возраста	30—50 пг/мл
у подростков	40—80 пг/мл
у взрослых	20—35 пг/мл

В почках происходит дальнейшее гидроксирование 25(OH)D в зависимости от уровня кальция, фосфатов и паратгормона в сыворотке. При снижении уровня кальция и фосфора или повышении уровня паратгормона активируется фермент 25(OH)D-1 α -гидроксилаза, в результате чего образуется 1,25(OH)₂D (см. рис. 22-32). Содержание этого метаболита в крови составляет только 0,1% от уровня 25(OH)D (см. табл. 22-4). В кишечнике он повышает активный транспорт кальция и стимулирует абсорбцию фосфатов. Поскольку митохондриальный фермент 1 α -гидроксилаза регулируется по принципу обратной связи, синтез 1,25(OH)₂D снижается при нормализации уровня кальция и фосфора в сыворотке. Излишек 1,25(OH)₂D превращается в кальцитроевую кислоту, неактивный метаболит. На фоне неизменного или повышенного уровня кальция и/или фосфора в сыворотке активируется почечная 25(OH)D-24-гидроксилаза, под действием которой синтезируется 24,25-дигидроксивитамин D[24,25(OH)₂D], играющий роль в процессе минерализации кости. Его уровень в сыворотке (1—5 нг/мл) повышается после поступления с пищей больших количеств витамина D. Несмотря на то что при пероральной передозировке витамина могут развиваться гипер-

витаминос и образоваться неактивные метаболиты, даже очень интенсивная инсоляция не приводит к образованию токсических уровней $25(\text{OH})\text{D}_3$, что предполагает существование естественного регуляторного механизма его продукции.

Концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у детей выше, чем у взрослых, не подвержены сезонным колебаниям и достигают максимума на первом году жизни, вновь увеличиваясь при ускоренном росте в подростковый период. Эти данные необходимо рассматривать в комплексе, учитывая содержание в сыворотке кальция, фосфора, паратгормона и всех метаболитов витамина D.

Дефицит минеральных солей нарушает минерализацию костей. Их недостаточность в зонах роста, проявляющуюся замедлением роста и отставанием костного возраста, называют рахитом. Недостаточная минерализация трабекулярной кости, приводящая к большому содержанию неминерализованного остеоида, называется остеомаляцией. Рахитом болеет только растущий ребенок (процесс при этом локализуется главным образом в области эпифизов), а остеомаляция может встречаться в любом возрасте. У всех больных рахитом выявляются признаки остеомаляции, но не у всех больных с остеомаляцией развивается рахит. Эти состояния следует отличать от остеопороза, т. е. состояния, при котором в одинаковой степени уменьшаются объемы костей и солей; это состояние связано с лечением глюкокортикоидами или сопровождается синдромы Тернера и Клайнфелтера.

Рахит может протекать на фоне дефицита кальция или фосфора. Поскольку ионы кальция и фосфора составляют минеральную часть кости, недостаток любого из них во внеклеточной жидкости, омывающей минерализуемую поверхность, приводит к рахиту и остеомаляции. Типы рахита различают по клиническим проявлениям.

СЕМЕЙНАЯ ГИПОФОСФАТЕМИЯ

(ВИТАМИН D-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАХИТ,

ГИПОФОСФАТЕМИЯ, СЦЕПЛЕННАЯ С X-ХРОМОСОМОЙ)

К наиболее часто встречающимся формам рахита относится наследственная гипофосфатемия. Обычный тип наследования — доминантный, сцепленный с X-хромосомой. У матерей некоторых больных детей отмечают клинические признаки болезни в виде деформаций или небольшого роста, у других выявляют лишь гипофосфатемию натошак. Есть сообщения об аутосомно-рецессивном типе наследования и о спорадических случаях заболевания.

Патогенез. Патогенетический механизм заключается в нарушении реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах и превращения $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. О последнем свидетельствует низкий или нормальный уровень $1,25(\text{OH})_2$ в сыворотке, несмотря на гипофосфатемию, и тот факт, что дальнейшее снижение уровня

фосфора в ней не приводит к усилению синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у лиц с наследственной гипофосфатемией в отличие от здоровых. Нарушение реабсорбции в почечных канальцах и уменьшение синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ выявляют у животных, служащих моделями этого заболевания (мышы с гипофосфатемией, связанной с X-хромосомой). Кроме того, только пероральное введение фосфатов не позволяет полностью вылечить больного, для коррекции остеомалиции требуется применение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Клинические проявления. У ребенка искривляются кости ног под влиянием массы тела в возрасте, когда он начинает ходить. Тетания, выраженная миопатия, рахитические четки, деформации грудной клетки, характерные для дефицитного по кальцию рахита, отсутствуют. У ребенка появляется переваливающаяся походка, плавно искривляются ноги, отмечаются *soxa vara*, *genu valgus*, *genu valgum* и низкий рост. При отсутствии лечения длина тела взрослого человека не превышает 130—165 см.

К характерным признакам относятся деформация пульпы и поражение, называемое интраглобулярным дентином, дефекты эмали встречаются редко. При дефицитном по кальцию рахите, наоборот, обычно повреждается эмаль. Периапикальная инфекция обнаруживается при обеих формах рахита.

Рентгенологические признаки заключаются в расширении и разрушении метафизов, грубой структуре трабекулярной кости. Бокаловидное изменение метафизов происходит в проксимальной и дистальной частях большеберцовой кости, в дистальной части малоберцовой, лучевой и локтевой костях.

Результаты лабораторных исследований. Уровень кальция в сыворотке не изменяется или слегка снижен (90—94 мг/л), умеренно снижен уровень фосфатов (15—30 мг/л), и повышена активность щелочной фосфатазы. Признаки вторичного гиперпаратиреоидизма отсутствуют. Экскреция фосфатов с мочой значительна, несмотря на гипофосфатемию, что указывает на нарушение их реабсорбции в канальцах. Эти изменения типичны для «чистого» дефицитного по фосфору рахита. Аминоацид-, глюкозо-гидрокарбонат- и калиурия не выявляются никогда. У гетерозигот, у которых в дальнейшем развивается заболевание, уровень фосфатов в сыворотке остается в пределах нормы в течение нескольких месяцев, а его первым лабораторным признаком служит повышение активности щелочной фосфатазы. Уровень фосфатов в сыворотке не изменяется, по-видимому, из-за относительно низкой скорости почечной фильтрации у новорожденных. Иногда выявляют гиперплазию околоточных желез с повышением уровня паратгормона главным образом в спорадических случаях.

Лечение. Методом выбора служит введение внутрь фосфатов и аналога витамина D с целью компенсации вторичного гиперпаратиреоидизма, который может сопровождать нагрузку фосфатами. Фосфаты вводят каждые 4 ч, не менее 5 раз в день, так как они

быстро экскретируются с мочой и у больного наступает гипофосфатемия. Ребенок младшего возраста должен получать их в количестве 0,5—1,0 г/сут, а старшего возраста — 1,0—4,0 г/сут. Фосфаты можно давать в виде раствора Жоли (двухосновный фосфат натрия 136 г/л и фосфорная кислота 58,8 г/л), в состав которого входит 30,4 мг/мл фосфатов. Таким образом, дозу 5,0 мл дают через 4 ч, а 5-кратный прием в течение суток обеспечивает введение 760 мг фосфатов. Гомеостаз не нарушается, так как почти вся доза выводится с мочой за 24 ч. Основным побочным эффектом заключается в диарее, которая прекращается спонтанно.

Введение аналога витамина D необходимо для полного восстановления кости и предупреждения вторичного гиперпаратиреозидизма. Классически витамин D₂ использовали в дозе 2000 МЕ/(кг · сут), но в последнее время стали вводить дигидротрахистерол в дозе 0,02 мг/(кг · сут) или 1,25(OH)₂D₂ в дозе 20—50 нг/(кг · сут).

Ранее больных с наследственной гипофосфатемией лечили витамином D₂ в дозе 50 000—200 000 МЕ/сут (1,25—10 мг), но это приводило к гипервитаминозу D с нефрокальцинозом, гиперкальциемией и повреждением почек.

Термин «витамин D-резистентный рахит» использовали для обозначения формы рахита, при которой больные не реагировали на дозу витамина D, эффективную при его дефиците. Если обычные дозы витамина или его производных неэффективны, а уровень фосфатов в сыворотке не снижен, то следует думать о метафизарной дисплазии.

При ранней диагностике и соответствующем лечении деформации минимальны, и рост больного может достичь 170 см. Корректирующую остеотомию не следует предпринимать до тех пор, пока не исчезнут рентгенологические признаки рахита и не нормализуется активность щелочной фосфатазы. Хирургическое вмешательство, предпринятое до восстановления костной ткани, может оказаться неэффективным из-за вновь образующихся деформаций. В некоторых случаях интенсивное лечение позволяет избежать операций. Больные, готовящиеся к остеотомии, должны прекратить прием всех препаратов витамина D до ее начала и не возобновлять его до тех пор, пока больной вновь не начнет ходить, чтобы избежать развития иммобилизационной гиперкальциемии. В связи с тем что 1,25(OH)₂D отличается коротким периодом полувыведения, его прием можно прекратить непосредственно перед операцией, а лечение витамином D₂ — по крайней мере за месяц до нее. Еще одно преимущество 1,25(OH)₂D заключается в том, что он усиливает абсорбцию фосфатов в кишечнике и может способствовать коррекции баланса фосфатов. Однако его следует принимать только на фоне постоянного приема фосфатов.

У некоторых больных гипофосфатемия и гиперфосфатурия не сопровождаются рентгенологическими признаками рахита. Это

состояние, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, называют гипофосфатемической болезнью костей. Концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке не изменяется, а реабсорбция фосфатов в почечных канальцах нарушается не столь выражено, как при наследственном гипофосфатемическом рахите. Низкорослость не так заметна. Для лечения больных использовали фосфаты и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

ВИТАМИН D-ЗАВИСИМЫЙ РАХИТ (ПСЕВДОВИТАМИН D-ДЕФИЦИТНЫЙ, ГИПОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ ВИТАМИН D-РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАХИТ)

Витамин D-зависимый рахит проявляется в возрасте 3—6 мес у детей, получавших витамин D в дозах 400—600 МЕ/сут с целью предупреждения рахита. Уровни кальция и фосфатов в сыворотке низкие, а активность щелочной фосфатазы повышена. Это состояние представляет собой дефицитную по кальцию форму рахита, так как у больных развиваются вторичный гиперпаратиреоидизм, аминоацид- и глюкозурия, почечные потери гидрокарбонатов и почечный канальцевый ацидоз. У них отмечается также гипоплазия зубной эмали. Рахит и биохимические нарушения при этом аутосомно-рецессивном заболевании могут корригироваться массивными дозами (200 000—1 000 000 МЕ/сут) витамина D_2 . Однако для лечения достаточно использовать относительно низкие дозы (1—2 мк/сут) $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. В настоящее время предполагают, что при этом заболевании недостаточна или значительно снижена активность фермента $25(\text{OH})\text{D}-1\alpha$ -гидроксилазы. В пользу этой гипотезы свидетельствует также низкий уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке, несмотря на гипокальци- и гипофосфатемию и повышение уровня паратгормона.

У некоторых больных рахитические изменения не подвергаются обратному развитию после лечения большими дозами витамина D_2 или $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в дозе 1—2 мк/сут. Гипокальци- и гипофосфатемия, аминоацидурия и рахит персистируют при очень высоких уровнях $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в крови, обычно превышающих 180 пг/мл. Основным патофизиологическим механизмом при этом служит дефект связывания $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ с цитоплазматическими или ядерными рецепторами клеток кожи и костей. Эту форму заболевания, особенно часто встречающуюся у лиц, состоящих в браке второй степени родства, называют витамин D-зависимостью II типа. У некоторых больных отмечают низкий рост и тотальная алопеция. Рахит иногда может регрессировать при введении 15—30 мкг/сут $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, но облысение необратимо.

ПЕЧЕНОЧНЫЙ РАХИТ

Рахит нередко развивается у детей с болезнью печени, особенно при внепеченочной атрезии желчных путей, когда нарушение секреции желчных солей приводит к нарушению абсорбции вита-

мина D и других жирорастворимых витаминов. Рахит может сопровождать гепатит новорожденных или повреждение гепатоцитов в результате того, что ребенок находился полностью на парентеральном питании. Ранее полагали, что повреждение печени приводит к нарушению 25-гидроксилирования и соответствующему снижению уровня 25(OH)D в сыворотке. В настоящее время считается, что рахит обусловлен снижением абсорбции витамина D. Обычно у ребенка появляются признаки алиментарного рахита: снижение уровня 25(OH)D в сыворотке, гипокальциемия, характерные изменения на рентгенограмме, повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке (повышение уровней костных и печеночных изоферментов). Поскольку рахит развивается главным образом вследствие мальабсорбции витамина D, больных с этой формой можно лечить большими дозами его. Таким образом, в сутки они должны получать 4000—10 000 МЕ (100—250 мкг) витамина D₂, 50 мкг 25(OH)D или 0,2 мкг/кг 1,25(OH)₂D наряду с кальцием. Добавление кальция особенно показано детям с асцитом, получающим такие диуретики, как фуросемид, вызывающие гиперкальциурию.

РАХИТ, СОПРОВОЖДАЮЩИЙ ПРОТИВОСУДОРОЖНУЮ ТЕРАПИЮ

У небольшой группы детей, длительно получающих противосудорожные препараты, развивается дефицитный по кальцию рахит, несмотря на относительно адекватное поступление витамина D. Это состояние чаще возникает при лечении большого фенобарбиталом в сочетании с дифенином. Впрочем, оно может быть связано с приемом практически всех противосудорожных препаратов. У больных обычно снижается уровень в сыворотке 25(OH)D на фоне неизмененного уровня 1,25(OH)₂D. Поскольку противосудорожные препараты активируют печеночный цитохром P-450-гидролазу, 25(OH)D превращается в более полярные, неактивные метаболиты, таким образом, обуславливая низкий уровень 25(OH)D в крови. Однако это состояние определяется еще и тем, что многие больные получают мало продуктов, служащих источниками кальция, и недостаточно подвергаются солнечному облучению. Таким образом, относительно нормальные уровни 1,25(OH)₂D в сыворотке на самом деле оказываются субнормальными на фоне гипокальци- и гипофосфатемии и вторичного гиперпаратиреозидизма.

У детей, длительно лечившихся противосудорожными средствами, следует периодически определять количество кальция, фосфатов и активность щелочной фосфатазы в сыворотке. Эту форму рахита обычно предупреждают, дополнительно вводя 500—1000 МЕ витамина D₂ и обеспечивая адекватное поступление кальция с пищей.

ОНКОГЕННЫЙ РАХИТ
[ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ,
СВЯЗАННЫЙ С ОПУХОЛЬЮ]

Сообщается более чем о 30 больных рахитом, связанным с опухолью мезенхимального происхождения, и разрешающимся после ее удаления. Эти опухоли вызывают фосфатдефицитную форму рахита, доброкачественны и могут локализоваться в местах, затрудняющих их диагностику (локализация опухоли — мелкие кости кистей, стоп, абдоминальная фасция, придаточные пазухи носа и глотки), выявляясь через несколько лет после развития рахита. Этот синдром выявляют также при эпидермальном невусе и нейрофиброматозе (болезнь Реклингхаузена).

Иногда эта форма рахита сопровождается гипофосфатемией, гиперфосфатурией, глицинемией и глицинурией. Предполагают, что эти опухоли вырабатывают еще не идентифицированное вещество, вызывающее фосфатурию и нарушающее превращение $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Уровень в сыворотке $25(\text{OH})\text{D}$ не изменяется, а $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ снижается, но быстро нормализуется после удаления опухоли. После операции исчезают боли и миопатия, которые при отсутствии лечения могут приковать ребенка к постели. Дети с приобретенным или поздно развившимся гипофосфатемическим рахитом должны подвергнуться рентгенографическому обследованию и/или сканированию костей с целью выявления опухоли. Лечение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и пероральное введение фосфатов эффективны при невозможности удаления опухоли или ее метастазировании.

РАХИТ ПРИ ПОЧЕЧНОМ КАНАЛЬЦЕВОМ АЦИДОЗЕ

Рахит может развиваться у ребенка с первичным почечным, особенно II типа, или проксимальным почечным канальцевым ацидозом (ПКА). Эти состояния, характеризующиеся гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, разной степенью гидрокарбонатурии и часто гиперкальци- и гиперкалиурией, обычно сопровождаются гипофосфатемией и фосфатурией. Деминерализация костей без выраженного рахита обычно происходит при I типе, или дистальном, ПКА. При нем адекватная кислотность мочи не достигается при любом уровне гидрокарбонатов в крови. При II типе ПКА для них снижается почечный порог и нарушается подкисление мочи при неизменном уровне их в сыворотке. Метаболические процессы в костях, происходящие при том и другом типе ПКА, проявляются болями в них, замедлением роста, остеопенией и иногда патологическими переломами. Несмотря на то что при остро наступившем метаболическом ацидозе при дефиците витамина D у экспериментальных животных может нарушаться превращение $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что обуславливает снижение уровня этого активного метаболита, уровень его в крови больных при том

и другом типе ПКА остается в пределах нормы. Если ПКА сопровождается азотемией и уменьшением массы почек, уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ снижается.

Деминерализация костей при дистальном ПКА, вероятно, связана с нарушением растворимости компонентов кости, так как карбонат кальция в ней может служить буфером при метаболическом ацидозе, обусловленном задержкой ионов водорода у этих больных.

Введение достаточного для коррекции ацидоза количества гидрокарбонатов способствует прекращению растворения костной ткани и потери кальция с мочой, наблюдаемых при дистальном ПКА. Проксимальный ПКА корректируется после введения больному гидрокарбонатов и приема им фосфатов. Последние следует использовать в дозах, идентичных таковым, принимаемым при наследственной гипофосфатемии, а витамин D необходимо вводить для коррекции вторичного гиперпаратиреозидизма, осложняющего пероральное введение фосфатов.

ГИПОФОСФАТАЗИЯ

Гипофосфатазия представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, по рентгенологическим признакам сходное с рахитом и отличающееся низкой активностью щелочной фосфатазы крови. Тяжесть его значительно варьирует. В некоторых случаях оно проявляется у новорожденного, в других заболевание диагностируют у плода при рентгенологическом обследовании беременной. Оно может протекать как летальная неонатальная (врожденная летальная гипофосфатазия), тяжело протекающая инфантильная и легкая формы. Последняя выявляется у детей старшего возраста и подростков (поздняя гипофосфатазия). Для летальной формы типичны изъеденность концов длинных трубчатых костей, выраженные нарушения оссификации всех костей скелета и заметное укорочение длинных трубчатых костей. У больных легкой формой отмечаются искривление ног и низкорослость разной степени. Поскольку аккумуляция кальция в зрелых хондроцитах не происходит, больные напоминают больных рахитом, а при неонатальной и инфантильной формах может развиваться гиперкальциемия. При поздней форме единственным лабораторным признаком служит снижение активности щелочной фосфатазы в сыворотке.

К нетипичным клиническим проявлениям относятся разрежение костей черепа, нарушение кальцификации лобной, теменной и затылочной костей, утрата молочных и/или постоянных зубов у детей. Гиперкальциемия при инфантильной форме обуславливает развитие нефрокальциноза. При поздней форме больной жалуется на боли в костях, частые переломы, однако деформации скелета менее выражены; больной также преждевременно теряет зубы.

Метафизы неравномерно оссифицируются, выявляются, кроме того, дефекты кости и расширение диафизов.

При гипофосфатазии в моче обнаруживают большие количества фосфоэтаноламина, так как он не может разрушаться при неадекватной активности щелочной фосфатазы. Несмотря на то что удовлетворительные методы лечения еще не разработаны, вливание плазмы, богатой щелочной фосфатазой, сопровождалось коррекцией костных нарушений. Клинические проявления заболевания иногда спонтанно исчезают по мере созревания ребенка. При тяжелой инфантильной форме может рано наступить смерть от почечной недостаточности. Иногда у больных на фоне описанных клинических и рентгенологических признаков уровень щелочной фосфатазы в сыворотке остается в пределах нормы. В этом случае говорят о фосфатазии.

ПЕРВИЧНАЯ ХОНДРОДИСТРОФИЯ (МЕТАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ)

Заболевание проявляется искривлением ног, низкорослостью, утиной походкой и неизменными уровнями кальция, фосфатов, метаболитов витамина D и активностью щелочной фосфатазы. Метафизарная хондродисплазия (тип Янсена) характеризуется расширенными неровными метафизами, преждевременной кальцификацией дистальных концов костей. Может развиваться гиперкальциемия (уровень кальция достигает 130—150 мг/л). Позвоночник может быть искривлен из-за неравномерного роста позвонков. Метафизарная хондродисплазия типа Шмидта протекает менее тяжело, хотя изменения на рентгенограмме коленных суставов и чрезвычайно выраженное искривление ног напоминают таковые у больных гипофосфатемией. Однако деформация бедер менее выражена. Больные с тем и другим типом метафизарной хондродисплазии на всю жизнь остаются малорослыми.

Метафизарный дизостоз, или болезнь Пайла, обуславливается нарушением энхондрального образования кости и модуляции метафизов. Длинный конец кости скашивается, образуя дефект «фляжки Эрленмейера». Низкорослость при этом не наблюдается, а биохимические показатели остаются в пределах нормы. Львиные черты развиваются при вовлечении в процесс костей лицевого скелета.

Эффективные методы лечения больных не разработаны.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Впервые внимание к гиперкальциемии было привлечено вскоре после окончания второй мировой войны, английские дети стали получать большие количества витамина D с пищей. Несмотря на то что многие дети получали обогащенную витамином пищу, лишь у

небольшой их части развивались гиперкальциемия, отставание развития и снижение функции почек. Рентгенологические признаки остеосклероза и увеличение плотности костной части метафизов у них отсутствовали. Состояние детей нормализовалось параллельно с уменьшением количества витамина D в молоке. Позднее были описаны три разные формы гиперкальциемии неизвестного генеза.

Синдром Вильямса, или синдром лица эльфа, состоит из нескольких признаков, в том числе из гиперкальциемии. Нижняя челюсть у больного небольшого размера, верхняя выступает, нос вздернут. Верхняя губа имеет форму лука Купидона, а мелкие стержневидные зубы кариозны. Кормление ребенка обычно затруднено, а у ребенка первого года жизни нарушено питание. Типичны умеренное отставание умственного развития и логорея. Из типичных пороков сердца, встречающихся изолированно или в сочетании, следует отметить надклапанный стеноз аорты, периферический стеноз легочной артерии, гипоплазию аорты, дефекты желудочковой и предсердной перегородок. У больных с гиперкальциемией выявляют нефрокальциноз и склероз костей.

Синдром Вильямса встречается спорадически, у некоторых больных на фоне гипервитаминоза D без увеличения его потребления матерью и ребенком. Введенный им в избытке кальций экскретируется медленно, у них усилена продукция 25(OH)D из витамина D. Лечение направлено на облучение ребенка и коррекцию социальной адаптации.

У детей может развиваться нетяжелая, обычно транзиторная, форма идиопатической гиперкальциемии. При этом у них отсутствуют фенотипические признаки синдрома Вильямса, но отмечаются гиперкальциурия и иногда нефросклероз, что напоминает детей раннего возраста, получавших большие количества витамина D. Однако признаков нарушения его метаболизма при этом не обнаруживается.

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия наследуется по аутосомно-доминантному типу. У детей отмечается бессимптомная гиперкальциемия, не сопровождающаяся гиперкальциурией. У некоторых членов семьи может быть выявлен панкреатит, а у отдельных новорожденных в анамнезе есть указания на угрожающую жизни гиперплазию околощитовидных желез. В отличие от родителей, у которых уровень кальция в крови составляет обычно 120—150 мг/л, у больного ребенка он превышает 180 мг/л. У всех больных детей умеренно гиперплазированы околощитовидные железы, что свидетельствует об неадекватной реакции на гиперкальциемию. Метаболизм витамина D находится в пределах нормы. В лечении нуждаются только дети с тяжело протекающим гиперпаратиреозом. Им показана срочная паратиреоидэктомия. У них повышается и уровень магния в сыворотке, но это не имеет большого значения.

У больных заметно повышается уровень костной щелочной фосфатазы в сыворотке и нарушается процесс роста. Пролиферация остеоида под надкостницей вызывает ее отслоение от коркового слоя кости. Деформация и утолщение диафизов происходят обычно наряду с остеопенией. Заболевание обычно начинается в возрасте 2—3 лет: появляются болезненные деформации конечностей, приводящие к нарушению походки и иногда переломам. Другими обычными находками бывают килевидная грудная клетка, кифосколиоз, разрушение ребер. Череп большой, кости свода утолщены (утолщенное диплоэ) и могут быть деформированы. Рентгенологическая структура костей неоднородна: плотные участки (напоминающие вату) перемежаются с рентгенопрозрачными и полностью деминерализованными. Длинные трубчатые кости представляются цилиндрическими, нарушается моделирование метафизов и образуются псевдокисты с плотным костным ободком.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному признаку. Уровни в крови кальция и фосфора при нем не отличаются от нормы, но повышается активность лейцинаминоацидопептидазы в моче и щелочной фосфатазы в крови. Его часто называют ювенильной формой болезни Педжета, так как при ней, как и при взрослой форме, кальцитонин может снижать ускоренное превращение костной ткани. У детей заболевание отличается симметричностью и распространенностью процесса.

Рассел У. Чесней (Russel W. Chesney)

Список литературы

- Chesney R. W.* Metabolic bone diseases.—*Pediatr.*, 1984, 5, 227.
Chesney R. W., Kaplan B. S., Phelps M. et al. Renal tubular acidosis does not alter the circulating values of calcitriol (1, 25(OH)₂-vitamin D).—*J. Pediatr.*, 1984, 104, 51.
DeLuca H. F. The vitamin D system in the regulation of calcium and phosphorus metabolism. W. O. Atwater Memorial Lecture.—*Nutr. Rev.*, 1979, 37, 161.
Eil C., Lieberman U. A., Rosen J. F. et al. Cellular defect in hereditary vitamin D-dependent rickets type II: Defective nuclear uptake of 1,25-dihydroxyvitamin D in cultured skin fibroblasts.—*N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 1588.
Finberg L. Metabolic bone disease.—In: *Musculoskeletal Diseases of Children* / Eds. M. E. Gershwin, D. L. Robbins. New York: Grune and Stratton, 1983, p. 447.
Fraser D. R. The physiological economy of vitamin D.—*Lancet*, 1983, 1, 969.
Glorieux F. H., Marie P. J., Pettifor J. M. et al. Bone response to phosphate salts, ergocalciferol and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets.—*N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 1023.
Harrison H. E., Harrison H. C. Disorders of Calcium and Phosphate Metabolism in Childhood and Adolescence.—Philadelphia: WB Saunders, 1979.
Markowitz M. E., Rosen J. F., Smith C. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-treated hypoparathyroidism: 35 patient years in 10 children.—*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 55, 727.

- Opshaug O., Maurseth K., Howlid H. et al.* Vitamin D metabolism in hypophosphatasia: Case report.—*Acta Paediatr. Scand.*, 1982, 71, 517.
- Rosen J. F., Chesney R. W.* Circulating calcitriol concentrations in health and disease of infancy and childhood.—*J. Paediatr.*, 1983, 103, 1.
- Scriver C. R.* Rickets and the pathogenesis of impaired tubular transport of phosphate and other solutes.—*Am. J. Med.*, 1974, 57, 43.
- Scriver C. R., Roade T., Halal F. et al.* Autosomal hypophosphatemic bone disease responds to $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.—*Arch. Dis. Child.*, 1981, 56, 203.

**СИНДРОМ ФАНКОНИ (РАХИТ, СОЧЕТАЮЩИЙСЯ
С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПРОКСИМАЛЬНЫХ
ОТДЕЛОВ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ;
СИНДРОМ ДЕ ТОНИ — ДЕБРЕ — ФАНКОНИ)**

Синдром характеризуется генерализованной аминокацидурией, почечной гликоз- и фосфатурией, приводящей к гипофосфатемии. К сопутствующим, но не постоянным нарушениям функции почечных канальцев относятся чрезмерная гидрокарбонатурия, обуславливающая развитие метаболического ацидоза, гиперкалиурия с развитием гипокалиемии, вымыванием натрия, урикозурией, протеинурией и гипостенурией. Характерными клиническими признаками служат замедление роста и изменения, типичные для рахита, резистентного к витамину D в дозах, применяемых для коррекции недостаточного поступления его с пищей.

Этиология. Синдром Фанкони выявляют у лиц с врожденным нарушением метаболических процессов (цистиноз, непереносимость фруктозы, галактоземия, гликогеноз, синдром Лоу, тирозинемия и болезнь Вильсона) и при некоторых приобретенных заболеваниях, в том числе вследствие воздействия токсинов, содержащихся в окружающей среде, солей тяжелых металлов (кадмий, свинец, ртуть), тетрациклина с истекшим сроком действия. Заболевание чаще всего идиопатическое и имеет спорадический характер либо передается по доминантному или рецессивному типу, включая связанную с X-хромосомой рецессивную форму. Представленное описание основной идиопатической формы типично для синдрома вообще.

Патогенез. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о нарушении чрезмембранного транспорта в проксимальных частях почечных канальцев. Пока неясно, представляет это собой органически структурный (самой мембраны) или биохимический (включая образование энергии) дефект. При спонтанно развивающемся синдроме наблюдают те же нарушения, что и у определенной породы собак. У последних в результате снижения реабсорбции в проксимальных отделах почечных канальцев происходит чрезмерное выделение с мочой аминокислот, сахара и фосфатов. Потеря гидрокарбонатов с мочой ведет к почечному канальцевому ацидозу. В результате чрезмерного выделения гидрокарбонатов и глюкозы с мочой теряется большое количество калия. Потери натрия обязательны вследствие выделе-

ния большого количества анионов. Уровень кальция в сыворотке колеблется от нормы до низких значений, в моче он варьирует. При этом часто нарушается концентрационная способность почек, не купируемая вазопрессином.

Рахит развивается в результате сочетанного действия метаболического ацидоза и гипофосфатемии или только гипофосфатемии. Простой дефицит кальция не играет роли в развитии поражения костей. Резистентность к витамину D, вероятно, обусловлена нарушением превращения его в активные формы в условиях метаболического ацидоза.

Микроскопические изменения неспецифичны. Почечные каналцы расширены, разных формы и размера, эпителиальные клетки набухшие и атрофичные, с распространенными очагами интерстициального фиброза. При электронной микроскопии выявляют увеличение количества митохондрий. Характерно, что клубочки остаются интактными до поздних стадий заболевания.

Клиническая картина. Первичный синдром Фанкони проявляется либо в первые 6 мес жизни, либо в возрасте 30—40 лет. При раннем начале типичны рвота, полидипсия, полиурия и запоры. Нередко отмечаются периоды слабости, лихорадочного состояния, сопровождающегося метаболическим ацидозом и дегидратацией. Дети часто недоразвиты, особенно заметно отставание роста.

Рентгенологические признаки рахита или остеопении появляются, несмотря на достаточное употребление витамина D, а отсутствие нарушений клубочковой фильтрации указывает на канальцевую природу заболевания.

Результаты лабораторных исследований. Обычно у больных развивается гиперхлоремический метаболический ацидоз с нормальным «анионным интервалом», гипокалиемией, гипофосфатемией и гипоуремией. Фракционное выделение фосфатов увеличено. При рахите повышается активность щелочной фосфатазы. Гликозурия происходит на фоне нормальной концентрации глюкозы в крови. Отмечается генерализованная неспецифическая аминоацидурия, значения рН мочи непропорционально высокие при низком уровне в ней аммония и титруемых кислот. При снижении скорости клубочковой фильтрации в далеко зашедшей стадии заболевания отмечаются парадоксальная нормализация уровня электролитов в крови и уменьшение аминоацидурии, гликозурии и фосфатурии.

Диагноз. Патогномоничных признаков для идиопатического синдрома Фанкони нет. Аминоацидурия, снижение канальцевой реабсорбции фосфатов и повышение активности щелочной фосфатазы наблюдаются и при других формах рахита. Почечная гликозурия у низкорослых детей и детей, страдающих рахитом, резистентным к терапевтическим дозам витамина D, свидетельствует о распространенном повреждении почечных канальцев. Метаболический ацидоз и гипокалиемия подтверждают диагноз. Ограничи-

вать потребление жидкости с целью проведения пробы на концентрационную способность почек представляется опасным при гипостенурии, а нагрузочная проба с глюкозой может привести к выраженной гипокалиемии вследствие поступления калия в клетку.

Лечение. Различные у каждого больного клинические и биохимические признаки заболевания требуют нестандартного подхода к лечению. При вторичном синдроме следует выяснить основную причину его, при первичном симптоматическая терапия позволяет полностью корригировать минеральный и электролитный баланс, увеличить период выживания больного и часто обеспечить возвращение ребенка к нормальному образу жизни. Несмотря на возможность выздоровления и профилактики деформаций скелета, добиться полной нормализации темпа роста удается редко.

При рахите или остеопении эффективны большие дозы витамина D. Начальную дозу, составляющую обычно 5000 ЕД/сут, постепенно увеличивают до максимальной 2000—4000 ЕД/(кг·сут). Для полного выздоровления большинству больных требуется вводить по крайней мере 25 000 ЕД витамина. Вместо него используют дигидротахистерол в начальной дозе 0,05—0,1 мг/сут (1 мг соответствует 120 000 ЕД витамина D). Сообщается о нескольких больных, у которых эффект был получен от введения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Во время лечения необходим постоянный контроль (вначале еженедельный, затем ежемесячный) за уровнем кальция в крови, чтобы избежать гиперкальциемии при передозировке витамина D. Гипофосфатемию корригируют приемом нейтрального фосфора в дозе 1—3 г/сут в 4—5 приемов через равные промежутки времени. При появлении болей в животе или диареи лечение временно прекращают и затем возобновляют с более низких доз. Фосфор следует назначать только одновременно с витамином D, чтобы не вызвать или не усугубить гипокалиемию.

Для коррекции метаболического ацидоза, обусловленного чрезмерной гидрокарбонатурией, требуется большое количество щелочи. Необходимо 2—15 мэкв/(кг·сут) щелочи в виде раствора гидрокарбоната натрия (1 мэкв натрия соответствует 1 мл), раствора Шола (140 г лимонной кислоты, 90 г цитрата натрия в 1 л воды) или полицитра (5 мл соответствуют 550 мл цитрата калия, 500 мг цитрата натрия, 334 мг лимонной кислоты; 2 мэкв основания соответствуют 1 мл). Дозу подбирают таким образом, чтобы повысить уровень гидрокарбоната в крови почти до нормы (18—20 мэкв). При попытках полностью нормализовать его выделение с мочой может усиливаться в результате увеличения объема внеклеточной жидкости при чрезмерной нагрузке натрием. Щелочь вводят дробными дозами 3—4 раза в день, а если не применяют раствор полицитра, одновременно назначают соли калия в виде триплекса или хлорида в начальной дозе 2—3 мэкв/(кг·сут). Чрезмерные потери солей и жидкости следует своевременно корригировать, особенно в теплое время года.

Список литературы

- Chesney R. W.* Etiology and pathogenesis of the Fanconi syndrome.— *Miner Electrolyte Metab.*, 1980, 4, 303.
- Cohn R. M., Roth K. S.* Metabolic Disease: A Guide to Early Recognition. Philadelphia, WB Saunders, 1983, p. 258.
- Roth K. S., Foreman J. W., Segal S.* The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction.— *Kidney Int.*, 1981, 20, 705.

ЦИСТИНОЗ

(СИНДРОМ ЛИНЬЯКА, СИНДРОМ ЛИНЬЯКА — ФАНКОНИ)

Цистиноз по клиническим и лабораторным признакам представляет собой синдром Фанкони в сочетании с патологическим накоплением цистина в разных тканях.

Патогенез. Причина заболевания неизвестна. Цистин, накапливающийся в лизосомах, не может удерживаться в них в редуцированной форме. Пока неясно, происходит это за счет нарушения процесса выхода из лизосом либо расщепления аминокислоты. Дефицита какого-либо специфического фермента до сих пор не установлено. Поскольку содержание цистина в тканях не коррелирует с тяжестью поражения почечных канальцев, развитие синдрома Фанкони при цистинозе нельзя объяснить только токсическим воздействием на них цистина.

Цистин откладывается в ретикулоэндотелиальной системе (система макрофагов, особенно в селезенке, печени, лимфатических узлах и костном мозге). Скопления его обнаруживают в клетках почечных канальцев, роговичной и конъюнктивальной оболочках, а также в лейкоцитах и фибробластах периферической крови. Ранние изменения в почках сходны с таковыми при первичном синдроме Фанкони; характерная картина лебединой шеи заключается в атрофии и укорочении проксимальных канальцев на уровне ниже клубочков. Двойкопреломляющие свет кристаллы цистина можно обнаружить в интерстициальной ткани с помощью электронной микроскопии. Они редко встречаются в клетках канальцев. По мере нарастания почечной недостаточности почки сморщиваются, клубочки склерозируются, а интерстиций фиброзируется.

Клиническая картина. Цистиноз наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Различают три клинические формы заболевания. Инфантильная, или нефропатическая, форма синдрома Фанкони развивается у детей в возрасте 3—6 мес. У них выявляют генерализованную аминоацидурию без преобладания цистина и прогрессирующее снижение клубочковой фильтрации. Хроническая почечная недостаточность развивается в течение первого десятилетия жизни. Больные низкорослы и страдают гипотиреозом. Вследствие нарушения синтеза меланина волосы у них светлые, кожные покровы белые; в результате отложения кристаллов цистина в конъюнктиве развивается фотофобия. Подростковая,

или промежуточная, форма характеризуется умеренным поражением почек в начале 2-го десятилетия жизни и медленным прогрессированием заболевания. При взрослой форме (доброкачественная) цистиноза почки в процесс не вовлекаются. Кристаллы цистина обнаруживают в роговице, костном мозге и лейкоцитах.

Результаты лабораторных исследований. Лабораторные признаки (кроме кристаллов цистина) сходны с таковыми при синдроме Фанкони. В раннюю стадию нефропатического цистиноза появляется канальцевая, а при развитии почечной недостаточности и клубочковая протеинурия.

Диагноз. При бессимптомном течении цистиноза у новорожденных сотягощенной наследственностью диагноз основан на определении цистина в лейкоцитах и фибробластах, количество которого превышает норму в 80—100 раз. Позднее выявляют неравномерную, гранулярную или кольцеобразную, периферическую пигментацию сетчатой оболочки глаза. Кристаллы цистина обнаруживают в костном мозге, лимфатических узлах, конъюнктиве и слизистой оболочке прямой кишки. При исследовании щелевой лампой кристаллы цистина определяют в роговице. Пренатальный диагноз ставят на основании повышенной концентрации цистина в клетках амниотической жидкости. Цистиноз необходимо дифференцировать от цистинурии, представляющей собой врожденное нарушение специфического транспорта аминокислот без отложения цистина и проявлений синдрома Фанкони.

Лечение. Специфического лечения, способствующего уменьшению уровня цистина в тканях или восстановлению функции почек, до сих пор не существует. Симптоматическая терапия сходна с таковой при синдроме Фанкони.

Больным, находящимся в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, показаны гемодиализ и пересадка почек. Гемодиализ не позволяет уменьшить содержание цистина в тканях. Он откладывается и в пересаженной почке, но не вызывает развития синдрома Фанкони; эти данные позволяют предположить, что цистин либо сохраняется в различных депо, либо сам по себе не служит причиной нарушения функции почек.

Список литературы

- Broyer M., Guillot M., Gubler M. C. et al. Infantile cystinosis: A reappraisal of early and late symptoms.—Adv. Nephrol., 1981, 11, 137.*
Cohn R. M., Roth K. S. Metabolic disease: A Guide to Early Recognition. Philadelphia, WB Saunders, 1983, p. 237.

ОКУЛОЦЕРЕБРОРЕНАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ (СИНДРОМ ЛОУ)

Это редко встречающееся заболевание наследуется по связанному с X-хромосомой рецессивному типу. Кроме признаков синдрома Фанкони, у больных выявляют органическую ацидурию,

снижение образования и поступления в мочу солей аммония и в некоторых случаях выраженную протеинурию. Для них характерны врожденная катаракта, глаукома, буфтальм, приводящие к тяжелому нарушению зрения, выраженные гипотензия и гипорексия, проявляющиеся на 1-м году жизни. Умственное развитие находится на низком уровне. Вследствие ацидоза и снижения уровня фосфатов в крови могут развиваться рахит, остеопения и патологические переломы.

Патогенез. Патогенез неясен. При патологоанатомическом исследовании обнаруживают расщепление базальных мембран почечных клубочков с разной степенью утолщения. Подобные изменения могут наблюдаться и в других органах и тканях.

Клиническая картина. У детей грудного возраста отмечаются поражение глаз и отставание умственного развития; синдром Фанкони выявляется позднее. У выживших детей он спонтанно регрессирует и на первое место выступает хроническая почечная недостаточность. Специфической терапии не существует. Лечение симптоматическое, подобно первичному синдрому Фанкони.

Список литературы

- Abbasi V., Lowe C. V., Calcagno P. L.* Oculo-cerebro-renal syndrome. A review.— *Am. J. Dis. Child.*, 1968, 15, 145.
For advice and support to families with Lowe syndrome, contact the Lowe's Syndrome Association, 607 Robinson Street, West Lafayette, IN 47906.

ПОЧЕЧНАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ

Термин «почечная остеодистрофия» означает нарушение роста и процесса формирования костей скелета у детей с хронической почечной недостаточностью вследствие изменения минерального обмена и обмена веществ в кости. Характерны нарушение всасывания кальция, гиперфункция паращитовидных желез, обызвествление сосудов кожи и внутренних органов и нарушение образования в почках биологически активного витамина D. Почечная остеодистрофия развивается при поражении почечных канальцев и нормальной клубочковой фильтрации. По мере прогрессирования процесса происходит гибель нефронов с развитием функциональной недостаточности клубочков и уремии.

Состояние, ранее называвшееся почечным (уремический) рахитом или почечной карликовостью вследствие резкого замедления роста, имеет рентгенологическую картину, сходную с таковой при рахите. Эти изменения вначале относили за счет нарушения минерализации в результате дефицита витамина D. Однако результаты проведенных в последнее время исследований иммунофизиологии паращитовидных желез и гистологических исследований костей свидетельствуют о том, что вторичный гиперпаратиреоз также имеет большое значение в различии клинической и рентгенологи-

ческой картины при уремической остеодистрофии. С внедрением в клиническую практику гемодиализа и пересадки почек основным осложнением хронической почечной недостаточности у детей стала почечная остеодистрофия.

Патогенез. Патогенез заболевания сложен. Костные изменения резистентны к терапии витамином D в физиологических дозах, как правило, достаточных для коррекции простого авитаминоза. Подобная резистентность приводит к нарушению всасывания кальция и фосфора и (в результате пока неизвестного механизма) нарушению минерализации костей (остеомалация). Резистентность к витамину D можно объяснить тем фактом, что почки представляют собой конечный пункт синтеза его основных метаболитов.

По мере снижения клубочковой фильтрации развивается вторичный гиперпаратиреоз. Повышение уровня фосфатов в крови приводит к гипокальциемии и высвобождению паратгормона. При определенном критическом почечном пороге, т. е. при снижении скорости клубочковой фильтрации приблизительно до 20—30% от нормы, фосфатурическая почечная реакция на повышение уровня паратгормона утрачивается, и при тенденции к нормализации содержания кальция в крови развивается компенсаторный гиперпаратиреоз. Рентгенологические и гистологические изменения указывают на опосредованную остеокластами резорбцию кости (фиброзный остит). Кроме того, происходит эндостальный фиброз, повышается обмен в костной ткани с замещением правильной пластинчатой ее структуры дезорганизованной и структурно непрочной костной тканью. Хронический метаболический ацидоз, увеличивая резорбцию кальция и нарушая превращение витамина D в биологически активную форму, вероятно, способствует изменениям костной ткани.

Патологоанатомическая картина довольно разнообразна. При биопсии костных трабекул обнаруживают остеомалацию, явления фиброзного остита или наиболее распространенную смешанную форму. Нарушение процесса минерализации можно подтвердить назначением больному до биопсии тетрациклина; этот флюоресцирующий антибиотик задерживается в участках минерализации.

Изменения эпифизарной ростковой пластинки на рентгенограмме иногда сходны с таковыми при алиментарном рахите, но в большинстве случаев значительно различаются; гистологически это скорее фиброзный остит, чем рахит. Кажущееся увеличение ростковой пластинки в продольном направлении обусловлено образованием полосы метафизарного фиброза с диспластическими трабекулами. Недостаточная минерализация приводит к нарушению формирования костей с длительным сохранением хряща, увеличению диаметра эпифизов и изменению контура метафизов.

Клиническая картина. Чем раньше у детей развивается хроническая почечная недостаточность, тем длительнее ее течение и тем чаще и тяжелее протекает остеодистрофия. У детей с врожденным

заболеванием почек, в основном до 5-летнего возраста, интервал между началом заболевания и конечной стадией почечной недостаточности более длительный, чем при позднее развивающихся гломерулонефритах. При врожденной нефропатии процесс в костной ткани протекает значительно быстрее, поскольку развивается в период ее максимального роста и перестройки.

К ранним симптомам почечной остеодистрофии относится замедление роста в результате метаболического ацидоза, недостаточно калорийного питания (дефицит белка), гормональных нарушений и нарушений минерального обмена в сочетании с хронической почечной недостаточностью. Отставание роста иногда происходит без рентгенологических изменений скелета. При прогрессировании заболевания (нелеченные больные) развиваются мышечная слабость, боли в костях, деформации костей, смещение эпифизов и переломы в области метафизов, метастатическое обызвествление и зуд. Особенно заметны у маленьких детей варусное искривление коленного сустава, выступающие лобные кости и патологические изменения зубов. Тетанус встречается редко (несмотря на гипокальциемию) вследствие сочетанного защитного эффекта метаболического ацидоза и гиперпаратиреоза.

Результаты лабораторных исследований. У больных возможна незначительная гипокальциемия, но за счет повышения уровня фосфора в крови произведение СахР обычно остается увеличенным. Повышение активности щелочной фосфатазы, отражающее усиленную перестройку костной ткани, не относится к характерным признакам ни у детей, ни у взрослых.

Субпериостальные эрозии средних и дистальных фаланг, обнаруживаемые на рентгенограмме костей, считают довольно ранним и специфическим признаком фиброзного остеита. Они локализуются и в дистальной части ключицы, и на внутренней поверхности дистальных отделов бедренной и проксимальных отделов большеберцовой костей. Ранние диагностически ценные данные можно получить при чрескожной биопсии кости (методика до сих пор не получила широкого распространения). И все же к наиболее ранним признакам даже при таком выраженном снижении скорости клубочковой фильтрации, как 40—50 мл/(мин · 1,73 м²), относится повышение в крови уровня паратгормона. Степень его повышения коррелирует с рентгенологическими и гистологическими признаками фиброзного остеита; но между выраженностью гистологических изменений при остеомаляции и биохимическими изменениями в крови, рентгенологическими признаками рахита, остеопении или утолщении трабекул такой четкой корреляции не выявлено.

Лечение. При почечной остеодистрофии эффекта достигают с помощью: 1) коррекции гиперфосфатемии; 2) приема достаточного количества кальция; 3) применения витамина D. Лечение следует начинать возможно раньше, поскольку замедление роста у детей

раннего возраста имеет большое значение для окончательного роста. Вопрос о том, следует ли начинать его до появления рентгенологических или биохимических изменений, остается открытым.

С целью коррекции гиперфосфатемии внутрь назначают препараты, связывающие фосфаты. Гель гидрата окиси алюминия или его углекислую соль применяют в начальной дозе 20—30 мг/(кг · сут), затем ее регулируют, поддерживая уровень фосфора в крови 40—50 мг/л. Дозу увеличивают при одновременном введении витамина D. Необходимо обеспечить поступление в организм кальция в дозе 1—1,5 г/сут; его назначают в форме углекислой соли вследствие наибольшего содержания в нем элементарного кальция. Ацидоз тщательно корригируют с помощью гидрокарбоната натрия. Начальная доза его составляет обычно 1—2 экв/(кг · сут).

Для лечения больных с уремической остеодистрофией используют некоторые формы витамина D. Большие дозы его способствуют уменьшению изменений в костях и частично воздействуют на течение гиперпаратиреоза. Начальная доза составляет 5000—10 000 ЕД/сут, в некоторых случаях ее увеличивают до 100 000—200 000 ЕД/сут. Терапевтический диапазон препарата мал; из-за большого периода его полужизни у больных с хронической почечной недостаточностью часто развивается длительно сохраняющаяся гиперкальциемия. В последние годы вместо витамина D предпочитают применять дигидротахистерол вследствие его более короткого периода полужизни. Кроме того, с теоретической точки зрения преимущество заключается в том, что для его активации требуется лишь гидроксирование в печени в 25-м положении, без гидроксирования в 1-м положении в почках. Начальная доза составляет 0,1—0,2 мг/сут. При любом методе лечения оптимально подобранной дозой считается нормализующая уровень кальция в крови и способствующая исчезновению рентгенологических изменений. После достижения этих результатов ее уменьшают. Во время лечения проводят тщательный контроль (вначале еженедельный, затем ежемесячный) за уровнем кальция и фосфора в крови. Эффективным при остеодистрофии оказывается 1,25[ОН]₂D₃ и 25[ОН]D₃; эти препараты, проходящие в настоящее время клинические испытания, представляются перспективными.

Гемодиализ корригирует клинические проявления со стороны костей, но может вызвать обострение процесса; эффект предсказать нельзя. Недиагностированная или некорригированная гиперкальциемия может ускорить развитие почечной недостаточности или способствует метастатическому обызвествлению барабанных перепон, роговицы, конъюнктивной оболочки, кожи и сосудов. При развитии гиперкальциемии применение витамина D следует прекратить до нормализации уровня кальция, затем его введение возобновляют, но в меньших дозах.

Удаление паращитовидных желез показано лишь у тщательно отобранных больных с тяжело протекающим вторичным гиперпаратиреозом, устойчивым к проводимому лечению. Показаниями к операции служат выраженные боли в костях, нарушение умственного развития, изнуряющий зуд, переломы, хроническая гиперкальциемия и реже метастатические обызвествления. Операцию выполняют лишь при выраженном повышении в крови уровня паратгормона.

Мишель Е. Норман (Michael E. Norman)

Список литературы

- Alvioli L. V., Teitelbaum S. L.* Renal osteodystrophy.— In: Pediatric Kidney Disease/Ed. C. M. Edelmann.— Boston: Little, Brown, 1978.
- Chesney R. W., Moorthy A. V., Jax D. K.* et al. Increased linear growth after longterm oral 1,25(OH)₂D therapy in childhood renal osteodystrophy.— N. Engl. J. Med., 1978, 298:238.
- Norman M. E.* Vitamin D in bone disease.— *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1982, 29:947.
- Norman M. E., Mazur A. T., Borden S.* et al. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy.— *J. Pediatr.*, 1980, 97:226.
- Polinsky M. S., Gruskin A. B.* Aluminium toxicity in children with chronic renal failure.— *J. Pediatr.*, 1984, 105:758.

Возможность неблагоприятного воздействия радиации на рост биологических тканей представляет особый интерес для педиатров. Разумное ограничение применения рентгенологических методов обследования детей гарантирует безопасность неизбежного облучения в более старшем возрасте.

Ионизирующая радиация вызывает повреждение тканей независимо от типа частиц или вида излучения. Различия в повреждениях скорее количественные, чем качественные. В результате поглощения энергии молекулы становятся ионизированными. При достижении равновесия из них образуются вещества, вызывающие временные, а может быть, и постоянные изменения биохимических процессов в клетках или в окружающей их среде. Этими процессами, происходящими на клеточном уровне, и объясняются летальные исходы после ионизирующего облучения, гибель определенных видов раковых клеток после рентгенотерапии, генетические мутации и развитие раковых опухолей в отдаленные сроки после облучения.

Наиболее чувствительны к рентгеновскому облучению ткани, в которых клетки отличаются более быстрым митозом и менее дифференцированы. Большая вероятность развития лучевой болезни существует при облучении брюшной полости, поскольку в ней особенно много тканей этого типа по сравнению с другими участками тела.

Дозовые факторы. Поглощение радиации зависит от величины облучаемого участка тела, длительности облучения, его силы или напряжения. Эффективные фильтры и увеличение расстояния между больным и рентгеновской трубкой позволяют снизить дозу облучения.

Отрицательные эффекты облучения можно снизить, если общую дозу его ребенок получает за несколько сеансов, промежутки между которыми достаточны для того, чтобы нивелировались субклинические проявления после предыдущей дозы. Вредное влияние повторных облучений проявляется через многие годы. Некоторые химические изменения в клетках необратимы и проявляются лишь в зрелом возрасте под влиянием активирующей инфекции, гормональных нарушений или токсических воздействий.

Дети раннего возраста более чувствительны к воздействию

рентгеновских лучей, чем взрослые. Кроме того, даже при отсутствии каких-либо существенных различий в чувствительности более длительный период жизни ребенка позволяет выявить эти изменения с большой полнотой.

Ранние клинические признаки облучения. Лучевая болезнь у человека развивается, обычно если все его тело подверглось облучению в 100 Р. Доза в 450 Р служит причиной смерти 50% человек. Терпимость более высоких доз возможна только при облучении части тела. Смерть наступает в течение нескольких часов или дней, если человек подвергся воздействию огромной радиации при взрыве атомной бомбы.

К симптомам лучевой болезни, варьирующим в зависимости от дозы облучения, относятся недомогание, лихорадочное состояние, жажда, рвота и диарея. Быстро развивается лейкопения, в тяжелых случаях в течение недели присоединяется тромбоцитопения. Нередко выраженные начальные симптомы сменяются временным заметным промежутком. Примерно через 2 нед начинается выпадение волос. Лейкопения повышает восприимчивость к инфекции, а тромбоцитопения сопровождается кровотечениями. Отсутствие видимых изменений при аутопсии позволяет только предположить, что причиной летального исхода стали цитохимические изменения в клетках.

Облучение как таковое при взрыве атомной бомбы служит причиной смерти лишь в небольшом проценте случаев; чаще всего причиной ее считают ожоги и последствия взрывной волны. Травмы у лиц с лучевой болезнью не поддаются лечению в течение длительного времени.

Результаты клинических наблюдений за облученными детьми с генетическими заболеваниями позволили по-новому понять молекулярную биологию. У детей с атаксией-телеангиэктазией повышена предрасположенность к развитию лимфом, а лучевая терапия общепринятых дозах иногда вызывает у них тяжелые реакции. Нарушение у этих детей после лечения их γ -лучами репарации ДНК аналогично таковому после ультрафиолетового облучения (УФО) больных с пигментной ксеродермией. Нарушения ее репарации в том и другом случае опосредованы ферментами и сходны между собой. К другой форме взаимодействия облучения и генетических факторов относятся неоплазия и рентгеночувствительность, передающиеся по наследству в виде ретинобластомы (обычно двугоронной). Опухоли глазницы лучевого генеза развиваются чаще после более короткого латентного периода, чем у больных с опухолью качествами новообразованиями ненаследственного характера, получивших ту же дозу облучения.

Отдаленные последствия лучевого поражения. В течение 10 лет после взрыва атомной бомбы у жителей Японии значительно увеличилась частота заболеваний лейкозом, которая была пропорциональна дозе облучения. Увеличилась частота лейкоза у выжив-

ших жителей Хиросимы, получивших облучение даже в дозе 20—49 рад. У детей в возрасте до 10 лет отмечалась большая подверженность к развитию лейкоза, чем у взрослых. У женщин, составляющих группу риска по заболеванию раком молочной железы, т. е. в возрасте 35—45 лет, частота заболеваний им была еще более высокой, если они в возрасте 10 лет подверглись ионизирующей радиации во время взрыва атомной бомбы. В будущем ожидается дальнейшее повышение уровня заболеваемости по сравнению с женщинами, облученными в более зрелом возрасте.

Результаты исследований, проведенных в США и Англии, свидетельствуют об увеличении примерно на 50% риска смерти от опухолей в пределах 10 лет после внутриутробного облучения с диагностическими целями. Это не относится к детям, родившимся от матерей, подвергшихся воздействию взрыва атомной бомбы.

Дети, подвергшиеся атомной радиации (в пределах 10—19 рад) в Хиросиме в период до 18 нед внутриутробного развития, довольно часто рождались с головой небольших размеров. По мере увеличения дозы увеличиваются выраженность и частота этой патологии. Доза в 50 рад и более вызывала отставание умственного развития, частота которого увеличивалась при дозе 150 рад и более. Для облученных внутриутробно был выявлен зависимый от дозы эффект, свидетельствующий о том, что 1 рад, поглощенный плодом в возрасте 8—15 нед, увеличивает вероятность глубокого умственного недоразвития в 2 раза. Вследствие комплексного катастрофического воздействия радиации во время взрыва бомбы исследования влияния малых доз в этой ситуации вряд ли можно переносить в сферу медицинской радиологии.

В лимфоцитах периферической крови выживших после атомного взрыва, в том числе у тех, кто подвергся его воздействию внутриутробно (в возрасте до 12 нед), до сих пор, т. е. более чем через 35 лет, обнаруживают комплекс хромосомных нарушений. Эти изменения не выявлены у тех, зачатие которых произошло после взрыва. Экспериментальные исследования на животных позволили определить выраженную мутацию, однако ее влияние не отмечено у 75 000 обследованных из первого поколения.

У 85% лиц, облучившихся после атомного взрыва, развилось небольшое чечевицеобразное помутнение задней капсулы хрусталика, протекавшее бессимптомно. Только у 10 из 1000 развилась лучевая катаракта III или IV степени.

У животных ионизирующая радиация вызывала преждевременное старение и смерть в среднем возрасте от заболеваний, которые встречаются лишь у пожилых особей. В клинической практике убедительных данных, подтверждающих экспериментальные, не получено.

Местное облучение в терапевтических дозах предрасполагает к развитию злокачественных опухолей. Это подтверждают сообщения об увеличении случаев заболеваний лейкозом среди взрослых,

лечившихся по поводу анкилозирующего спондилита и опухолей щитовидной железы, а также у лиц, лечившихся в раннем детском возрасте по поводу увеличения вилочковой железы. Частое развитие лейкоза у рентгенологов в прежние годы указывает на то, что повторное облучение в небольших дозах способствует его развитию.

Облучение отдельных частей тела вызывает временную стерилизацию, дерматиты, развитие кожных и костных опухолей, эволюционные дефекты зубов. У детей после лучевой терапии по поводу новообразований может прекратиться рост костей.

Облучение малыми дозами. Предположения о том, что малые дозы ионизирующей радиации могут вызывать раковые заболевания, основаны на данных о повышении уровня смертности от лейкозов детей, проживавших в 50-е годы в зоне выпадения радиоактивных осадков от ядерных испытаний в штате Невада. В этом же регионе повысился уровень смертности среди участников маневров. Дозы облучения при этом были исключительно низкими. Беспокойство относительно воздействия малых доз усилилось после утечки на атомной станции на о. Three Mill. Кроме того, появились противоречивые сообщения об увеличении частоты случаев заболевания раком в прошедшие 10-летия работников ядерной энергетики.

Эти данные не согласуются с прогнозом, основанным на экстраполяции результатов наблюдений за жителями Японии. Вопрос об эффекте малых доз вряд ли может быть решен с помощью методов эпидемиологии, так как число лиц, подвергшихся такому облучению и доступных для наблюдений, значительно меньше необходимого для достоверных выводов.

Профилактика. Ионизирующие лучи следует использовать только в случаях, когда их преимущества превышают недостатки. Средняя доза облучения, основанная с точки зрения генетики и положений Национального Комитета по Радиационной защите и Стандартам, не должна превышать 100 мР в год.

Изменения в соматических клетках под действием лучей в течение жизни суммируются не полностью. Устойчивость детей к ионизирующей радиации может исчезнуть при повторных облучениях. Педиатры должны по возможности меньше подвергать больных (и себя) рентгеновскому облучению и действию радиоизотопов, но не должны отказываться от их применения для важных диагностических и терапевтических целей. По возможности при этом следует защищать половые органы больных.

Рентгенотерапию следует проводить лишь при абсолютных показаниях к ней, например при злокачественных опухолях. Крайне важно избегать излишнего повреждения ростковых центров костей и зубов.

Роберт У. Миллер (Robert W. Miller)

Список литературы

- Boice J. D., Jr., Fraumeni J. F., Jr.* (eds.) Radiation Carcinogenesis. Epidemiology and Biological Significance. New York, Raven Press, 1984, p. 489.
- Land C. E., McKay F. W., Machado S. G.* Childhood leukemia and fallout from the Nevada nuclear tests.—*Science*, 1984, 223, 139.
- Lyon J. L., Klauber M. R., Gardner J. W.* et al. Childhood leukemias associated with fallout from nuclear testing.—*N. Eng. J. Med.*, 1979, 300, 397.
- Miller R. W., Boice J. D., Jr.* Radiogenic cancer after prenatal or childhood exposure.— In: Radiation Carcinogenesis/Eds. A. C. Upton, R. E. Albert, F. Burns et al. New York, Elsevier—North Holland, 1986, p. 379.
- Miller R. W., Mulvihill J. J.* Small head size after atomic irradiation.—*Teratology*, 1976, 14, 355.
- Otake M., Schull W. J.* In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation: A reassessment.—*Br. J. Radiol.*, 1984, 57, 409.
- Unites Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation* 1982. Report to the General Assembly, with annexes: Ionizing Radiation; Sources and Biological Effects. New York, United Nations Publ. E. 82 IX. 8, 1982.

Предметный указатель

- беталипопротеинемия 361
 бсансы типичные 274
 бссес мозга 375
 генезия мозолистого тела 316
 гранулоцитоз злокачественный 103
 - форма инфантильная 100
 деокарцинома влагалища 226
 - кишки ободочной 220
 - — прямой 220
 - шейки матки 226
 денома желез сальных 337
 дреолейкодистрофия 353
 кантоз 361
 кантоцитоз 50
 лдера аномалия лейкоцитов 106
 льпера болезнь 348
 льфа-талассемия 71
 мелия 464
 мпутация рук врожденная см. Амелия
 нгиогемофилия 120
 нгиография мозга 264
 нгиоматоз энцефалотригеминальный 340
 невризмы артерий внутричерепных 38
 - грибковые 380
 немия(и) 16
 - вследствие неадекватной продукции эритроцитов 19
 - гемолитическая(ие) 42
 - — аутоиммунные 73
 - — лекарственная 53
 - — микросфероцитарная 44
 - — — диагноз 46
 - — — клиника 45
 - — — лечение 46
 - — — этиология 45
 - — при аномалиях эритроцитов 44
 - — — дефиците Г-6-ФДГ 53
 - — — пируваткиназы врожденная 51
 - — — — фолиевой кислоты 27
 - — — интоксикация 77
 - — — инфекциях 77
 - — формы, болезнь холодových агглютининов 76
 - — — гемоглобинурия пароксизмальная холодовая 76
 - — Даймонда — Блекфена 19
 - — дизэритропоэтические врожденные 24
 - — железодефицитная 35
 - — — диагноз 39
 - — — клиника 37
 - — — лечение 39
 - — — этиология 35
 - — классификация 18
 - — Кули 66
 - — мегалобластные 27
 - — — формы редкие 34
 - — микроцитарные 35
 - — — гипохромные при отравлении свинцом 42
 - — — — типы редкие 42
 - — наследственная 19
 - — несфероцитарные наследственные 52
 - — пернициозная 32
 - — — форма ювенильная 32
 - — — — клиника 32
 - — — — лечение 33
 - — при болезнях почек 23
 - — воспалительных процессах 23
 - — инфекциях хронических 23
 - — серповидно-клеточная 58
 - — — диагноз 61
 - — — клиника 58
 - — — кризы апластические 59
 - — — — вазоокклюзионные 58
 - — — гипергемолитические 59
 - — — секвестрационные 58
 - — сидеробластные 41
 - — у детей возраста грудного 27
 - — — — физиологическая 25
 - — — — старшего 33
 - — Фанкони 83
 - — — диагноз дифференциальный 85
 - — — исследования лабораторные 83
 - — — клиника 83
 - — — лечение 84
 - — хронические 89
 - — — переливание гранулоцитов 91
 - — — — плазмы 90

- — — тромбоцитной массы 90
- — — формы редкие 49
- — — акантоцитоз 50
- — — гемоглобинурия пароксизмальная ночная 49
- — — пиропойкилоцитоз 50
- Аномалия Денди — Уокера 325
- Анэнцефалия 309
- Аперта синдром 468
- Аплазия крестца 461
- парциальная красноклеточная наследственная 19
- — — приобретенная 21
- Апноэ во время сна 305
- Арахнодактилия 516
- Арнольда — Киари болезнь 311
- Артерии внутричерепные, аневризмы 38
- Артрогрипоз 518
- Астроцитомы мозжечка 368
- Атаксия 243
- мозжечковая врожденная 334
- Фридрейха 358
- Атаксия-телеангиэктазия 359
- Атетоз 244
- Афазия рецептивная 239
- тотальная 239
- экспрессивная 239
- Ахондрогенез 487
- Ахондроплазия 482
- Ахромия 341

- Бабинского симптом у маленьких детей 255**
- Базофилы 98
- Банти синдром 141
- — исследования лабораторные 142
- — клиника 141
- — лечение 142
- Бассена — Корнцвейга синдром 361
- Бедро, укорочение врожденное 454
- Белла паралич 250, 412
- Бета-талассемия 65
- Биопсия мышечная 263
- Бланта болезнь 452
- Бодиана — Швахмана синдром 103
- Болезнь(и) Альпера 348
- Арнольда — Киари 311
- Бланта 452
- Бурневилля 336
- Верднига — Гофмана 402
- Виллебранда 120
- Вильсона 362
- Галлервордена — Шпатца 364
- геморрагическая новорожденных 121
- — — клиника 121
- — — лечение 121
- — — Гиппеля — Линдау 342
- гранулематозная хроническая 106
- Девика 356
- Дежерина — Сотта 409
- Канавана 354
- Келера 440
- Кенига 451
- Кеффи 515
- Клиппеля — Фейля 463
- Краббе 353
- Кристмаса 118
- крови 9
- курчавых волос 349
- Ли 349
- лимфатических сосудов 147
- — — лимфангит острый 147
- — — лимфедема 147
- — — узлов 148
- Литтля 332
- Маделунга 495
- Мак-Ардила 424
- мраморная 86
- мышц 417
- нервно-мышечные 401
- — классификация 401
- Олье 503
- Осгуда — Шлаттера 451, 474
- Пайла 530
- Педжета, форма ювенильная 532
- Пелицеуса — Мерцбахера 354
- Пертеса 446
- позвоночника 456
- Реклингхаузена 339
- синапсов нервно-мышечных 414
- системы нервной 308
- — — вегетативной 393
- Стерджа — Вебера 340
- сустава коленного 450
- — тазобедренного 445
- Тея — Сакса 345
- Томсена 423
- Тревора 501
- Шарко — Мари — Тута 409
- Фрейберга 440
- Ходжкина 178
- — диагноз 181
- — клиника 180
- — лечение 182
- тип дегенеративно-лимфоцитарный 179
- — — преимущественно лимфоцитарный 178
- — — смешанно-клеточный 179
- — — узловой склерозирующий 178
- холодовых агглютининов 76
- Боль в позвоночнике 461
- — стопе 439

— суставе тазобедренном 445
головная 300
— при изменении внутричерепного давления 302
— — напряжении зрения 302
— — мышечном 302
— — эпилепсии 302
ахидактилия 465
рневилля болезнь 336

рус плюсневый 433, 438
скулит геморрагический 125
рнике афазия 239
лебранда болезнь 120
льсона болезнь 362
скотта—Олдрича синдром 129
тамин В₁₂, нарушения всасывания при заболеваниях кишечника 34
— недостаточность при мегалобластных анемиях 31
ивих головки лучевой кости врожденный 466
надколенника 451
сустава тазобедренного 440

ллервордена—Шпатца болезнь 364
матологические показатели у взрослых 17

— — детей 17

мангиома 230

яичника 226

матома субдуральная 387

острая 387

хроническая 387

мианопсия гомонимная 247

мимелия 464

моглобин(ы) Лапоре 66

нестабильные 63

обуславливающие цианоз 64

с измененным сродством к кислороду 64

типы, взаимосвязь 13

фетальные 12,72

— уровень высокий наследуемый 72

эмбриональные 12

С 62

D 62

E 62

MS 64

SC 63

моглобинопатии 56

серповидно-клеточные 56

моглобинурия пароксизмальная
ночная 79

— холодовая 76

моррагические состояния, под-
держание 107

Гемостаз, механизм, оценка лабора-
торная 110

— — — время кровотечения,
оценка по Айви III

— — — — протромбиновое 112

— — — — свертывания крови
III

— — — — тромбиновое 111

— — — — протромбиновое 112

Гемотрансфузии 88

— выбор крови 92

— реакции аллергические 94

— — гемолитические 95

— — фебрильные 94

— риск осложнений 92

— — — гемосидероз 94

— — — гепатит 93

— — — иммунизация 93

— — — инфекция цитомегаловирус-
ная 93

— — — перегрузка сосудистого
русла 93

— — — СПИД 93

Гемофилия А 113

— — диагностика пренатальная 118

— — исследования лабораторные
114

— — клиника 114

— — лечение 115

— В 118

— С 119

Ген анемии серповидно-клеточный,
носительство 57

Гентингтона хорея 364

Гематобластома 220

Герминомы 222

Гигрома кистозная 231

Гидранэнцефалия 318

Гидроцефалия 322

— коммуникационная 325

— обструктивная 324

Гийена—Барре синдром 406

Гиперкальциемия гипокальциуриче-
ская семейная 531

— идиопатическая 530

Гиперостоз коркового слоя костей
инфантильный 515

— эндостальный 513

Гиперспленизм 143

Гипертелоризм глазной 471

Гиперфосфатазия 532

Гипоспления функциональная 143

Гипофосфатазия 529

Гипофосфатемия 523

Гипохондроплазия 485

Гиппеля—Линдау болезнь 342

Гистиоцитоз(ы) 187

— наследственный 187

- ретикулез гистiocитарный медуллярный 187
- синусовый 187
- Глазное яблоко, нарушение движений 249
- Глиомы гипоталамуса 372
- зрительных путей 372
- ствола мозга 371
- Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, дефицит 53
- Говерса симптом 427
- Голень, болезни 452
- «боли роста» 453
- Головокружение 300
- приступы 303
- Голопроэнцефалия 316
- Гонадобластомы 226
- Горнера синдром 397
- Грудина, деформация 463
- Грудная клетка воронкообразная 463
- — килевидная 463
- Гувера симптом 258

- Даймонда — Блекфена анемия 19
- Дактилит туберкулезный 467
- Девиация косая 249
- Девика болезнь 356
- Дегенерация(и) белого вещества мозга 354
- гепатолентикулярная 362
- спинномозжечковые 358
- Дежерина — Сотта болезнь 409
- Денди — Уокера аномалия развития мозга 325
- Дефект Хагемана 119
- Диастематомиелия 314
- Дегидрофолатредуктаза, недостаточность врожденная 31
- Дизавтономия 395
- Дизлексия 240
- Дизостеосклероз 510
- Дизостоз метафизарный 530
- Диплегия атопическая 334
- Дисплазия(и) акромезомелическая 496
- диафизарная 512
- дистрофическая 493
- камптомелическая 489
- ключично-черепная 496
- Книста 492
- краниодиафизарная 513
- краниометафизарная 514
- краниотубулярная 511
- лобно-метафизарная 514
- мезомелическая 495
- — Робинова 495
- метатропная 494
- метафизарная 498, 530
- — тип Мак-Кьюсика 498
- — — Спара 498
- — — Шмидта 498
- — — Янсена 498
- спондилометафизарная 499
- спондилоэпифизарная 491
- тапатофорическая 485
- эктодермальные 336
- эпифизарная 490
- — гемимелическая 501
- — пятипалая 490
- Дистония 244
- мышечная деформирующая 364
- торсионная 364
- Дистрофия миотоническая 429
- мышечная врожденная 428
- — псевдогипертрофическая 426
- — форма плечелопаточно-лицевая 429
- — — тазовая 429
- околоцереброренальная 537
- Дисфибриногемии врожденные 123
- Дисфункция вегетативной нервной системы семейная 394
- Дисхондростеоз 495
- Дуэйна синдром 411

- Желтуха гемолитическая 44
- Жоба синдром 106

- Истерия 257
- исследование зрения 258
- — нарушений походки 258
- паралич истерический 258
- симптом Гувера 258
- слепота истерическая 257

- Казабаха — Мерритт синдром 130
- Камподактилия 466
- Камурати — Энгельманна дисплазия 512
- Канавана болезнь 354
- Карпендера синдром 469
- Карцинома железы поджелудочной 219
- — цитовидной 227
- желточного мешка 223
- надпочечников 227
- носоглоточная 218
- почки 200
- Катаплексия 304
- Келера болезнь 440
- Кенига болезнь 451
- Кернса — Сейерса синдром 429
- Кеффи — Кенни стеноз 514
- Кинсбурна синдром 361
- Кислота фолиевая, нарушение всасывания врожденное 30
- — недостаточность при анемии гемолитической 27

— — — лечении средствами противосудорожными 30
иста(ы) нейроэпителиальная 314
солитарная 230
исть расщепленная 465
ифоз 458
инодактилия 466
иппеля — Треноне — Вебера синдром 341
иппеля — Фейля болезнь 463
агулопатия потребления 134
агуляция, нарушение 113
мпьютерная томография 263
нечности верхние, аномалии 464
— — амелия 464
— — ампутация рук врожденная 464
— — гемимелия 464
— — деформация Шпренгеля 464
— — отсутствие кости локтевой 466
— — — — лучевой 466
— — — — стеноз костей предплечья врожденный 466
— — — — фокомелия 464
— — — — длина разная 455
осолапость новорожденного 434
сорукость 466
ость(и), болезни метаболические 519
— — — — большеберцовая, искривление 452
— — — — локтевая, отсутствие 466
— — — — лучевая, головка, вывих врожденный 466
— — — — подвывих 467
— — — — отсутствие 466
— — — — переломы Гарриса — Солтера 472
— — — — стрессорные 472, 474
— — — — предплечья, стеноз врожденный 466
— — — — трубчатые, процесс перемоделирования, нарушение 511
— — — — рост, нарушение 482
орббе болезнь 353
раннофарингиома 370
рестец, аплазия 461
ривошей врожденная 421, 462
— — — — спастическая 462
ровоизлияние субарахноидальное 386
— — — — эпидуральное 386
рвопотеря острая 88
ровь, болезни 9
— — — — анемия см. *Анемия*
— — — — гемоглобинопатии 56
— — — — гемоглобинурия пароксизмальная ночная 49
— — — — талассемия см. *Талассемия*

— — эллиптоцитоз наследственный 47
— — эритробластопения 22
— — свертывание 108
— — факторы 109
Крузона синдром 469
Кули анемия 66
Лангера — Салдино ахондрогенез 487
Ландау рефлекс 255
Лейкодистрофия(и) 352
— — адренолейкодистрофия 353
— — болезнь Канавана 354
— — — Краббе 353
— — — Пелицеуса — Мерцбахера 354
— — метакроматическая 352
Лейкоз(ы) 165
— — острый лимфобластный 166
— — — — нелимфобластный 172
Лейкоциты, аномалия(и) врожденная 105
— — — — Алдера 105
— — — — Мэйя — Хеглина 105
— — — — Пельгера — Хюэрта 105
— — — — Уидрица 105
— — — — наследственные 105
— — — — гиперсегментация 105
— — — — гипосегментация 105
— — — — функция, нарушение 96
Леннокса — Гасто синдром 296
Ли болезнь 349
Лимфаденит острый 148
— — — — хронический 148
Лимфангиома 231
Лимфангит острый 147
Лимфедема 147
Лимфогранулематоз 179
Лимфома(ы) 177
— — — — гистиоцитозы 186
— — — — неходжкинская 183
— — — — классификация 184
— — — — клиника 185
— — — — лечение 186
— — — — Ходжкина болезнь 178
— — — — тип дегенеративно-лимфоцитарный 179
— — — — — лимфоцитарный 178
— — — — — смешанно-клеточный 179
— — — — — узловой склерозирующий 178
Лиссэнцефалия 319
Литтла болезнь 332
Мак-Ардла болезнь 424
Маковена симптом 252
Макродактилия 440, 466
Мебуса синдром 329

- Мегалоэнцефалия 321
 Медуллобластома мозжечка 369
 Мелореостоз 511
 Менингиты 377
 Менингомиелоцеле 311
 Менингоцеле 309
 Мениск дисковидный 450
 Менке синдром 349
 Миастения gravis 414
 — новорожденных персистирующая 415
 — — преходящая 415
 — — юношеская 414
 Мигрень 300
 Миелограмма взрослых 10
 — детей 10
 Миелография 264
 Миелолейкоз хронический 176
 — — тип взрослый у детей 176
 Микроцефалия 320
 Миоглобиурия пароксизмальная 425
 Миозит оссифицирующий прогрессирующий 418
 Миопатия(и) врожденная 422
 — липидная 420
 — митохондриальные 423
 — обменные 419
 — при гиперпаратиреозе 420
 — — гипертиреозе 419
 — — гипотиреозе 419
 — — лечение кортикостероидами 420
 — форма глазная 429
 — эндокринные 419
 Миотония врожденная 423
 Мозг головной, абсцесс 375
 — — дефекты развития ствола мозга 329
 — — дифференцировка, нарушения 315
 — — изменения дегенеративные 342
 — — — — болезни накопления 344
 — — — — классификация 343
 — — повреждение перинатальное 330
 — — полушария, опухоли 372
 — — — — рост, нарушения 315
 — — пороки развития 316
 — — — — агенезия мозолистого тела 316
 — — — — гидранэнцефалия 318
 — — — — гидроцефалия 322
 — — — — голопрозэнцефалия 316
 — — — — лиссэнцефалия 319
 — — — — мегалоэнцефалия 318
 — — — — микрогирия 320
 — — — — полимикрогирия 319
 — — — — порэнцефалия 318
 — — — — ствол мозга, дефекты развития 329
 — — — — процессы дегенеративные 344, 357, 362
 — — псевдоопухоль 373
 — — сотрясение 384
 — — травма 385
 — — костный, трансплантация 161
 — — спинной, абсцесс эпидурального пространства 391
 — — — — аномалии сосудистые 391
 — — — — болезни 389
 — — — — клетки рогов передних, повреждение 402
 — — — — миелопатия поперечная 392
 — — — — опухоли 390
 — — — — травмы 390
 Моро рефлекс 253
 Мышцы, отсутствие врожденное 421
 Мэйя — Хеглина аномалия лейкоцитов 105
 Надколенник, вывих 451
 — хондромалиция 451
 Нарколепсия 304
 Нарушение мозгового кровообращения 379
 Неврит гипертрофический интерстициальный 408
 Недостаточность дигидрофолатредуктазы, врожденная 31
 — — — — кислоты фолиевой при анемии 27
 — — — — синдроме нарушенного всасывания 31
 Нейробластома 189
 — диагноз 192
 — клиника 190
 — лечение 193
 — прогноз 194
 Нейромиелит нерва зрительного 356
 Нейрорентгенография 263
 Нейрофиброматоз 339
 Нейтропения(и) 100
 — и недостаточность функции поджелудочной железы 103
 — лекарственная 103
 — — исследование лабораторное 104
 — — клиника 104
 — — лечение 105
 — новорожденных транзиторная 98, 101
 — приобретенные 102
 — хроническая 101
 — циклическая 102
 Нейтрофилез 98
 Нейтрофилы 96
 — изменения качественные 106
 — — — — болезнь Крона 106
 — — — — синдром Жоба 106
 — образование 97
 — число, изменение 99

- экроз головки бедренной кости 446
 прямой 94
 эрв(ы) вегетативный, повреждение 397
 зрительный 247
 обонятельный 247
 черепные 247
 — пара I 247
 — II 247
 — III 249
 — IV 249
 — V 250
 — VI 249
 — — паралич 411
 — VII 250
 — VIII 251
 — IX 251
 — X 251
 — XI 251
 — XII 252
 евровая трубка, формирование, дефекты 309
 — — анэнцефалия 309
 — — болезнь Арнольда — Киари 311
 — — диастематомия 314
 — — кисты нейроэнтеральные 314
 — — менингомиелоцеле 311
 — — менигоцеле 309
 — — синус дермоидный 314
 — — spina bifida 311
 — — occulta 313
 — — энцефалоцеле 309
 ефробластоматоз 200
 ефрома мезобластическая 200
 етагм вестибулярный 250
 - врожденный 250
 - при поражении мозжечка 250
 еги саблевидные 452
 еморок(и) 306
 - вазовагальные 306
 - при гипотензии постуральной 307
 - сердечные 307
 - с остановкой дыхания 306
 ебследование детей в состоянии коматозном 265
 — — судорожном 271
 — — неврологическое 237, 253
 — — анамнез 237
 — — исследование координации движений 243
 — — — мышечной силы 242
 — — — нервов черепных 247
 — — — остроты слуха 257
 — — — поведения ребенка 239
 — — — рефлексов 244
 — — — умственного развития 239
 — — — функции двигательной 240
 — — — черепа 252
 — — — методы диагностические 259
 — — — ангиография мозга 264
 — — — биопсия мышечная 263
 — — — компьютерная томография 263
 — — — магниторезонансная визуализация 264
 — — — миелография 264
 — — — пункция желудочков мозга 262
 — — — спинномозговая 259
 — — — субдуральная 261
 — — — рентгенография 263
 — — — сканирование мозга изотопное 264
 — — — электромиография 263
 — — — электроэнцефалография 262
 — — — на первом году жизни 253
 — — — при нарушении психики 257
 Окклюзии вен 382
 — сосудов мозговых 381
 Окостенение, нарушения 504
 Опухоль(и) 149
 — Вильмса 195
 — — диагноз 198
 — — клиника 197
 — — лечение 198
 — — прогноз 200
 — диагностика 156
 — доброкачественные 229
 — — гемангиома 230
 — — гигрома кистозная 231
 — — киста солитарная 230
 — — лимфангиома 231
 — — остеома остеоидная 229
 — — тимома 232
 — — энхондрома 230
 — желез половых 222
 — — слюнных 218
 — — аденома плеоморфная 218
 — — саркома мукоэпидермоидная 218
 — — желудочно-кишечного тракта 218
 — — аденокарцинома кишки ободочной 220
 — — — прямой 220
 — — — карцинома железы поджелудочной 219
 — — — носоглотки 218

- — — полипы кишки толстой 219
- злокачественные см. *Карцинома, Рак, Саркома*
- лечение 158
- — осложнения 163
- — питание 164
- — последствия отдаленные 164
- — трансплантация костного мозга 161
- — химиотерапия 159
- — мозга головного 366
- — — надтенториальные 370
- — — — глиомы гипоталамуса 372
- — — — — зрительных путей 372
- — — — — краниофарингиома 370
- — — — — подтенториальные 368
- — — — — астроциты мозжечка 368
- — — — — глиома ствола мозга 371
- — — — — медуллобластома мозжечка 369
- — — — — эпендимы 370
- — спинного 390
- печени 220
- почек 194
- — Вильмса опухоль 195
- — карцинома 200
- — нефробластома 200
- — нефрома мезобластическая 200
- — развитие, роль вирусов 152
- — — генетических нарушений 153
- — — факторов окружающей среды 150
- — ткани(ей) костной 207
- — — остеосаркома 207
- — — саркома Юинга 212
- — — хондросаркома 214
- — — мягких 201
- — — рабдомиосаркома 201
- — нервной 188
- — — нейробластома 188
- Шминке 218
- Осанка 456
- Осгуда — Шлаттера болезнь 451, 474
- Остеогенез несовершенный типа I 505
- — — II 506
- — — III 506
- — — IV 507
- Остеодисплазия 514
- Остеодистрофия почечная 538
- Остеома остеодная 229
- Остеомалация 523
- Остеопатия 511
- Остеопетроз 87
- ранний 508
- Остеопойкилия 511
- Остеопороз 522
- наследственный 504
- Остеосаркома 207
- паростальная 208
- периостальная 208
- телеангиэктатическая 208
- Остеохондрит рассекающий 451
- Остеохондродисплазия с нарушением ткани хрящевой 501
- Отравление свинцом, роль в развитии анемии 42
- Офтальмоплегия межъядерная 249
- Панцитопения(и) 82
- апластическая(ие) конституционная 83
- — приобретенные 85
- обусловленные замещением костного мозга 87
- при лейкозе остром 87
- Панэнцефалит склерозирующий подострый 350
- Паралич Белла 250, 412
- нерва(ов) лицевого врожденный 412
- — локтевого 413
- — черепных, пара VI 411
- — — — VII 412
- псевдобульбарный 252
- сонный 304
- церебральный 332
- — спастический 333
- — экстрапиримидный 334
- Эрба 413
- Параплегия 392
- Паренти — Фраккаро ахондрогенез 487
- Пелигеуса — Мерцбахера болезнь 354
- Пельгера — Хюэа аномалия лейкоцитов 105
- Период перинатальный, повреждения статические 308
- — — эволюционные 308
- Пертеса болезнь 446
- Печень, опухоли 220
- Пикнодизостоз 510
- Пиропойкилоцитоз 50
- Пируваткиназа, дефицит 51
- Платибазия 470
- Плоскостопие 435
- Подвывих головки лучевой кости 466
- сустава тазобедренного 442
- Позвоночник, болезни 456
- — аплазия крестца 461
- — искривление 456
- — кифоз 458
- — кривошея 462
- — нарушение осанки 456
- — сколиоз врожденный 456
- — спондилит туберкулезный 460
- — спондилолиз 459

— спондилолистез 459
рост, нарушения 482
лидактилия 467
лимиозит 417
линеврит постинфекционный 407
линевропатии 405
лимикрогирия 319
липы кишки толстой 219
лицитемия 80
истинная 81
рэнцефалия 318
чка, карцинома клеточная 200
опухоли 194
ипадки атонические 274
вегетативные 273
генерализованные 274
grand mal 280
petit mal 274, 279
истерические 259
миоклонические 275
новорожденных 290
— лечение 292
— причины 291
парциальные с двигательными
проявлениями 271
— — сенсорными симптомами 272
— сложные 273
сильвиевы 279
судорожные 288
— миоклонические 294
юба мехалиловая 252
вдоахондроплазия 500
оз врожденный 411
нкция желудочков мозга 262
спинномозговая 259
субдуральная 261
рпура(ы) 123
анафилактическая 125
молниеносная 137
нетромбоцитопенические 125
тромбоцитопеническая(ие) 125
— идиопатическая 126
— недостаточность тромбопоэтина
130
— синдром Вискотта — Олдрича
129
— — Казабаха — Мерритт 130
— тромботическая 137
бдомиосаркома 201
тип альвеолярный 202
— бодриоидный 201
— недифференцированный 202
— плеоморфный 202
— эмбриональный 201
идиационное поражение 543
— последствия отдаленные 544
— признаки ранние 544
— профилактика 546

Райли — Дея синдром 395
Рак железы молочной 227
— желудка 219
— кожи 227
Рахит 520
— витамин-D-зависимый 526
— витамин-D-резистентный 523
— онкогенный 528
— печеночный 526
— при ацидозе почечном канальце-
вом 528
— — лечении противосудорожным
527
Реклингхаузена болезнь 339
Ретикулез медуллярный гистиоцитар-
ный 187
Ретинобластома 215
Рефлекс(ы) анальный 245
— брюшные 245
— кремастерный 245
— Ландау 254
— Моро 253
— парашютный 254
— подошвенный 254
— положения у детей 254
— постуральные 254
— сосательный 255
— сухожильные 255
— хватательный 255
— шаговый 254
— шейный выпрямления 254
— — тонический 254
Рефсума синдром 361

Саркома желез слюнных 218
— ткан(ей) костной 207
— — мягких 201
— Юинга 212
Селезенка(и) 138
— аномалии 142
— добавочные 143
— кистоз 142
— отсутствие врожденное 143
— разрыв 143
— удаление 145
— функция(и) 138
— — влияние на мембрану эритроци-
тов 139
— — гемопоэз 138
— — гормональная 140
— — иммунологическая 139
— — «просвечивающая» 139
— — разрушение стареющих эритро-
цитов 139
— — резервуарная 138
— — «улавливающая» 139
— — фильтрующая 139
Сертоли опухоль яичка 226

- Симптом Бабинского 255
 — Говерса 427
 — Гувера 258
 — Маковена 252
 Синдактилия 467
 Синдром Аперта 468
 — Банти 141
 — Бассена — Корнцвейга 361
 — Бодиана — Швахмана 103
 — Вильямса 531
 — Вискотта — Олдрича 129
 — гемолитико-уремический 136
 — Гийена — Барре 407
 — Горнера 397
 — Де Тони — Дебре — Фанкони 533
 — Диггве — Мельхиора — Клаузена 500
 — дессеминированного внутрисосу-
 дистого свертывания 134
 — дизэнцефальный 396
 — Дуэйна 411
 — Жоба 106
 — западный 294
 — Казабаха-Мерритт 130
 — Карпентера 469
 — Кериса — Сейерса 429
 — Кинсбурна 361
 — Клиппеля — Треноне — Вебера 341
 — короткорберно-полидактиличе-
 ские 488
 — Крузона 469
 — Ларсена 497
 — Ленгера — Гидиона 502
 — Леннокса — Гасто 296
 — Лери — Вейля 495
 — линейного невуса 342
 — Линьяка 536
 — Линьяка — Фанкони 536
 — Лоу 537
 — Мажевски 488
 — Марфана 516
 — Маффуччи 504
 — Мебиуса 329
 — Мелника — Нидлза 514
 — Менке 349
 — нарушенного всасывания 30
 — отонебно-пальцевой 497
 — Райли — Дея 395
 — Рефсума 361
 — Ролланда — Десбуконса 493
 — Салдино — Нунана 488
 — Стиклера 492
 — Толосы — Ханта 411
 — трихоринофалангеальный 500
 — Фанкони 83, 533
 — Швахмана 499
 — Шенлейна — Геноха 125
 — Элиса — Ван-Кревельде 488
 — Эйди 398
 Синус дермоидный 314
 Система лимфатическая 146
 — нервная, болезни 308
 — — вегетативная, болезни 392
 — — — исследование 252
 — свертывания крови 108
 Сканирование мозга изотопные 264
 Скафоцефалия 468
 Скелет, дисплазии генетические 477
 — формирования, нарушения 504
 Склероз множественный 355
 — рассеянный см. *Склероз множе-
 ственный*
 — туберозный 336
 Склеростоз 513
 Сколиоз 456
 — врожденный 456
 Сомнамбулизм 304
 Сон, нарушения 304
 — — апноэ 305
 — — катаплексия 304
 — — нарколепсия 304
 — — паралич сонный 304
 — — сомнамбулизм 304
 Состояние(я) геморрагическое, под-
 держание 107
 — коматозное 265
 — — лечение 269
 — — обследование 265
 — — питание 270
 — обморочные 306
 — судорожное 271
 Сосуды лимфатические, болезни 147
 Соусты артериовенозные врожденные
 379
 Спазм(ы) кивательный 399
 — мышечные 294
 Спленоз 144
 Спленэктомия 145
 Спондилит туберкулезный 460
 Спондилолиз 459
 Спондилолистез 459
 Стерджа — Вебера болезнь 340
 Стопа новорожденного, аномалии 432
 — — — вертикальная стопа 434
 — — — косолапость 434
 — — — пальцы добавочные 435
 — — — — повернутые внутрь 432
 — — — — кнаружи 433
 — — — черепицеобразные 435
 — — — синдактилия 435
 — — — полая 440
 — — — расщепленная 465
 Стеноз тубулярный 514
 Стomatocитоз наследственный 50
 Судороги 271
 — лечение 283
 — повторные 282
 — тонико-клонические 287
 — фебрильные 275

став коленный, болезни 450
— — искривление внутрь 453
— — кисты подколенной ямки 450
— — мениск дисковидный 450
— — надколенник, вывих 451
— — — хондромалиция 451
— — Оsgуда — Шлаттера болезнь
451
— — остеохондрит рассекающий
451

локтевой, остеохондроз 467
— — растяжение 466
тазобедренный, боль 445
— — воспаление у подростков 449
— — вывих 440
— — дисплазия врожденная 440
— — туберкулез 447

пероцитоз наследственный 44

лассемия(и) 65

большая 66

варианты 70

малая 65

промежуточная 70

формы 71

я — Сакса болезнь 345

мома 232

ан(и) костная, опухоли 207

мягкие, саркома 201

хрящевая, поражение 501

лосы — Ханта синдром 411

мсена болезнь 423

авма(ы) головы 384

нерва(ов) малоберцовых 413

— периферических 413

— седалищного 413

спортивная 474

черепа 384

черепно-мозговые 384

омбастении 125

омбоз синуса кавернозного 383

— латерального 382

— сагиттального 382

омбофлебит 135

омбоцитемия 132

омбоцитоз 132

омбоцитопения гилопластическая

врожденная 132

новорожденных 131

лы лимфатические, болезни 148

— — лимфаденит острый 148

— — — хронический 148

ственное развитие ребенка, оценка

239

дриаца аномалия лейкоцитов 105

актор(ы) антигеофильный, недо-

статочность см. *Гемофилия А*

— свертывания крови 109

Фанкони анемия 83

Фибринолиз 136

Фиброз гепатолиенальный 141

Фиброксантома 228

Фиброма 228

Фокомелия 464

Фрейберга болезнь 440

Фридрейха атаксия 358

Хагемана дефект 119

Хондродисплазия пятнистая 490

— экзостозпериферическая множе-
ственная 502

Хондродистрофия первичная 530

Хондроматоз множественный 503

— с гемангиоматозом 504

Хондросаркома 214

Хорая 244

— Гентингтона 364

Хрящевые экзостозы множественные
502

Цистиноз 536

Череп, аномалии 468

— — акроцефалосиндактилия 468

— — вдавление базилярное 470

— — дизостоз черепно-лицевой 469

— — краниосиноз 468

— — лакунарный череп 469

— — отверстия теменные 470

— перелом 385

— процесс перемоделирования, нару-
шения 511

— травма 384

Чувствительность болевая, отсутствие
врожденное 410

Шарко — Мари — Тута болезнь 409

Шенлейна — Геноха синдром 125

Шминке опухоль 218

Шпренгеля деформация верхних
конечностей 464

Эйди синдром 398

Эллиптоцитоз наследственный 47

Эмпиема субдуральная 377

— эпидуральная 377

Энхондрома 230, 503

Энцефаломиелопатия некротическая
подострая 349

Энцефалопатия(и) детского возраста
миоклоническая 361

— токсические острые 379

Энцефалоцеле 309

Эозинофилия новорожденных 98

Эпендимома 370

Эпилепсия височнодолевая 298

- идиопатическая 278
- психомоторная 298
- роландова доброкачественная 279
- светочувствительная 279
- симптоматическая 298
- фокальная доброкачественная 279
- Эпилептический статус 275
- — неотложная помощь 287
- Эпифиз, переломы 470
- Эрба паралич 412
- Эритремия 81
- Эритробластопения детского возраста транзитная 22
- Эритроцит(ы), аномалии внутренние 44
- — морфологические 29, 48

- зрелый 15
- метаболизм 14
- образование 10
- продукция неадекватная 19
- Эритроцитоз 80

Юинга саркома 212

Яичко, опухоль 223

— — Сертоли 226

Яичник, гемангиома 226

— кисты доброкачественные 228

— опухоли 223

— цистаденокарцинома 226

Ямка подколенная, кисты 450

akusher-lib.ru

Руководство

ПЕДИАТРИЯ. РУКОВОДСТВО.

КНИГА 7

**БОЛЕЗНИ КРОВИ. ОПУХОЛИ.
БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.
ПАТОЛОГИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА**

Редактор издательства *М. В. Калинкина*

Редактор *О. И. Полилова*

Художественный редактор *В. Л. Фисенко*

Переплет художника *В. Ф. Киселева*

Технические редакторы *Н. В. Сорокина, Г. Н. Жильцова*

Корректор *Т. Г. Ганина*

ИБ № 6465

ЛР № 010215 от 11.03.92. Сдано в набор 10.06.93. Подписано к печати 26.01.94. Формат бумаги 60×88/16. Бумага кн.-ж.-офс. Гарнитура литературная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 34,30. Усл. кр.-отт. 34,30. Уч.-изд. л. 38,69.

Тираж 20 000 экз. Заказ № 1005. «С» 002.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина» 101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Набрано в ордена Трудового Красного Знамени ПО «Детская книга» Мининформпечати РФ. 127018, Москва, Суцевский вал, 49.

Отпечатано в АООТ «Ярославский полиграфкомбинат» Комитета Российской Федерации по печати. 150049, г. Ярославль, ул. Свободы, 97.

akusher-lib.ru