

Берман • Клигман • Дженсон

# ПЕДИАТРИЯ

по Нельсону

ТОМ  
5



ELSEVIER



МЕДИЦИНСКОЕ  
ИНФОРМАЦИОННОЕ  
АГЕНТСТВО

**ПЕДИАТРИЯ**  
**по Нельсону**

**Том 5**

**Nelson**

# TEXTBOOK OF PEDIATRICS

---

***Richard E. Behrman, MD***

Executive Chair

Federation of Pediatric Organizations, Inc.

Pediatric Education Steering Committee

Palo Alto, California

and

Clinical Professor of Pediatrics

Stanford University School of Medicine

University of California, San Francisco, School of Medicine

***Robert M. Kliegman, MD***

Professor and Chair

Department of Pediatrics

Medical College of Wisconsin

Pediatrician in Chief

Pam and Les Muma Chair in Pediatrics

Children's Hospital of Wisconsin

Milwaukee, Wisconsin

***Hal B. Jenson, MD***

Professor and Chair, Department of Pediatrics

Director, Center for Pediatric Research

Eastern Virginia Medical School and Children's Hospital of The King's Daughters

Senior Vice President for Academic Affairs

Children's Hospital of The King's Daughters

Norfolk, Virginia

***17th Edition***

**SAUNDERS**

An Imprint of Elsevier

по Нельсону

# ПЕДИАТРИЯ

Доктор медицины **Ричард Э. Берман**

Глава Федерации педиатрических организаций, Инк.

Образовательного подготовительного комитета в сфере педиатрии

Пало Альто, Калифорния

и

Профессор педиатрии Медицинского факультета

Стэндфордского университета, Медицинского факультета

Калифорнийского университета, г. Сан-Франциско

Доктор медицины **Роберт М. Клигман**

Профессор и глава Медицинского колледжа штата Висконсин

Главный педиатр Детской больницы Висконсина

Милуоки, Висконсин

Доктор медицины **Хол Б. Дженсон**

Директор центра по изучению проблем педиатрии

Медицинской школы Восточной Виржинии и детской больницы

Королевских дочерей

Старший вице-президент по вопросам образования детской больницы

Королевских дочерей

Норфолк, Виржиния

**17-е издание**

Перевод с английского под редакцией академика РАМН,

профессора А.А. Баранова

Рид Элсивер

Москва

2009

УДК 616-053.2  
ББК 57.3  
П24

Данное издание представляет собой перевод английского издания  
**Nelson Textbook of Pediatrics, 17<sup>th</sup> edition**  
авторов **Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson.**  
Перевод опубликован по контракту с издательством Elsevier Inc.

**Перевод с английского под редакцией** председателя Исполкома Союза педиатров России, главного специалиста-эксперта педиатра Министерства здравоохранения и социального развития РФ, вице-президента РАМН, директора Научного центра здоровья детей РАМН, вице-президента Европейской педиатрической ассоциации ERA|UNEPSA, академика РАМН, профессора **А.А. Баранова.**

**Перевод с английского, оформление и предпечатная подготовка выполнены издательством ООО «Медицинское информационное агентство»**

П24 Берман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: в 5 т.: пер. с англ. / Ричард Э. Берман, Роберт М. Клигман, Хол Б. Дженсон / Под ред. А.А. Баранова. — Т. 5. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. — 688 с.: ил. — Перевод изд. Nelson Textbook of Pediatrics, 17<sup>th</sup> edition / Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson.

ISBN 978-5-91713-021-7 (в пер.).

Руководство по педиатрии представляет собой русский перевод 17-го издания известной книги «Nelson Textbook of Pediatrics», пользующегося заслуженной славой среди врачей всего мира. В 5-м томе освещены такие темы, как психические расстройства у детей, нервные болезни, нервно-мышечные заболевания, детская нефрология, болезни глаз и уха, урологические и гинекологические заболевания у детей. Книга хорошо иллюстрирована.

Для педиатров, терапевтов, врачей широкого профиля.

**Предупреждение.** Знания и практический опыт в области медицинской физиологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям помимо этой книги обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, для уточнения рекомендованной дозы, способа и продолжительности применения, а также противопоказаний. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, определение дозировки и наилучшей схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате или в связи с любым использованием материала, содержащегося в этой книге.

Все права защищены. Не допускается воспроизведение или распространение в любой форме или любым способом (электронным или механическим, включая фотокопирование, видеозапись или любую систему хранения и поиска информации) без письменного разрешения издателя. Разрешение можно запросить непосредственно у Elsevier's Health Sciences Rights Department в Филадельфии, Пенсильвании, США: телефон: (+1) 215 239 3804, факс: (+1) 215 239 3805, e-mail: [healthpermissions@elsevier.com](mailto:healthpermissions@elsevier.com) или on-line на <http://www.elsevier.com>.

Copyright © 2004, 2000, 1996, 1992, 1987, 1983,  
1979, 1975, 1969, 1964, 1959, Elsevier Science (USA).  
All rights reserved

Copyright 1954, 1950, 1945, 1941, 1937, 1933 by W.B. Saunders Company  
Copyright renewed 1992 by Waldo E. Nelson and Thomas Aceto, Jr.  
Copyright renewed 1987, 1982, 1978, 1973 by Waldo E. Nelson  
Copyright renewed 1969 by Mrs. A. Graeme Mitchell

ISBN 978-5-91713-021-7 (рус.)  
ISBN 978-0-7216-9556-3 (англ.)

© ООО «Рид Элсивер», перевод на русский язык, оформление русского издания, 2009.

*Мы посвящаем это издание всем тем, кто поставил целью своей жизни заботу о здоровье подрастающего поколения, кто обогащает эту науку новыми знаниями и работает о благополучии детей по всему миру. Их усилия в достижении этих целей невозможно переоценить, что поддерживает наши надежды на лучшее будущее.*

# СПИСОК СОАВТОРОВ

---

**Jon S. Abramson, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; North Carolina Baptist Hospital, Winston-Salem, North Carolina

*Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus)*

**Mark J. Abzug, MD**

Professor of Pediatrics (Pediatric Infectious Diseases), University of Colorado School of Medicine; The Children's Hospital, Denver, Colorado

Nonpolio Enteroviruses

**William G. Adams, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Rabies

**John J. Aiken, MD**

Assistant Professor of Pediatric Surgery, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Inguinal Hernias

**Hassan H. A-Kader, MD**

Associate Professor of Pediatrics, University of Arizona, Tucson, Arizona

Cholestasis

**Ramin Alemzadeh, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Section of Endocrinology and Diabetes, Medical College of Wisconsin; Director,

Diabetes Program, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Diabetes Mellitus in Children

**Alia Y. Antoon, MD**

Assistant Clinical Professor, Harvard Medical School; Chief of Pediatrics, Shriners Burns Hospital; Pediatrician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Burn Injuries; Cold Injuries

**Carola A. S. Arndt, MD**

Associate Professor, Mayo Medical School; Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology-Oncology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota

Soft Tissue Sarcomas; Neoplasms of Bone

**Stephen S. Arnon, MD**

Senior Investigator and Chief, Infant Botulism Treatment and Prevention Program, California Department of Health Services, Berkeley, California

Botulism (*Clostridium botulinum*); Tetanus (*Clostridium tetani*)

**Stephen C. Aronoff, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

*Candida*, *Cryptococcus neoformans*; *Aspergillus*; *Histoplasmosis (Histoplasma capsulatum)*; *Blastomycosis (Blastomyces dermatitidis)*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporotrichosis (Sporothrix schenckii)*; *Zygomycosis*; Primary Amebic Meningoencephalitis; Nonbacterial Food Poisoning

**David M. Asher, MD**

Chief, Laboratory of Bacterial, Parasitic, and Unconventional Agents, Division of Emerging and Transfusion-Transmitted Diseases, Office of Blood Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Kensington, Maryland  
Transmissible Spongiform Encephalopathies

**Joann L. Ater, MD**

Associate Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas  
Brain Tumors in Childhood; Neuroblastoma

**Dan Atkins, MD**

Associate Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Director, Ambulatory Pediatrics, National Jewish Medical Research Center, Denver, Colorado  
Diagnosis of Allergic Disease; Principles of Treatment of Allergic Disease

**Marilyn Augustyn, MD**

Assistant Professor, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts  
Impact of Violence on Children

**Ellis D. Avner, MD**

The Gertrude Lee Chandler Tucker Professor and Chair, Department of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Chief Medical Officer, Rainbow Babies and Children's Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio  
Glomerular Disease; Conditions Particularly Associated with Hematuria; Conditions Particularly Associated with Proteinuria; Tubular Function; Proximal (Type II) Renal Tubular Acidosis; Distal (Type I) Renal Tubular Acidosis; Hyperkalemic (Type IV) Renal Tubular Acidosis; Nephrogenic Diabetes Insipidus; Bartter/Gitelman Syndromes and Other Inherited Tubular Transport Abnormalities; Tubulointerstitial Nephritis; Toxic Nephropathy; Cortical Necrosis; Renal Failure

**Parvin Azimi, MD**

Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine; Director, Infectious Diseases, Children's Hospital and Research Center at Oakland, Oakland, California  
Chancroid (*Haemophilus decreyi*); Syphilis (*Treponema pallidum*); Nonvenereal Treponemal Infections; Leptospira; Relapsing Fever (*Borrelia*)

**William F. Balistreri, MD**

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati School of Medicine; Director, Division of Gastroenterology,

Hepatology, and Nutrition, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Development and Function of the Liver and Biliary System; Manifestations of Liver Disease; Cholestasis; Metabolic Diseases of the Liver; Liver Abscess; Liver Disease Associated with Systemic Disorders; Reye Syndrome and the Mitochondrial Hepatopathies

**Robert S. Baltimore, MD**

Professor of Pediatrics and of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine; Associate Hospital Epidemiologist, Yale-New Haven Hospital; Attending Pediatrician, Yale-New Haven Children's Hospital, New Haven, Connecticut

*Listeria monocytogenes*; *Pseudomonas*, *Burkholderia*, and *Stenotrophomonas*

**Fred F. Barrett, MD**

Professor of Pediatrics, University of Tennessee Center for Health Sciences; Associate Medical Director, Le Bonheur Children's Medical Center, Memphis, Tennessee  
Infection Associated with Medical Devices

**Dorsey M. Bass, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California  
Rotavirus and Other Agents of Viral Gastroenteritis

**Michael D. Bates, MD, PhD**

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Division of Developmental Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio  
Development and Function of the Liver and Biliary System

**Mark L. Batshaw, MD**

Professor and Chair of Pediatrics, George Washington University; Chief Academic Officer, Children's National Medical Center, Washington, DC  
Mental Retardation

**Howard Bauchner, MD**

Professor of Pediatrics and Public Health, Boston University School of Medicine; Director, Division of General Pediatrics, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts  
Failure to Thrive

**Richard E. Behrman, MD**

Clinical Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine and University of California, San Francisco, School of Medicine; Executive Chair,

Federation of Pediatric Organizations, Inc., Pediatric Education Steering Committee, Palo Alto, California  
Overview of Pediatrics; Children at Special Risk

**Daniel Bernstein, MD**

Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Chief, Division of Pediatric Cardiology, Co-Director, Children's Heart Center, Lucile Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Developmental Biology of the Cardiovascular System; Evaluation of the Cardiovascular System; Congenital Heart Disease; Acquired Heart Disease; Diseases of the Myocardium and Pericardium; Cardiac Therapeutics; Diseases of the Peripheral Vascular System

**Ronald Blanton, MD**

Associate Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Wade Park Veteran's Administration Hospital, Cleveland, Ohio

Adult Tapeworm Infections; Cysticercosis; Echinococcosis (*Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*)

**Archie Bleyer, MD**

Professor and Mosbacher Chair of Pediatrics, University of Texas; Director, Community Clinical Oncology Program, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Principles of Diagnosis; Principles of Treatment; The Leukemias

**Steven Boas, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Pediatric Pulmonologist, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Emphysema and Overinflation;  $\alpha_1$ -Antitrypsin Deficiency and Emphysema; Other Distal Airway Diseases; Skeletal Diseases Influencing Pulmonary Function

**Thomas F. Boat, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine; Director, Research Foundation, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Chronic or Recurrent Respiratory Symptoms; Cystic Fibrosis

**Mark Boguniewicz, MD**

Professor of Pediatrics, Division of Allergy-Immunology, University of Colorado School of Medicine; National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado  
Adverse Reactions to Drugs; Ocular Allergies

**Melissa L. Bondy, PhD**

Professor of Epidemiology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas  
Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancer

**Robert A. Bonomo, MD**

Associate Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Section Chief, Division of Infectious Diseases, Veterans Administration Medical Center, Cleveland, Ohio

African Trypanosomiasis (Sleeping Sickness; *Trypanosoma brucei* complex); American Trypanosomiasis (Chagas Disease; *Trypanosoma cruzi*)

**Neil W. Boris, MD**

Assistant Professor of Community Health Sciences, Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine; Co-Director, Child Psychiatry Consultation Service, Tulane University Hospital and Medical Center of Louisiana, New Orleans, Louisiana

The Clinical Interview (History); Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury; Psychosomatic Illness; Rumination Disorder; Pica; Enuresis (Bed-wetting); Encopresis; Habit Disorders; Anxiety Disorders; Mood Disorders; Suicide and Attempted Suicide; Disruptive Behavioral Disorders; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis

**Laurence A. Boxer, MD**

Professor of Pediatrics, University of Michigan School of Medicine; Director, Pediatric Hematology/Oncology, C. S. Mott Children's Hospital, Ann Arbor, Michigan  
Neutrophils; Eosinophils; Disorders of Phagocyte Function; Leukopenia; Leukocytosis

**David T. Breault, MD, PhD**

Clinical Fellow in Pediatrics, Harvard Medical School; Fellow in Endocrinology, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts

Diabetes Insipidus; Other Abnormalities of Arginine Vasopressin Metabolism and Action

**W. Ted Brown, MD, PhD**

Chair, Department of Human Genetics, Director, George A. Jarvis Clinic, NYS Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, New York  
Progeria

**Rebecca H. Buckley, MD**

J. Buren Sidbury Professor of Pediatrics, Professor of Immunology, Duke University School of Medicine; Chief, Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

Evaluation of the Immune System: The T-, B- and NK-Cell Systems

**Cynthia Budek, MS**

Pediatric Nurse Practitioner, Pulmonary Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois  
Chronic Severe Respiratory Insufficiency

**Brenda Bursch, PhD**

Assistant Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Assistant Professor of Pediatrics, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Associate Director, Pediatric Pain Program, Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, California  
Pediatric Pain Management

**Bruce M. Camitta, MD**

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin  
Polycythemia (Erythrocytosis); The Spleen; The Lymphatic System

**James T. Cassidy, MD**

Professor of Pediatrics, Department of Child Health; Chief, Pediatric Rheumatology, University of Missouri, Columbia, Missouri  
Treatment of Rheumatic Diseases; Juvenile Rheumatoid Arthritis; Postinfectious Arthritis and Related Conditions

**Ellen Gould Chadwick, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Co-Director, Division of Pediatrics, Adolescent and Maternal HIV Infection, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois  
Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus)

**Yuan-Tsong Chen, MD, PhD**

Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; Director, Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taipei, Taiwan  
Glycogen Storage Diseases; Defects in Galactose Metabolism; Defects in Fructose Metabolism; Defects in Intermediary Carbohydrate Metabolism Associated with Lactic Acidosis; Deficiency of Xylulose Dehydrogenase (Essential Benign Pentosuria)

**Russell W. Chesney, MD**

LeBonheur Professor and Chair of Pediatrics, University of Tennessee Health Sciences Center; Senior Vice President for Academic Affairs, LeBonheur Children's Medical Center, Memphis, Tennessee  
Rickets Associated with Renal Tubular Acidosis; Metabolic Bone Disease

**Joseph N. Chorley, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Sports Medicine, Baylor College of Medicine; Staff Member, Texas Children's Hospital, Houston, Texas  
Sports Medicine

**Robert D. Christensen, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of South Florida College of Medicine, St. Petersburg, Florida  
Development of the Hematopoietic System

**Robin B. Churchill, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Eastern Virginia Medical School; Attending Physician, Pediatric Infectious Diseases Division, Children's Hospital of The King's Daughters, Norfolk, Virginia  
Blastomycosis (*Blastomyces dermatitidis*); *Paracoccidioides brasiliensis*; Sporotrichosis (*Sporothrix schenckii*); Zygomycosis

**Theodore J. Cieslak, MD**

Clinical Associate Professor, Uniformed Services University, Bethesda, Maryland; University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas; Chairman, San Antonio Military Pediatric Center, Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Texas  
Biologic and Chemical Terrorism

**Thomas G. Cleary, MD**

Professor and Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center, Houston; Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas  
*Salmonella*; *Shigella*; *Escherichia coli*

**Pinchas Cohen, MD**

Professor of Pediatrics, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Chief of Endocrinology, Mattel Children's Hospital, Los Angeles, California  
Hyperpituitarism, Tall Stature, and Overgrowth Syndromes

**F. Sessions Cole, MD**

Park J. White, MD, Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Director, Division of Newborn Medicine, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri  
Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

**John L. Colombo, MD**

Professor of Pediatrics, Pediatric Pulmonology, University of Nebraska Medical Center; Attending Physician, Nebraska Health Systems and Children's Hospital of Omaha, Omaha, Nebraska  
Aspiration Syndromes; Chronic Recurrent Aspiration; Gastroesophageal Reflux and Respiratory Disorders

**Kenneth L. Cox, MD**

Professor of Pediatrics, Chief, Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Stanford University School of Medicine; Medical Director, Pediatric Liver Transplant Program, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California  
Liver Transplantation

**Richard Dalton, MD**

Professor of Child and Adolescent Psychiatry, Clinical Professor of Pediatrics, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans; Medical Director, East Jefferson Mental Health Center, Metairie, Louisiana

Psychosocial Problems; Psychosomatic Illness; Rumination Disorder; Pica; Enuresis (Bed-wetting); Encopresis; Habit Disorders; Anxiety Disorders; Mood Disorders; Suicide and Attempted Suicide; Disruptive Behavioral Disorders; Sexual Behavior and Its Variations; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis; Psychologic Treatment of Children and Adolescents; Separation and Loss

**Alan D. D'Andrea, MD**

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts  
The Constitutional Pancytopenias

**Gary L. Darmstadt, MD**

Assistant Professor of International Health, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Senior Research Advisor, Saving Newborn Lives Initiative, Save the Children Federation—USA, Washington, DC  
The Skin

**Jorge H. Daruna, PhD**

Associate Professor of Psychiatry, Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Neurology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana  
The Clinical Interview (History); Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury

**Toni Darville, MD**

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology/Immunology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas  
*Neisseria gonorrhoeae* (Gonococcus)

**Robert S. Daum, MD**

Professor of Pediatrics, University of Chicago; University of Chicago Children's Hospital, Chicago, Illinois  
*Haemophilus influenzae*

**Ira D. Davis, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Chief, Division of Pediatric Nephrology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio  
Glomerular Disease; Conditions Particularly Associated with Hematuria

**Peter S. Dayan, MD**

Assistant Professor of Clinical Pediatrics, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Fellowship Director, Pediatric Emergency Division, Children's Hospital of New York-Presbyterian, New York, New York  
Acute Care of the Multiple Trauma Victim

**Dorr G. Dearborn, MD, PhD**

Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatrician, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio  
Pulmonary Hemosiderosis

**Katherine MacRae Dell, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatric Nephrologist, Rainbow Babies and Children's Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio  
Tubular Function; Proximal (Type II) Renal Tubular Acidosis; Distal (Type I) Renal Tubular Acidosis; Hyperkalemic (Type IV) Renal Tubular Acidosis; Nephrogenic Diabetes Insipidus; Bartter/Gitelman Syndromes and Other Inherited Tubular Transport Abnormalities; Tubulointerstitial Nephritis

**Robert J. Desnick, MD, PhD**

Professor of Human Genetics and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Mount Sinai Hospital, New York, New York  
Lipidoses; Mucopolidoses; Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure

**Joseph V. DiCarlo, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California  
Scoring Systems and Predictors of Mortality; Renal Stabilization; Nutritional Stabilization; Neurologic Stabilization; Acute (Adult) Respiratory Distress Syndrome (ARDS); Continuous Hemofiltration

**Angelo M. DiGeorge, MD**

Emeritus Professor of Pediatrics, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania  
Disorders of the Parathyroid

**Patricia A. Donohue, MD**

Professor of Pediatrics, Division of Endocrinology and Diabetes, University of Iowa, Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa  
Obesity

**Mary K. Donovan, RN, MS, PNP**

NP Preceptor, Northeastern University; Pediatric Nurse Practitioner, Shriners Burns Hospital, Boston, Massachusetts  
Burn Injuries; Cold Injuries

**M. Denise Dowd, MD, MPH**

Associate Professor of Pediatrics, University of Missouri, Kansas City; Section Chief, Injury Prevention, Children's Memorial Hospital, Kansas City, Missouri  
Emergency Medical Services for Children

**Daniel A. Doyle, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; A.I. duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware  
Disorders of the Parathyroid

**Anne Dubin, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Arrhythmia Service, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California  
Cardiac Arrhythmias

**J. Stephen Dumler, MD**

Associate Professor, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, Graduate Program in Cellular and Molecular Medicine, Department of Molecular Microbiology and Immunology, The Johns Hopkins University School of Medicine, The Bloomberg School of Public Health; Director, Laboratory of Parasitology, Co-Director, Molecular Microbiology Laboratory, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland  
Rickettsial Infections

**Paul H. Dworkin, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Physician-in-Chief, Connecticut Children's Medical Center; Director and Chair, Department of Pediatrics, St. Francis Hospital and Medical Center, Hartford, Connecticut  
Child Care

**Jack S. Elder, MD**

Carter Kissell Professor of Urology, Professor of Pediatrics,

Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Urology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio  
Urologic Disorders in Infants and Children

**Jonathan D. Finder, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh; Pediatric Pulmonologist, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania  
Bronchomalacia and Tracheomalacia; Congenital Disorders of the Lung

**Margaret C. Fisher, MD**

Professor of Pediatrics, Drexel University College of Medicine, Philadelphia; Chair, Department of Pediatrics, Monmouth Medical Center, Long Branch, New Jersey  
*Clostridium difficile*-Associated Diarrhea; Other Anaerobic Infections; Infection Control and Prophylaxis

**Patricia M. Flynn, MD**

Professor of Pediatrics, University of Tennessee Center for Health Sciences; Member, Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee  
Infection Associated with Medical Devices; Spore-Forming Intestinal, Protozoa

**J. Julio Pérez Fontán, MD**

Alumni Endowed Professor of Pediatrics and Professor of Anesthesiology, Washington University School of Medicine; Director, Division of Pediatric Critical Care Medicine and Pediatric Intensive Services, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri  
Development of the Respiratory System; Respiratory Pathophysiology; Defense Mechanisms and Metabolic Functions of the Lung

**Joel A. Forman, MD**

Vice-Chair for Education, Assistant Professor of Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Director, Pediatric Residency Program, Mount Sinai Hospital, New York, New York  
Chemical Pollutants

**Marc A. Forman, MD**

Emeritus Professor of Psychiatry and Pediatrics, Tulane University School of Medicine, New Orleans; Senior Medical Consultant for Clinical Research, SARAH Network of Hospitals of the Locomotor System, Brasilia, Brazil  
Assessment and Interviewing; Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury; Mood Disorders; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis

**Norman Fost, MD, MPH**

Professor of Pediatrics and History of Medicine,  
University of Wisconsin; Director, Program in Bioethics,  
University of Wisconsin Hospital, Madison, Wisconsin  
Ethics in Pediatric Care

**Lorry R. Frankel, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University  
School of Medicine; Director, Critical Care Services,  
Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto,  
California

Pediatric Critical Care: An Overview; Interfacility Transfer of  
the Critically Ill Infant and Child; Effective Communication  
with Families in the PICU; Monitoring Techniques for the  
Critically Ill Infant and Child; Scoring Systems and Predictors  
of Mortality; Pediatric Emergencies and Resuscitation; Shock;  
Respiratory Distress and Failure; Mechanical Ventilation;  
Neurologic Stabilization; Acute (Adult) Respiratory Distress  
Syndrome (ARDS); Transplantation Issues in the PICU;  
Withdrawal or Withholding of Life Support, Brain Death, and  
Organ Procurement

**James French, MD**

Children's Medical Center, Dayton, Ohio  
The Spleen

**Madelyn Freundlich, MSW, MPH, JD**

Policy Director, Children's Rights, New York, New York  
Adoption; Foster Care

**Peter Gal, PharmD**

Clinical Professor, School of Pharmacy, University of  
North Carolina at Chapel Hill; Director, Pharmacy  
Division, Greensboro Area Health Education Center,  
Director, Neonatal Pharmacotherapy Fellowship,  
Women's Hospital of Greensboro, Moses Cone Health  
System, Greensboro, North Carolina  
Principles of Drug Therapy; Medications

**Manuel Garcia-Careaga, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University  
School of Medicine; Lucile Salter Packard Children's  
Hospital, Palo Alto, California  
Malabsorptive Disorders

**Paula Gardiner, MD**

Tufts University School of Medicine, Boston; Resident,  
Hallmark Family Health Center, Malden, Massachusetts  
Herbal Medicines

**Luigi Garibaldi, MD**

Director, Pediatric Endocrinology, Saint Barnabas  
Medical Center, Livingston, New Jersey; Children's

Hospital of New Jersey at Newark Beth Israel Medical  
Center, Newark, New Jersey  
Physiology of Puberty; Disorders of Pubertal Development

**Abraham Gedalia, MD**

Professor and Head, Division of Pediatric Rheumatology,  
Department of Pediatrics, Louisiana State University  
Health Sciences Center; Head, Division of Pediatric  
Rheumatology, Children's Hospital, New Orleans,  
Louisiana  
Behet Disease; Sjögren Syndrome; Familial Mediterranean Fever;  
Amyloidosis

**Michael A. Gerber, MD**

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati College  
of Medicine; Attending Physician, Division of Infectious  
Diseases, Cincinnati Children's Hospital Medical Center,  
Cincinnati, Ohio  
Group A Streptococcus; Non-Group A or B Streptococci

**Fayez K. Ghishan, MD**

Professor of Clinical Pediatrics and Physiology,  
University of Arizona; Head, Department of Pediatrics,  
Director, Steele Memorial Children's Research Center,  
Tucson, Arizona  
Chronic Diarrhea

**Gerald S. Gilchrist, MD**

Helen C. Levitt Professor Emeritus, Mayo Foundation,  
Mayo Medical School; Formerly Chair, Department of  
Pediatric and Adolescent Medicine and Consultant in  
Pediatric Hematology/Oncology, Mayo Clinic, Rochester,  
Minnesota  
Lymphoma

**Charles M. Ginsburg, MD**

Marilyn R. Corrigan Distinguished Chair of Pediatric  
Research, Professor of Pediatrics, Associate Dean for  
Faculty Development, University of Texas Southwestern  
Medical Center, Dallas, Texas  
Animal and Human Bites

**Bertil Glader, MD, PhD**

Professor of Pediatrics, Stanford University School of  
Medicine; Attending Hematologist, Lucile Salter Packard  
Children's Hospital, Palo Alto, California  
The Anemias; Anemias of Inadequate Production

**Donald A. Goldmann, MD**

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School;  
Epidemiologist, Children's Hospital Boston, Boston,  
Massachusetts  
Diagnostic Microbiology

**Denise Goodman, MD**

Assistant Professor, Feinberg School of Medicine of Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Intensive Care Unit, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Inflammatory Disorders of the Small Airways

**Collin S. Goto, MD**

Assistant Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Diego; Attending Physician, Division of Emergency Medicine and Toxicology, Children's Hospital and Health Center, The California Poison Control System,

San Diego, California

Heavy Metal Intoxication

**David Gozal, MD**

Children's Foundation Chair for Pediatric Research, Professor of Pediatrics, Pharmacology, and Toxicology, University of Louisville; Director, Division of Sleep Medicine, Kosair Children's Hospital, Louisville, Kentucky

Neuromuscular Diseases with Pulmonary Consequences

**Michael Green, MD, MPH**

Professor of Pediatrics and Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Infections in Immunocompromised Persons

**Thomas P. Green, MD**

Chair, Department of Pediatrics, Women's Board Centennial Professor, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Physician-in-Chief, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Disorders of the Lungs and Lower Airways; Congenital Disorders of the Lungs, Pulmonary Edema; Pulmonary Hemorrhage, Embolism, and Infection

**Larry A. Greenbaum, MD, PhD**

Associate Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Attending Physician, Children's Hospital of Wisconsin,

Milwaukee, Wisconsin

Pathophysiology of Body Fluids and Fluid Therapy

**David Grossman, MD, MPH**

Professor of Pediatrics, University of Washington; Director, Harborview Injury Prevention and Research Center, Seattle, Washington

Injury Control

**Linda Saylor Gudas, PhD**

Assistant Clinical Professor, Harvard Medical School; Assistant in Psychiatry, Department of Psychology, Children's Hospital, Boston, Massachusetts

Grief and Bereavement

**James G. Gurney, PhD**

Associate Professor of Pediatrics, Division of Epidemiology and Clinical Research, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancer

**Gabriel G. Haddad, MD**

Professor of Pediatrics and Neuroscience, University Chair, Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Pediatrician-in-Chief, Children's Hospital at Montefiore,

Bronx, New York

Development of the Respiratory System; Regulation of Respiration; Respiratory Pathophysiology; Defense Mechanisms and Metabolic Functions of the Lung; Diagnostic Approach to Respiratory Disease; Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation; Primary Ciliary Dyskinesia (Immotile Cilia Syndrome)

**Joseph Haddad Jr., MD**

Associate Professor and Vice Chair, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Lawrence Savetsky Chair and Director, Pediatric Otolaryngology, Children's Hospital of New York-Presbyterian, New York, New York

Congenital Disorders of the Nose; Acquired Disorders of the Nose; Nasal Polyps; Clinical Manifestations; Hearing Loss; Congenital Malformations; Diseases of the External Ear; The Inner Ear and Diseases of the Bony Labyrinth; Traumatic Injuries of the Ear and Temporal Bone; Tumors of the Ear and Temporal Bone

**Judith G. Hall, MD**

Professor of Pediatrics and Medical Genetics, University of British Columbia; British Columbia's Children's Hospital, Vancouver,

British Columbia, Canada

Chromosomal Clinical Abnormalities; Genetic Counseling

**Scott B. Halstead, MD**

Adjunct Professor of Preventive Medicine and Biometrics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland

Arboviral Encephalitis in North America; Arboviral Encephalitis Outside North America; Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever; Yellow Fever; Other Viral Hemorrhagic Fevers; Hantaviruses

**Margaret R. Hammerschlag, MD**

Professor of Pediatrics and Medicine, Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York  
Chlamydial Infections

**Aaron Hamvas, MD**

Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Medical Director, Neonatal Intensive Care Unit, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri  
Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

**James C. Harris, MD**

Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Director, Developmental Neuro-Psychiatry, Johns Hopkins University Hospital, Baltimore, Maryland  
Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism

**Gary E. Hartman, MD**

Professor of Surgery and Pediatrics, George Washington University School of Medicine; Chief, Pediatric Surgery, Children's National Medical Center, Washington, DC  
Acute Appendicitis; Diaphragmatic Hernia; Epigastric Hernia

**David B. Haslam, MD**

Assistant Professor of Pediatrics and Molecular Microbiology, Washington University School of Medicine; St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri

*Enterococcus*

**Robert H. A. Haslam, MD**

Emeritus Professor and Chair, Department of Pediatrics, Professor of Medicine (Neurology), University of Toronto; Emeritus Pediatrician-in-Chief and Staff Neurologist, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

Neurologic Evaluation; Headaches; Neurocutaneous Syndromes; Brain Abscess; Pseudotumor Cerebri; Spinal Cord Disorders

**Fern R. Hauck, MD**

Associate Professor and Director of Research, Department of Family Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia  
Sudden Infant Death Syndrome

**Paul R. Haut, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Indiana University School of Medicine; Director of Pediatric Stem Cell

Transplantation, James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana  
Pulmonary Tumors

**Gregory F. Hayden, MD**

Professor of Pediatrics, Director, Center for the Advancement of Generalist Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia  
The Common Cold; Acute Pharyngitis

**Jacqueline T. Hecht, PhD**

Professor of Pediatrics, Director, Genetic Counseling Program, University of Texas-Houston, Houston, Texas  
General Considerations; Disorders Involving Cartilage Matrix Proteins; Disorders Involving Transmembrane Receptors; Disorders Involving Ion Transporter; Disorders Involving Transcription Factors; Disorders Involving Defective Bone Resorption; Disorders for Which Defects Are Poorly Understood or Unknown

**William C. Heird, MD**

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Children's Nutrition Research Center, Houston, Texas  
Nutritional Requirements; The Feeding of Infants and Children; Food Insecurity, Hunger, and Undernutrition; Vitamin Deficiencies and Excesses

**J. Owen Hendley, MD**

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia  
Sinusitis; Retropharyngeal Abscess, Lateral Pharyngeal (Parapharyngeal) Abscess, and Peritonsillar Cellulitis/Abscess

**Fred M. Henretig, MD**

Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Section of Clinical Toxicology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania  
Biologic and Chemical Terrorism

**Gloria P. Heresi, MD**

Associate Professor of Pediatric Infectious Diseases, University of Texas-Houston Health Science Center; Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas  
Cholera (*Vibrio cholerae*); *Campylobacter*, *Yersinia*, *Aeromonas* and *Plesiomonas*

**Albert C. Hergenroeder, MD**

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Chief, Adolescent Medicine Service and Sports Medicine Clinic, Texas Children's Hospital, Houston, Texas  
Sports Medicine

**Cynthia E. Herzog, MD**

Associate Professor, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Retinoblastoma; Gonadal and Germ Cell Neoplasms; Neoplasms of the Liver; Benign Vascular Tumors; Rare Tumors

**Lauren D. Holinger, MD**

Professor of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Northwestern University; Paul H. Holinger, MD, Professor, Head, Division of Pediatric Otolaryngology and Department of Communicative Disorders, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Congenital Anomalies of the Larynx; Foreign Bodies of the Airway; Laryngotracheal Stenosis, Subglottic Stenosis; Congenital Anomalies of the Trachea and Bronchi; Neoplasms of the Larynx, Trachea, and Bronchi

**Steve Holve, MD**

Clinical Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; Chief, Department of Pediatrics, Tuba City Indian Medical Center, Tuba City, Arizona

Envenomations

**Jeffrey D. Hord, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern Ohio Universities College of Medicine; Director, Pediatric Hematology/Oncology, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio

The Acquired Pancytopenias

**William A. Horton, MD**

Professor of Molecular and Medical Genetics, Oregon Health Sciences University; Director of Research, Shriners Hospital for Children, Portland, Oregon

General Considerations; Disorders Involving Cartilage Matrix Proteins; Disorders Involving Transmembrane Receptors; Disorders Involving Ion Transporter; Disorders Involving Transcription Factors; Disorders Involving Defective Bone Resorption; Disorders for Which Defects Are Poorly Understood or Unknown

**Peter Hotez, MD, PhD**

Professor and Chair, Department of Microbiology and Tropical Medicine, The George Washington University Medical Center, Washington, DC

Hookworms (*Ancylostoma* and *Necator americanus*)

**Michelle S. Howenstine, MD**

Associate Professor of Clinical Pediatrics, Indiana University School of Medicine; James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana

Interstitial Lung Diseases

**Eugene E. Hoyme, MD**

Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Chief, Genetics Service, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California

The Molecular Basis of Genetic Disorders; Molecular Diagnosis of Genetic Diseases; Patterns of Inheritance

**Vicki Huff, PhD**

Associate Professor of Molecular Genetics/Cancer Genetics, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Neoplasms of the Kidney

**Walter T. Hughes, MD**

Professor of Pediatrics, University of Tennessee College of Medicine; Emeritus Member, Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

*Pneumocystis carinii*

**Carl E. Hunt, MD**

Adjunct Professor of Pediatrics, Uniformed Services University of the Health Sciences; Director, National Center on Sleep Disorders Research, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Sudden Infant Death Syndrome

**Sunny Zaheed Hussain, MD**

Fellow in Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

The Esophagus

**Jeffrey Hyams, MD**

Professor of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Head, Division of Digestive Diseases and Nutrition, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut

Inflammatory Bowel Disease; Food Allergy (Food Hypersensitivity); Eosinophilic Gastroenteritis; Malformations; Ascites; Peritonitis

**Richard F. Jacobs, MD**

Horace C. Cabe Professor of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; Chief, Pediatric Infectious Diseases, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas

*Actinomyces*, *Nocardia*; Tularemia (*Francisella tularensis*); *Brucella*

**Norman Jaffe, MD**

Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas  
Neoplasms of the Kidney

**Renee R. Jenkins, MD**

Professor and Chair of Pediatrics, Howard University College of Medicine; Chair, Department of Pediatrics and Child Health, Howard University Hospital, Washington, DC

The Epidemiology of Adolescent Health Problems; Delivery of Health Care to Adolescents; Depression; Suicide; Violent Behavior; Substance Abuse; The Breast; Menstrual Problems; Contraception; Pregnancy; Sexually Transmitted Diseases

**Hal B. Jenson, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Director, Center for Pediatric Research, Eastern Virginia Medical School and Children's Hospital of The King's Daughters; Senior Vice President for Academic Affairs, Children's Hospital of The King's Daughters, Norfolk, Virginia

Chronic Fatigue Syndrome; Epstein-Barr Virus; Lymphocytic Choriomeningitis Virus; Polyomaviruses; Human T-Cell Lymphotropic Viruses Types I and II

**Chandy C. John, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Division of Pediatric Infectious Diseases, Co-Director, Rainbow Center for International Child Health, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Amebiasis; Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*); Health Advice for Children Traveling Internationally

**Charles F. Johnson, MD**

Professor of Pediatrics, The Ohio State University; Children's Hospital, Columbus, Ohio

Abuse and Neglect of Children

**Michael V. Johnston, MD**

Professor of Neurology and Pediatrics, Kennedy Krieger Institute and The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Congenital Anomalies of the Central Nervous System; Seizures in Childhood; Conditions that Mimic Seizures; Movement Disorders; Encephalopathies; Neurodegenerative Disorders of Childhood; Acute Stroke Syndromes

**Richard B. Johnston, Jr., MD**

Professor of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine; National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado

Monocytes and Macrophages; The Complement System

**Kenneth Lyons Jones, MD**

Professor of Pediatrics, University of California, San Diego, School of Medicine; UCSD Medical Center, San Diego, California

Dysmorphology

**Harry J. Kallas, MD**

Associate Professor of Pediatric Critical Care Medicine, Pediatric Medical Director, Life Flight, University of California, Davis, School of Medicine; UC Davis Children's Hospital, Sacramento, California

Drowning and Near-Drowning

**Lewis J. Kass, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York

Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation

**Mark A. Kay, MD, PhD**

Departments of Pediatrics and Genetics, Stanford University, Stanford, California

Gene Therapy

**Allesandra N. Kazura, MD**

Assistant Professor of Psychiatry and Human Behavior, Brown University School of Medicine; Brown University Centers for Behavioral and Preventive Medicine, Providence, Rhode Island

Psychosomatic Illness

**James W. Kazura, MD**

Professor of Medicine, International Health, and Pathology, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*); Trichuriasis (*Trichuris trichiura*); Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*); Strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*); Lymphatic Filariasis (*Brugia malayi*, *Brugia timori*, and *Wuchereria bancrofti*); Other Tissue Nematodes; Toxocariasis (Visceral and Ocular Larva Migrans); Trichinosis (*Trichinella spiralis*)

**Desmond P. Kelly, MD**

Clinical Associate Professor of Pediatrics, University of North Carolina School of Medicine; Director, Clinical Programs, All Kinds of Minds, Chapel Hill, North Carolina

Patterns of Development and Function

**Kathi J. Kemper, MD, MPH**

Professor of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; Brenner Children's Hospital

Herbal Medicines

**John A. Kerner, MD**

Professor of Pediatrics, Director of Nutrition, Director of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Fellowship, Stanford University School of Medicine; Director, Nutrition Support Team, Medical Director, Children's Home Pharmacy, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California  
Malabsorptive Disorders

**Seema Khan, MD**

Assistant Professor of Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania  
The Esophagus

**Charles H. King, MD**

Associate Professor of Medicine and International Health, Case Western Reserve School of Medicine; Attending Physician, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio  
Schistosomiasis (*Schistosoma*); Flukes (Liver, Lung, and Intestinal)

**Stephen Kinsman, MD**

Assistant Professor of Pediatrics and Neurology, Director of Pediatric Neurology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland  
Congenital Anomalies of the Central Nervous System

**Bruce L. Klein, MD**

Associate Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, The George Washington University School of Medicine and Health Sciences; Medical Director, Pediatric Transport Service, Children's National Medical Center, Washington, DC  
Acute Care of the Multiple Trauma Victim

**Marisa S. Klein-Gitelman, MD, MPH**

Assistant Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Interim Head, Division of Immunology/Rheumatology, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois  
Systemic Lupus Erythematosus

**Robert M. Kliegman, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Pediatrician in Chief, Pam and Les Muma Chair in Pediatrics, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin  
Mucopolysaccharidoses; Overview of Mortality and Morbidity; The Newborn Infant; High-Risk Pregnancies; The Fetus; The High-Risk Infant; Clinical Manifestations of Diseases in the

Newborn Period; Nervous System Disorders; Delivery Room Emergencies; Respiratory Tract Disorders; Digestive System Disorders; Blood Disorders; Genitourinary System; The Umbilicus; Metabolic Disturbances; The Endocrine System

**William C. Koch, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Virginia Commonwealth University; Division of Infectious Diseases, Medical College of Virginia, Richmond, Virginia  
Parvovirus B19

**Steve Kohl, MD**

Clinical Professor of Pediatrics, Oregon Health and Sciences University, Portland, Oregon  
Herpes Simplex Virus

**Gerald P. Koocher, PhD**

Dean, Graduate School for Health Studies, Simmons College, Boston, Massachusetts  
Grief and Bereavement

**Jill E. Korbin, PhD (Anthropology)**

Professor of Anthropology, Associate Dean, College of Arts and Sciences, Case Western Reserve University; Co-Director, Schubert Center for Child Development, Cleveland, Ohio  
Cultural Issues in Pediatric Care

**Peter J. Krause, MD**

Professor of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Director, Infectious Diseases, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut  
Malaria (*Plasmodium*); Babesiosis (*Babesia*)

**Marzena Krawiec, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, University of Wisconsin Medical School, Madison, Wisconsin  
Wheezing in Infants

**John F. Kuttesch, Jr., MD, PhD**

Associate Professor of Pediatric Hematology/Oncology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee  
Brain Tumors in Childhood

**Catherine S. Lachenauer, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Children's Hospital, Boston, Massachusetts  
Group B *Streptococcus*

**Stephan Ladisch, MD**

Professor of Pediatrics and Biochemistry/Molecular Biology, The George Washington University School of Medicine; Scientific Director, Children's Research Institute, Children's National Medical Center, Washington, DC

Histiocytosis Syndromes of Childhood

**Stephen LaFranchi, MD**

Professor of Pediatrics, Oregon Health and Sciences University; Staff Physician, Doernbecher Children's Hospital, Portland, Oregon

Disorders of the Thyroid Gland

**Oren Lakser, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Northwestern University; Attending Physician, Division of Pulmonary Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Parenchymal Disease with Prominent Hypersensitivity, Eosinophilic Infiltration, or Toxin-Mediated Injury; Slowly Resolving Pneumonia; Bronchiectasis; Pulmonary Abscess

**Richard M. Lampe, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Texas Tech University School of Medicine, Lubbock, Texas

Osteomyelitis and Suppurative Arthritis

**Philip J. Landrigan, MD**

Ethel H. Wise Professor and Chair, Department of Community and Preventive Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

Chemical Pollutants

**Charles T. Leach, MD**

Professor of Pediatrics, Chief, Division of Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center at San Antonio; Attending Physician, Christus Santa Rosa Children's Hospital and University Hospital, San Antonio, Texas

Roseola (Human Herpesviruses 6 and 7); Human Herpesvirus 8

**Margaret W. Leigh, MD**

Professor of Pediatrics, University of North Carolina; Attending Physician, University of North Carolina Hospitals, Chapel Hill, North Carolina

Sarcoidosis

**Robert F. Lemanske, Jr., MD**

Professor of Pediatrics and Medicine, University of Wisconsin School of Medicine, Madison, Wisconsin

Wheezing in Infants

**Steven Lestrud, MD**

Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Pulmonary and Critical Care, Chicago, Illinois

Bronchopulmonary Dysplasia

**Donald Y. M. Leung, MD, PhD**

Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Head, Division of Pediatric Allergy-Immunology, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado

Allergy and the Immunologic Basis of Atopic Disease; Diagnosis of Allergic Disease; Principles of Treatment of Allergic Disease; Allergic Rhinitis; Childhood Asthma; Atopic Dermatitis (Atopic Eczema); Urticaria and Angioedema (Hives); Anaphylaxis; Serum Sickness; Insect Allergy; Adverse Reactions to Foods

**Lenore S. Levine, MD**

Professor of Pediatrics, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; Attending Pediatrician, New York Presbyterian Hospital, New York, New York

Disorders of the Adrenal Glands

**Stephen Liben, MD**

Associate Professor of Pediatrics, McGill University; Director, Palliative Care Program, The Montreal Children's Hospital of the McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada

Pediatric Palliative Care: The Care of Children with Life-Limiting Illness

**Iris F. Litt, MD**

Marron and Mary Elisabeth Kendrick Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Director, Division of Adolescent Medicine, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Anorexia Nervosa and Bulimia

**Andrew H. Liu, MD**

Associate Professor of Pediatric Allergy and Immunology, Training Program Director, National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Childhood Asthma

**Sarah S. Long, MD**

Professor of Pediatrics, Drexel University College of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, St. Christopher's Hospital for Children, Philadelphia, Pennsylvania

Diphtheria (*Corynebacterium diphtheriae*); Pertussis (*Bordetella pertussis* and *B. parapertussis*)

**Daniel J. Lovell, MD, MPH**

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati Medical Center; Associate Director, Division of Pediatric Rheumatology, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio

Treatment of Rheumatic Diseases

**Reid G. Lyon, PhD**

Branch Chief, Child Development and Behavior, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Rockville, Maryland  
Specific Reading Disability (Dyslexia)

**Joseph A. Majzoub, MD**

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief, Division of Endocrinology, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts  
Diabetes Insipidus; Other Abnormalities of Arginine Vasopressin Metabolism and Action

**Yvonne Maldonado, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California  
Measles; Rubella; Mumps

**John C. Marini, MD, PhD**

Chief, Heritable Disorders Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland  
Osteogenesis Imperfecta

**Morri Markowitz, MD**

Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Division of Environmental Sciences, Children's Hospital at Montefiore, Montefiore Medical Center, Bronx, New York  
Lead Poisoning

**Reuben K. Matalon, MD**

Professor of Pediatrics and Genetics, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas  
Aspartic Acid (Canavan Disease)

**Lawrence H. Mathers, MD, PhD**

Assistant Professor of Pediatrics and Anatomy, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California  
Effective Communication with Families in the PICU; Pediatric Emergencies and Resuscitation; Shock; Transplantation Issues in the PICU; Withdrawal or Withholding of Life Support, Brain Death, and Organ Procurement

**Nancy J. Matyunas, PharmD**

Assistant Clinical Professor of Pediatrics, Adjunct Instructor in Pharmacology and Toxicology, University of Louisville, Louisville, Kentucky  
Poisonings: Drugs, Chemicals, and Plants

**Robert Mazor, MD**

Fellow, Department of Pediatrics, Division of Cardiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois  
Pulmonary Edema

**Paul L. McCarthy, MD**

Professor of Pediatrics, Yale University School of Medicine; Director, Division of General Pediatrics, Children's Hospital at Yale-New Haven, New Haven, Connecticut  
The Well Child; Evaluation of the Sick Child in the Office and Clinic

**Susanna A. McColley, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Director, Cystic Fibrosis Center, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Disorders of the Lungs and Lower Airways; Pulmonary Tumors; Extrapulmonary Diseases with Pulmonary Manifestations

**Margaret M. McGovern, MD, PhD**

Associate Professor of Human Genetics and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Mount Sinai Hospital, New York, New York  
Lipidoses; Mucopolidoses; Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure

**Kenneth McIntosh, MD**

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Senior Associate in Medicine, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts  
Respiratory Syncytial Virus; Adenoviruses; Rhinoviruses

**Rima McLeod, MD**

Jules and Doris Stein Research to Prevent Blindness Professor, University of Chicago, Visual Sciences and Ophthalmology Department, Chicago, Illinois  
Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

**Peter C. Melby, MD**

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, The University of Texas Health Science Center; Staff Physician, Department of Veterans Affairs Medical

Center, South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, Texas  
Leishmaniasis (*Leishmania*)

**Fred A. Mettler, Jr., MD, MPH**

Professor and Chair, Department of Radiology, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico  
Pediatric Radiation Injuries

**Marian G. Michaels, MD, MPH**

Associate Professor of Pediatrics and Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania  
Infections in Immunocompromised Persons

**Henry Milgrom, MD**

Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Senior Faculty Member, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado  
Allergic Rhinitis

**Michael L. Miller, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Children's Memorial Medical Center, Chicago, Illinois

Evaluation of Suspected Rheumatic Disease; Treatment of Rheumatic Diseases; Juvenile Rheumatoid Arthritis; Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthropathies; Postinfectious Arthritis and Related Conditions; Systemic Lupus Erythematosus; Scleroderma; Vasculitis Syndromes; Musculoskeletal Pain Syndromes; Miscellaneous Conditions Associated with Arthritis

**Robert R. Montgomery, MD**

Professor of Pediatrics and Vice Chair of Research, Medical College of Wisconsin; Senior Investigator, Blood Center of Southeastern Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin  
Hemorrhagic and Thrombotic Diseases

**Anna-Barbara Moscicki, MD**

Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California  
Human Papillomaviruses

**Hugo W. Moser, MD**

Professor of Neurology and Pediatrics, Kennedy Krieger Institute, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland  
Disorders of Very Long Chain Fatty Acids

**Joseph L. Muenzer, MD**

Associate Professor of Pediatrics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina  
Mucopolysaccharidoses

**Flor M. Munoz, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Texas Children's Hospital, Houston, Texas  
Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

**James R. Murphy, PhD**

Pediatric Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center, Houston, Texas  
Cholera (*Vibrio cholerae*); *Campylobacter*; *Yersinia*; *Aeromonas* and *Plesiomonas*

**Martin G. Myers, MD**

Professor of Pediatrics, University of Texas Medical Branch; Children's Hospital, Galveston, Texas  
Varicella-Zoster Virus

**Robert D. Needlman, MD**

Adjunct Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, MetroHealth Medical Center, Cleveland, Ohio  
Growth and Development

**Leonard B. Nelson, MD**

Associate Professor of Ophthalmology and Pediatrics, Jefferson Medical College; Co-Director, Department of Pediatric Ophthalmology, Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania  
Disorders of the Eye

**Robert M. Nelson, MD, PhD**

Associate Professor of Anesthesia and Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Chair, Committees for the Protection of Human Subjects, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania  
Ethics in Pediatric Care

**Vicky Lee Ng, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, University of Toronto; Staff Physician, Division of Gastroenterology and Nutrition, Pediatric Academic Multi-Organ Transplant (PAMOT) Program, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada  
Manifestations of Liver Disease

**John F. Nicholson, MD**

Associate Professor of Pediatrics and Pathology, Columbia University; Associate Attending Pediatrician, Children's Hospital of New York-Presbyterian Hospital, New York, New York  
Laboratory Testing in Infants and Children; Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures

**Zehava Noah, MD**

Associate Professor in Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois  
Chronic Severe Respiratory Insufficiency

**Lawrence M. Nogee, MD**

Associate Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Attending Neonatologist, Johns Hopkins Children's Center, Baltimore, Maryland  
Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

**Theresa J. Ochoa, MD**

University of Texas-Houston Health Science Center; Pediatric Disease Fellow, Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas  
*Escherichia coli*

**Robin K. Ohls, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Division of Neonatology, University of New Mexico School of Medicine; Department of Pediatrics/Neonatology, Children's Hospital of New Mexico, Albuquerque, New Mexico  
Development of the Hematopoietic System

**Scott E. Olitsky, MD**

Associate Professor of Ophthalmology, University of Missouri at Kansas City; Chief of Ophthalmology, The Children's Mercy Hospital, Kansas City, Missouri  
Disorders of the Eye

**Karen Olness, MD**

Professor of Pediatrics, Family Medicine, and International Health, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Rainbow Center for International Child Health, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio  
Child Health in the Developing World

**Susan Orenstein, MD**

Professor and Chief, Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania  
The Esophagus

**Gary D. Overturf, MD**

Department of Pediatrics, University of New Mexico Medical Center, Albuquerque, New Mexico  
*Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus)*

**Judith A. Owens, MD, MPH**

Associate Professor of Pediatrics, Brown Medical School; Director, Pediatrics Sleep Disorders Clinic, Hasbro Children's Hospital, Providence, Rhode Island  
Sleep Disorders

**Lauren M. Pachman, MD**

Professor of Pediatrics, Division of Immunology/Rheumatology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Interim Division Head, Disease Pathogenesis Program, Children's Memorial Institute of Education and Research (CMIER), Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois  
Juvenile Dermatomyositis; Vasculitis Syndromes

**Regina M. Palazzo, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Yale University School of Medicine; Director, Cystic Fibrosis Center, Attending Physician, Yale-New Haven Children's Hospital, New Haven, Connecticut  
Diagnostic Approach to Respiratory Disease

**Demosthenes Pappagianis, MD, PhD**

Professor, Department of Medical Microbiology and Immunology, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California  
Coccidioidomycosis (*Coccidioides immitis*)

**Diane E. Pappas, MD**

Associate Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia  
Sinusitis; Retropharyngeal Abscess, Lateral Pharyngeal (Parapharyngeal) Abscess, and Peritonsillar Cellulitis/Abscess

**Jack L. Paradise, MD**

Professor of Pediatrics, Family Medicine, and Clinical Epidemiology, Professor of Otolaryngology, University of Pittsburgh School of Medicine; Attending Staff, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania  
Otitis Media

**John S. Parks, MD, PhD**

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine; Director, Pediatric Endocrinology, Egleston Children's Hospital, Atlanta, Georgia  
Hormones of the Hypothalamus and Pituitary; Hypopituitarism

**Sheral S. Patel, MD**

Assistant Professor of Pediatric Infectious Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, Rainbow Babies and Children's

Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*); Trichuriasis (*Trichuris trichiura*); Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*); Strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*); Lymphatic Filariasis (*Brugia malayi*, *Brugia timori*, and *Wuchereria bancrofti*); Other Tissue Nematodes; Toxocarasis (Visceral and Ocular Larva Migrans); Trichinosis (*Trichinella spiralis*)

**Alberto Pena, MD**

Professor of Surgery, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York; Chief, Pediatric Surgery, Schneider Children's Hospital, North Shore Long Island Jewish Health System, New Hyde Park, New York  
Surgical Conditions of the Anus, Rectum, and Colon

**James M. Perrin, MD**

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Director, Division of General Pediatrics, Director, Center for Child and Adolescent Health Policy, Massachusetts General Hospital for Children, Boston, Massachusetts  
Developmental Disabilities and Chronic Illness; Chronic Illness in Childhood

**Michael A. Pesce, PhD**

Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Specialty Laboratory, New York-Presbyterian Hospital at Columbia Medical Center, New York, New York  
Laboratory Testing in Infants and Children; Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures

**Georges Peter, MD**

Professor of Pediatrics, Vice Chair for Faculty Affairs, Brown Medical School; Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island  
Immunization Practices

**John Peters, DO**

Assistant Professor of Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania  
The Esophagus

**Ross E. Petty, MD, PhD**

Professor and Head of Pediatrics, University of British Columbia; British Columbia Children's Hospital, Vancouver, Canada  
Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthropathies

**Larry K. Pickering, MD**

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine; Senior Advisor to the Director, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia  
Giardiasis and Balantidiasis; Child Care and Communicable Diseases; Gastroenteritis; Viral Hepatitis

**Dwight A. Powell, MD**

Professor of Pediatrics, The Ohio State University College of Medicine and Public Health; Chief, Section of Pediatric Infectious Diseases, Children's Hospital, Columbus, Ohio  
Hansen Disease (*Mycobacterium leprae*); Nontuberculous Mycobacteria; Mycoplasmal Infections

**Keith R. Powell, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Northeastern Ohio Universities College of Medicine; Vice President and Dr. Noah Miller Chair of Medicine, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio  
Fever; Fever Without a Focus; Sepsis and Shock

**Charles G. Prober, MD**

Professor of Pediatrics, Medicine, Microbiology, and Immunology, Associate Chair of Pediatrics; Stanford University School of Medicine, Stanford, California  
Pneumonia; Central Nervous System Infections

**Keith Quirolo, MD**

Associate Clinical Professor, Children's Hospital Oakland, Oakland, California  
Hemoglobin Disorders

**Daniel J. Rader, MD**

Associate Professor of Medicine and Pathology, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Preventive Cardiovascular Medicine and Lipid Clinic, Philadelphia, Pennsylvania  
Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transport

**Robert Rapaport, MD**

Professor of Pediatrics, Director, Endocrinology and Diabetes, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York  
Disorders of the Gonads

**Michael D. Reed, PharmD**

Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Clinical Pharmacology and Toxicology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio  
Principles of Drug Therapy; Medications

**Jack S. Remington, MD**

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine; Marcus A. Krupp Research Chair and Chairman, Department of Immunology and Infectious Diseases Research Institute, Palo Alto Medical Foundation, Palo Alto, California

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

**Iraj Rezvani, MD**

Professor of Pediatrics, Temple University School of Medicine; Chief, Section of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Temple University Children's Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania

An Approach to Inborn Errors of Metabolism; Phenylalanine; Tyrosine; Methionine; Cysteine/Cystine; Tryptophan; Valine, Leucine, Isoleucine, and Related Organic Acidemias; Glycine; Serine; Proline and Hydroxyproline; Glutamic Acid; Urea Cycle and Hyperammonemia (Arginine, Citrulline, Ornithine); Histidine; Lysine

**Frederick P. Rivara, MD, MPH**

George Adkins Professor of Pediatrics, Adjunct Professor of Epidemiology, Head, General Pediatrics, University of Washington, Seattle, Washington

Injury Control; Emergency Medical Services for Children

**Kent A. Robertson, MD, PhD**

Director, Stem Cell Transplantation, Royal Children's Hospital, Brisbane, Australia

Hematopoietic Stem Cell Transplantation

**Luther K. Robinson, MD**

Associate Professor of Pediatrics, State University of New York at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences; Director, Dysmorphology and Clinical Genetics, Buffalo, New York

Marfan Syndrome

**George C. Rodgers, Jr., MD, PhD**

Professor of Pediatrics and Pharmacology/Toxicology, University of Louisville; Associate Medical Director, Kentucky Regional Poison Center, Kosair Children's Hospital, Louisville, Kentucky

Poisonings: Drugs, Chemicals, and Plants

**Gemie E. Roosevelt, MD, MPH**

Assistant Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences; Attending Physician, The Children's Hospital, Denver, Colorado

Acute Inflammatory Upper Airway Obstruction

**Carol L. Rosen, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Divisions of Clinical Epidemiology, Pulmonology, and Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Sleep Services, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation

**David S. Rosenblatt, MDCM**

Professor of Human Genetics, Medicine, Pediatrics, and Biology, McGill University; Royal Victoria Hospital, Montreal, Quebec, Canada

Methionine; Valine, Leucine, Isoleucine, and Related Organic Acidemias

**Anne H. Rowley, MD**

Professor of Pediatrics and of Microbiology/Immunology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Kawasaki Disease

**Ranna A. Rozenfeld, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Critical Care Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Atelectasis

**Jeffrey A. Rudolph, MD**

Research Instructor, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Metabolic Diseases of the Liver; Reye Syndrome and the Mitochondrial Hepatopathies

**Robert A. Salata, MD**

Professor and Vice-Chair, Department of Medicine, Chief, Division of Infectious Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician and Consultant, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Amebiasis; Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*); African Trypanosomiasis (Sleeping Sickness; *Trypanosoma brucei* complex); American Trypanosomiasis (Chagas Disease; *Trypanosoma cruzi*); Health Advice for Children Traveling Internationally

**Denise A. Salerno, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Temple University School of Medicine; Attending Pediatrician, Temple University Children's Medical Center, Temple University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania

Nonbacterial Food Poisoning

**Hugh A. Sampson, MD**

Professor of Pediatrics and Immunobiology, Mount Sinai School of Medicine; Attending Staff, Mount Sinai Hospital, New York, New York

Anaphylaxis; Adverse Reactions to Foods

**Joseph S. Sanfilippo, MD**

Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Vice-Chair, Reproductive Sciences, University of Pittsburgh School of Medicine; Magee-Women's Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania

Gynecologic Problems of Childhood

**Harvey B. Sarnat, MD**

Professor of Pediatrics (Neurology) and Pathology (Neuropathology), University of California, Los Angeles, School of Medicine; Director, Division of Pediatric Neurology, Neuropathologist, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Neuromuscular Disorders

**Shigeru Sassa, MD, PhD**

Head, Laboratory of Biochemical Hematology, The Rockefeller University, New York, New York

The Porphyrrias

**Robert Schechter, MD**

Clinical Director, Infant Botulism Treatment and Prevention Program, California Department of Health Services, Berkeley; Staff Physician, Children's Hospital, Oakland, California

Botulism (*Clostridium botulinum*)

**Gordon E. Schutze, MD**

Professor of Pediatrics and Pathology, University of Arkansas for Medical Sciences; Pediatric Residency Program Director, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas

*Actinomyces*; *Nocardia*; Tularemia (*Francisella tularensis*); *Brucella*

**Jeffrey Schwimmer, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of California, San Diego, School of Medicine; Attending Physician, Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Children's Hospital and Health Center, San Diego, California

Liver Abscess; Liver Disease Associated with Systemic Disorders

**J. Paul Scott, MD**

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Investigator, Blood Center of Southeastern Wisconsin,

Milwaukee, Wisconsin

Hemorrhagic and Thrombotic Diseases

**Theodore C. Sectish, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Director, Residency Training Program in Pediatrics, Director, Pediatric Clerkship, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Preventive Pediatrics; Pneumonia

**George B. Segel, MD**

Professor of Pediatrics and Medicine, Vice-Chair, Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York

Definitions and Classification of Hemolytic Anemias; Hereditary Spherocytosis; Hereditary Elliptocytosis; Hereditary Stomatocytosis; Other Membrane Defects; Enzymatic Defects; Hemolytic Anemias Resulting from Extracellular Factors; Hemolytic Anemias Secondary to Other Extracellular Factors

**Jane F. Seward, MBBS, MPH**

Chief, Viral Vaccine Preventable Diseases Branch, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Varicella-Zoster Virus

**Bruce K. Shapiro, MD**

Associate Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Vice-President, Training, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, Maryland

Mental Retardation

**Eugene D. Shapiro, MD**

Professor of Pediatrics, Epidemiology, and Investigative Medicine, Yale University School of Medicine, Children's Clinical Research Center; Attending Pediatrician, Children's Hospital at Yale-New Haven, New Haven, Connecticut

Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi*)

**Bennett A. Shaywitz, MD**

Professor of Pediatrics, Neurology, and Child Study Center; Co-Director, Yale Center for the Study of Learning and Attention, Department of Pediatrics, New Haven, Connecticut

Specific Reading Disability (Dyslexia)

**Sally E. Shaywitz, MD**

Professor of Pediatrics and Child Study Center; Co-Director, Yale Center for the Study of Learning and Attention, Department of Pediatrics, New Haven, Connecticut

Specific Reading Disability (Dyslexia)

**Joel Shilyansky, MD**

Assistant Professor of Surgery, Division of Pediatric Surgery, Medical College of Wisconsin; Pediatric Surgeon, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin  
Tumors of the Digestive Tract

**Benjamin L. Shneider, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Chief, Division of Pediatric Hepatology, Mount Sinai School of Medicine; Deputy Director, Pediatric Liver Transplantation, Mount Sinai Medical Center, New York, New York  
Autoimmune (Chronic) Hepatitis

**Stanford T. Shulman, MD**

Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Head, Division of Infectious Diseases, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois  
Kawasaki Disease

**Scott H. Sicherer, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Jaffe Food Allergy Institute, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York  
Serum Sickness; Insect Allergy

**Robert Sidbury, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Dermatology, University of Washington School of Medicine; Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, Washington  
The Skin

**Mark D. Simms, MD, MPH**

Professor of Pediatrics, Chief, Section of Developmental Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Medical Director, Child Development Center, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin  
Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Adoption; Foster Care

**Eric A. F. Simoes, MD, DCh**

Professor of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine; Professor of Pediatric Infectious Diseases and Tropical Child Health, Imperial College, London, United Kingdom; The Children's Hospital, Denver, Colorado  
Polioviruses

**Daniel Sloniewsky, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, State University of New York, Stony Brook; Stony Brook University Hospital, Stony Brook, New York  
Pulmonary Hemorrhage, Embolism, and Infarction

**John D. Snyder, MD**

Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California  
Gastroenteritis; Viral Hepatitis

**Joseph D. Spahn, MD**

Associate Professor of Pediatrics, National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado Health Sciences Center; Staff Physician, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado  
Childhood Asthma

**Mark A. Sperling, MD**

Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine; Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania  
Hypoglycemia

**Brian Stafford, MD, MPH**

Assistant Professor of Psychiatry and Pediatrics, Section of Infant, Child, and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Neurology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana  
Anxiety Disorders

**Sergio Stagno, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Alabama at Birmingham; Physician-in-Chief, Children's Hospital of Alabama, Birmingham, Alabama  
Cytomegalovirus

**Lawrence R. Stanberry, MD, PhD**

Professor and Chair of Pediatrics, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas  
Varicella-Zoster Virus

**Charles A. Stanley, MD**

Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania; Chief, Division of Endocrinology/Diabetes, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania  
Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation

**Jeffrey R. Starke, MD**

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Chief, Pediatrics, Ben Taub General Hospital, Houston, Texas  
Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

**Madelyn M. Stazzone, MD**

Assistant Professor of Pediatric Radiology, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico  
Pediatric Radiation Injuries

**Barbara W. Stechenberg, MD**

Professor of Pediatrics, Tufts University School of Medicine, Boston; Director, Pediatric Infectious Diseases, Baystate Medical Center Children's Hospital, Springfield, Massachusetts  
*Bartonella*

**Barbara J. Stoll, MD**

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Overview of Mortality and Morbidity; The Newborn Infant; High-Risk Pregnancies; The Fetus; The High-Risk Infant; Clinical Manifestations of Diseases in the Newborn Period; Nervous System Disorders; Delivery Room Emergencies; Respiratory Tract Disorders; Digestive System Disorders; Blood Disorders; Genitourinary System; The Umbilicus; Metabolic Disturbances; The Endocrine System; Infections of the Neonatal Infant

**Anne Stormorken, MD**

Assistant Professor of Pediatrics, Northeastern Ohio Universities College of Medicine; Associate Medical Director, Pediatric Intensive Care Unit, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio  
Sepsis and Shock

**Ronald G. Strauss, MD**

Professor of Pathology and Pediatrics, University of Iowa College of Medicine; Medical Director, DeGowin Blood Center, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa  
Risks of Blood Component Transfusions

**Frederick J. Suchy, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Pediatrician-in-Chief, Mount Sinai Hospital, New York, New York  
Autoimmune (Chronic) Hepatitis; Drug- and Toxin-Induced Liver Injury; Fulminant Hepatic Failure; Cystic Diseases of the Biliary Tract and Liver; Diseases of the Gallbladder; Portal Hypertension and Varices

**Francisco A. Sylvester, MD**

Assistant Professor, University of Connecticut School of Medicine; Pediatric Gastroenterologist, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut  
Peptic Ulcer Disease

**Andrew M. Tershakovec, MD**

Associate Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Associate Physician, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania  
Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transport

**George H. Thompson, MD**

Professor of Orthopedic Surgery and Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Orthopedics, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio  
Growth and Development; Evaluation of the Child; The Foot and Toes; Torsional and Angular Deformities; Leg-Length Discrepancy; The Knee; The Hip; The Spine; The Neck; The Upper Limb; Arthrogryposis; Common Fractures

**Norman Tinanoff, DDS**

Professor and Chair, Department of Pediatric Dentistry, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland  
The Oral Cavity

**James K. Todd, MD**

Professor of Pediatrics, Microbiology, and Preventive Medicine/Biometrics, University of Colorado School of Medicine; Children's Hospital of Denver, Denver, Colorado  
*Staphylococcus*

**Lucy Tompkins, MD, PhD**

Professor of Medicine (Infectious Diseases) and Microbiology and Immunology, Chief, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine; Director, Hospital Epidemiology and Infection Control Program, Stanford Hospital and Clinics  
*Legionella*

**Kristine Torjesen, MD, MPH**

Adjunct Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Program Director, Laos Training Project, Health Frontiers, Cleveland, Ohio  
Child Health in the Developing World

**David G. Tubergen, MD**

Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center; Medical Director, M. D. Anderson Physicians Network, Houston, Texas  
The Leukemias

**Ronald B. Turner, MD**

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia  
The Common Cold; Acute Pharyngitis

**Rodrigo E. Urizar, MD**

Professor of Pediatrics, Nephrology, Director of Pediatric Dialysis Services, Albany Medical College, Union University; Attending Pediatric Nephrologist, Children's Hospital, Albany Medical Center, Albany, New York  
Renal Transplantation

**Charles P. Venditti, MD, PhD**

Fellow, Human Genetics and Molecular Biology, University of Pennsylvania School of Medicine; Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania  
Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation

**Elliott Vichinsky, MD**

Adjunct Professor, University of California, San Francisco, School of Medicine; Director, Hematology/Oncology, Children's Hospital and Research Center, Oakland, California  
Hemoglobin Disorders

**Beth A. Vogt, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatric Nephrologist, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio  
Conditions Particularly Associated with Proteinuria; Toxic Nephropathy; Cortical Necrosis; Renal Failure

**Martin E. Weisse, MD**

Professor of Pediatrics, Director, Pediatric Residency Program, Chief, Pediatric Infectious Diseases, West Virginia University, Morgantown, West Virginia  
*Candida*; *Malassezia*; Primary Amebic Meningoencephalitis

**Steven L. Werlin, MD**

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin  
Exocrine Pancreas

**Michael R. Wessels, MD**

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital, Boston, Massachusetts  
Group B Streptococcus

**Ralph F. Wetmore, MD**

Professor of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania School of Medicine; Associate Surgeon, Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania  
Tonsils and Adenoids

**Randall C. Wetzel, MB, BS, MBA**

Professor of Pediatrics and Anesthesiology, Keck School of Medicine, University of Southern California; Chair, Anesthesiology Critical Care Medicine, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California  
Anesthesia and Perioperative Care

**Perrin C. White, MD**

Professor of Pediatrics, University of Texas Southwestern; Director, Pediatric Endocrinology, Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas  
Disorders of the Adrenal Glands

**Glenna B. Winnie, MD**

Associate Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine; Chief, Pulmonary Division, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania  
Emphysema and Overinflation;  $\alpha_1$ -Antitrypsin Deficiency and Emphysema; Pleurisy; Pneumothorax; Pneumomediastinum; Hydrothorax; Hemothorax; Chylothorax

**Charles R. Woods, MD**

Associate Professor of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; Brenner Children's Hospital, Winston-Salem, North Carolina  
*Neisseria meningitidis* (Meningococcus)

**Laura L. Worth, MD, PhD**

Assistant Professor of Pediatrics and Cancer Biology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas  
Molecular and Cellular Biology of Cancer

**Peter Wright, MD**

Professor of Pediatrics, Microbiology and Immunology, and Pathology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee  
Influenza Viruses; Parainfluenza Viruses

**David T. Wyatt, MD**

Professor of Pediatrics, Section of Endocrinology and Diabetes, Medical College of Wisconsin; Chief, Pediatric Endocrinology, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin  
Diabetes Mellitus in Children

**Robert Wyllie, MD**

Chair, Department of Pediatric Gastroenterology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio  
 Clinical Manifestations of Gastrointestinal Disease; Normal Development, Structure, and Function; Pyloric Stenosis and Congenital Anomalies of the Stomach; Intestinal Atresia, Stenosis, and Malrotation; Intestinal Duplications, Meckel Diverticulum, and Other Remnants of the Omphalomesenteric Duct; Motility Disorders and Hirschsprung Disease; Ileus, Adhesions, Intussusception, and Closed-Loop Obstructions; Foreign Bodies and Bezoars; Recurrent Abdominal Pain of Childhood

**Ram Yogev, MD**

Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Director, Section on Pediatrics, Adolescent and Maternal HIV Infection, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus)

**Nader Youssef, MD**

Fellow, Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

The Esophagus

**Anita K. M. Zaidi, MBBS, SM**

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology, Aga Khan University; Consultant, Pediatric Infectious Diseases, Aga Khan University Hospital, Karachi, Pakistan

Diagnostic Microbiology

**Lonnie K. Zelter, MD**

Professor of Pediatrics, Anesthesiology and Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Director, Pediatric Pain Program, Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, California

Pediatric Pain Management

**Barry Zuckerman, MD**

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

Impact of Violence on Children

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	36	604.2. Извращение вкуса.....	52
Список сокращений.....	38	<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris),</i>	
<b>ЧАСТЬ XXVI</b>		<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton)</i>	
<b>ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА.....</b>	<b>40</b>	604.3. Энурез.....	53
Глава 601. Клиническое обследование.....	40	<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris),</i>	
601.1. Клиническое интервью (анамнез).....	40	<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton)</i>	
<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris), Марк А. Форман</i>		604.4. Энкопрез.....	54
<i>(Marc A. Forman), Джордж Г. Даруна</i>		<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris),</i>	
<i>(Jorge H. Daruna)</i>		<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton)</i>	
601.2. Психосоциальные проблемы.....	46	604.5. Нарушения сна.....	56
<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton),</i>		<i>Джудит А. Оуэнс (Judith A. Owens)</i>	
<i>Марк А. Форман (Marc A. Forman)</i>		Глава 605. Патологические привычки.....	66
Глава 602. Психические нарушения		<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris),</i>	
при органическом поражении		<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton)</i>	
центральной нервной системы....	47	Глава 606. Тревожные расстройства.....	68
<i>Джордж Г. Даруна (Jorge H. Daruna),</i>		<i>Брайан Стаффорд (Brian Stafford),</i>	
<i>Марк А. Форман (Marc A. Forman),</i>		<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris),</i>	
<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris)</i>		<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton)</i>	
Глава 603. Психосоматические		Глава 607. Аффективные расстройства.....	73
заболевания.....	49	<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris),</i>	
<i>Александра Н. Казура (Alessandra N. Kazura),</i>		<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton),</i>	
<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris), Ричард Дальтон</i>		<i>Марк А. Форман (Marc A. Forman)</i>	
<i>(Richard Dalton)</i>		607.1. Большая депрессия.....	73
Глава 604. Вегетативные нарушения.....	52	607.2. Дистимическое расстройство.....	75
604.1. Руминация.....	52	607.3. Биполярное расстройство.....	76
<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris),</i>		Глава 608. Суицид и суицидальные	
<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton)</i>		попытки.....	77
		<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris),</i>	
		<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton)</i>	

Глава 609. Деструктивное расстройство поведения.....	81
<i>Нил В. Борис (Neil W. Boris), Ричард Дальтон (Richard Dalton)</i>	
Глава 610. Сексуальное поведение и его варианты.....	86
<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton)</i>	
610.1. Расстройство идентификации пола .....	88
610.2. Гомосексуальность .....	89
Глава 611. Расстройства развития и психозы в детском возрасте .....	92
<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton), Марк А. Форман (Marc A. Forman), Нил В. Борис (Neil W. Boris)</i>	
611.1. Аутизм .....	92
611.2. Синдром Аспергера.....	94
611.3. Дезинтегративное расстройство детского возраста .....	95
611.4. Синдром Ретта .....	95
611.5. Шизофрения в детском возрасте.....	95
Глава 612. Терапия психических расстройств у детей и подростков.....	96
<i>Ричард Дальтон (Richard Dalton)</i>	
612.1. Болезнь и смерть .....	96
612.2. Психофармакотерапия.....	98
612.3. Психотерапия.....	105
612.4. Госпитализация в психиатрический стационар .....	106
Глава 613. Нарушения психомоторного развития у детей школьного возраста.....	107
613.1. Паттерны развития и функционирования.....	107
<i>Дезмонд П. Келли (Desmond P. Kelly)</i>	
613.2. Синдром гиперактивности с дефицитом внимания .....	120
<i>Марк Д. Симмс (Mark D. Simms)</i>	
613.3. Специфическое расстройство чтения (дислексия) .....	127
<i>Г. Рейд Лайн (G. Reid Lyon), Салли Э. Шейвитуц (Sally E. Shaywitz), Беннет А. Шейвитуц (Bennet A. Shaywitz)</i>	

<b>ЧАСТЬ XXVII</b>	
<b>НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ.....</b>	<b>130</b>
Глава 614. Неврологическое обследование.....	130
<i>Роберт Г. А. Хаслам (Robert H. A. Haslam)</i>	
Глава 615. Врожденные пороки развития центральной нервной системы.....	150
<i>Майкл В. Джонстон (Michael V. Johnston), Стефен Кинсман (Stephen Kinsman)</i>	
615.1. Дефекты нервной трубки (дизрафизм).....	150
615.2. Spina bifida occulta .....	151
615.3. Менингоцеле .....	152
615.4. Миеломенингоцеле .....	152
615.5. Энцефалоцеле .....	155
615.6. Анэнцефалия .....	155
615.7. Нарушения нейрональной миграции ...	156
615.8. Агенезия мозолистого тела.....	159
615.9. Агенезия черепных нервов .....	159
615.10. Микроцефалия .....	160
615.11. Гидроцефалия .....	162
615.12. Краниостеноз .....	166
Глава 616. Эпилептические приступы у детей.....	168
<i>Майкл В. Джонстон (Michael V. Johnston)</i>	
616.1. Фебрильные судороги.....	170
616.2. Непровоцируемые приступы.....	171
616.3. Парциальные приступы.....	173
616.4. Генерализованные приступы .....	176
616.5. Механизм эпилептических приступов.....	181
616.6. Лечение эпилепсии .....	182
616.7. Неонатальные судороги.....	193
616.8. Эпилептический статус .....	197
Глава 617. Состояния, напоминающие эпилептические приступы.....	202
<i>Майкл В. Джонстон (Michael V. Johnston)</i>	
Глава 618. Головная боль.....	206
<i>Роберт Г. А. Хаслам (Robert H. A. Haslam)</i>	

618.1. Мигрень.....	207	Глава 624. Инфекции центральной нервной системы.....	257
618.2. Органическая головная боль .....	212	<i>Чарльз Дж. Пробер (Charles G. Prober)</i>	
618.3. Головная боль напряжения .....	212	624.1. Острый бактериальный менингит у детей старше одного месяца.....	258
Глава 619. Нейрокутантные синдромы .....	214	624.2. Вирусный менингоэнцефалит .....	270
<i>Роберт Г. А. Хаслам (Robert H. A. Haslam)</i>		624.3. Эозинофильный менингит .....	274
619.1. Нейрофиброматоз.....	214	Глава 625. Абсцесс мозга.....	276
619.2. Туберозный склероз.....	216	<i>Роберт Г. А. Хаслам (Robert H. A. Haslam)</i>	
619.3. Болезнь Стерджа–Вебера .....	218	Глава 626. Доброкачественная внутричерепная гипертензия.....	278
619.4. Болезнь Гиппеля–Линдау .....	219	<i>Роберт Г. А. Хаслам (Robert H. A. Haslam)</i>	
619.5. Синдром линейного невуса .....	220	Глава 627. Заболевания спинного мозга.....	279
619.6. РНАСЕ-синдром.....	220	<i>Роберт Г. А. Хаслам (Robert H. A. Haslam)</i>	
Глава 620. Двигательные расстройства.....	221	627.1. Опухоли спинного мозга.....	279
<i>Майкл В. Джонстон (Michael V. Johnston)</i>		627.2. Травма спинного мозга .....	281
620.1. Атаксии.....	221	627.3. Синдром фиксированного спинного мозга.....	282
620.2. Хорея, атетоз, тремор.....	223	627.4. Диастематомиелия .....	283
620.3. Дистония.....	226	627.5. Сирингомиелия .....	283
620.4. Тики.....	227	627.6. Поперечный миелит.....	284
Глава 621. Энцефалопатии .....	229	627.7. Артериовенозные мальформации .....	285
<i>Майкл В. Джонстон (Michael V. Johnston)</i>		<b>ЧАСТЬ XXVIII</b>	
621.1. Детский церебральный паралич .....	229	<b>НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ</b>	
621.2. Митохондриальные энцефалопатии.....	233	<b>ЗАБОЛЕВАНИЯ.....</b>	286
621.3. Другие энцефалопатии .....	237	<i>Харвей Б. Сарнат (Harvey B. Sarnat)</i>	
Глава 622. Дегенеративные заболевания нервной системы у детей.....	240	Глава 628. Методы обследования пациентов с нервно-мышечными заболеваниями .....	287
<i>Майкл В. Джонстон (Michael V. Johnston)</i>		Глава 629. Заболевания, связанные с нарушением развития мышц....	290
622.1. Сфинголипидоз .....	242	629.1. Миотубулярная миопатия.....	292
622.2. Нейрональный цероидлипофусциноз. 246		629.2. Врожденная диспропорция типов мышечных волокон .....	294
622.3. Адренолейкодистрофия.....	247	629.3. Немалиновая миопатия .....	295
622.4. Сиалидоз .....	247	629.4. Болезнь центрального стержня.....	297
622.5. Другие заболевания .....	248	629.5. Мальформации мозга и развитие мышц .....	297
Глава 623. Острое нарушение мозгового кровообращения.....	252	629.6. Амиоплазия.....	297
<i>Майкл В. Джонстон (Michael V. Johnston)</i>			
623.1. Артериальный тромбоз/эмболия.....	252		
623.2. Венозный тромбоз .....	254		
623.3. Внутричерепное кровоизлияние .....	255		
623.4. Дифференциальная диагностика инсультоподобных эпизодов .....	256		

629.7. Мышечная дисгенезия (синдром Протея).....	298	634.3. Болезнь Дежерина–Сотта (НМСН типа III).....	332
629.8. Доброкачественная врожденная гипотония.....	298	634.4. Синдром Русси–Леви.....	332
629.9. Артрогрипоз.....	298	634.5. Болезнь Рефсума.....	332
<b>Глава 630. Мышечные дистрофии.....</b>	<b>299</b>	634.6. Болезнь Фабри.....	332
630.1. Мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера.....	300	634.7. Гигантская аксональная невропатия....	333
630.2. Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса.....	306	634.8. Врожденная гипомиелинизирующая невропатия.....	333
630.3. Миотоническая мышечная дистрофия.....	307	634.9. Невропатия при врожденной ранимости периферических нервов.....	334
630.4. Конечностно-поясная мышечная дистрофия.....	311	634.10. Лейкодистрофии.....	334
630.5. Плече-лопаточно-лицевая миопатия...	312	<b>Глава 635. Токсические невропатии.....</b>	<b>334</b>
630.6. Врожденная мышечная дистрофия.....	313	<b>Глава 636. Вегетативные невропатии.....</b>	<b>335</b>
<b>Глава 631. Эндокринные миопатии.....</b>	<b>316</b>	636.1. Семейная вегетативная дисфункция...	335
<b>Глава 632. Метаболические миопатии.....</b>	<b>317</b>	636.2. Другие формы вегетативных невропатий.....	336
632.1. Периодический паралич (калийзависимый).....	317	<b>Глава 637. Синдром Гийена–Барре.....</b>	<b>337</b>
632.2. Злокачественная гипертермия.....	318	<b>Глава 638. Паралич Белла.....</b>	<b>340</b>
632.3. Гликогенозы.....	318	<b>ЧАСТЬ XXIX</b>	
632.4. Митохондриальные миопатии.....	320	<b>НЕФРОЛОГИЯ.....</b>	<b>342</b>
632.5. Миопатии с липидными накоплениями.....	321	<b>Раздел 1. Поражения почечных клубочков.....</b>	<b>342</b>
632.6. Миопатия, вызванная дефицитом витамина E.....	322	<i>Айра Д. Дэвис (Ira D. Davis), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)</i>	
<b>Глава 633. Нарушения нервно-мышечной передачи и болезни мотонейронов.....</b>	<b>322</b>	<b>Глава 639. Введение.....</b>	<b>342</b>
633.1. Миастения gravis.....	322	639.1. Анатомия клубочков.....	342
633.2. Спинальные мышечные атрофии.....	327	639.2. Клубочковая фильтрация.....	344
633.3. Другие болезни мотонейронов.....	329	639.3. Поражение клубочков.....	347
<b>Глава 634. Наследственные моторно- сенсорные невропатии.....</b>	<b>330</b>	<b>Раздел 2. Состояния, сопровождающиеся гематурией.....</b>	<b>349</b>
634.1. Перонеальная мышечная атрофия (болезнь Шарко–Мари–Тута, НМСН тип I).....	330	<i>Айра Д. Дэвис (Ira D. Davis), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)</i>	
634.2. Перонеальная мышечная атрофия (аксональный тип).....	332	<b>Глава 640. Клиническое обследование ребенка с гематурией.....</b>	<b>349</b>
		<b>Глава 641. Изолированное поражение клубочков с рецидивирующей макрогематурией.....</b>	<b>353</b>
		641.1. IgA-нефропатия (болезнь Берже).....	353
		641.2. Синдром Альпорта.....	355

641.3. Болезнь тонкой базальной мембраны клубочков.....	356	652.3. Аутосомно-доминантный поликистоз почек.....	373
<b>Глава 642. Инфекционный гломерулонефрит</b> .....	<b>357</b>	652.4. Травмы почек .....	374
642.1. Острый постстрептококковый гломерулонефрит .....	357	652.5. Опухоли почек.....	374
642.2. Другие хронические инфекции.....	359	<b>Глава 653. Гематурия вследствие поражения нижних мочевых путей</b> .....	<b>375</b>
<b>Глава 643. Мембранозная нефропатия (гломерулонефрит)</b> .....	<b>360</b>	653.1. Инфекционный цистит и уретрит .....	375
<b>Глава 644. Мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный) гломерулонефрит</b> .....	<b>361</b>	653.2. Геморрагический цистит .....	375
<b>Глава 645. Волчаночный гломерулонефрит</b> .....	<b>362</b>	653.3. Гематурия при тяжелой физической нагрузке .....	375
<b>Глава 646. Нефрит при геморрагическом васкулите (болезнь Шенлейна–Геноха)</b> .....	<b>364</b>	653.4. Синдром Мюнхгаузена .....	375
<b>Глава 647. Быстро прогрессирующий (некротический экстракапиллярный) гломерулонефрит</b> .....	<b>365</b>	<b>Раздел 3. Протеинурия</b> .....	<b>376</b>
<b>Глава 648. Болезнь Гудпасчера</b> .....	<b>366</b>	<i>Бет А. Vogt (Beth A. Vogt),</i> <i>Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)</i>	
<b>Глава 649. Гемолитико-уремический синдром</b> .....	<b>367</b>	<b>Глава 654. Протеинурия у детей.</b> Введение.....	376
<b>Глава 650. Гематурия вследствие поражения верхних мочевых путей</b> .....	<b>369</b>	<b>Глава 655. Преходящая протеинурия</b> .....	<b>377</b>
650.1. Аномалии сосудов .....	369	<b>Глава 656. Ортостатическая (постуральная) протеинурия</b> .....	<b>377</b>
650.2. Тромбоз почечных вен .....	369	<b>Глава 657. Постоянная протеинурия</b> .....	<b>377</b>
650.3. Идиопатическая гиперкальциурия .....	370	657.1. Клубочковая протеинурия .....	378
<b>Глава 651. Гематурия при болезнях крови</b> .....	<b>371</b>	657.2. Канальцевая протеинурия.....	378
651.1. Нефропатия при серповидноклеточной анемии.....	371	<b>Глава 658. Нефротический синдром</b> .....	<b>379</b>
651.2. Коагулопатии и тромбоцитопения .....	371	658.1. Идиопатический нефротический синдром .....	381
<b>Глава 652. Гематурия при анатомических аномалиях</b> .....	<b>372</b>	658.2. Вторичный нефротический синдром... 384	
652.1. Врожденные аномалии.....	372	658.3. Врожденный нефротический синдром .....	385
652.2. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек.....	372	<b>Раздел 4. Поражение почечных канальцев</b> .....	<b>386</b>
		<b>Глава 659. Функция канальцев</b> .....	<b>386</b>
		<i>Кэтрин Мак-Рэе Делл (Katherine MacRae Dell),</i> <i>Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)</i>	
		<b>Глава 660. Почечный канальцевый ацидоз</b> .....	<b>387</b>
		660.1. Проксимально-канальцевый ацидоз (II тип).....	388
		<i>Кэтрин Мак-Рэе Делл (Katherine MacRae Dell),</i> <i>Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)</i>	

- 660.2. Дистальноканальцевый ацидоз (I тип)..... 390  
*Кэтрин Мак-Рае Делл (Katherine MacRae Dell), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)*
- 660.3. Гиперкалиемический некроз почечных канальцев (IV тип)..... 391  
*Кэтрин Мак-Рае Делл (Katherine MacRae Dell), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)*
- 660.4. Рахит при почечном канальцевом ацидозе..... 393  
*Рассел У. Чесни (Russell W. Chesney)*
- Глава 661. Нефрогенный несахарный диабет..... 393  
*Кэтрин Мак-Рае Делл (Katherine MacRae Dell), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)*
- Глава 662. Синдромы Бартера, Гительмана и другие врожденные нарушения транспорта в почечных канальцах..... 395  
*Кэтрин Мак-Рае Делл (Katherine MacRae Dell), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)*
- 662.1. Синдром Бартера..... 395
- 662.2. Синдром Гительмана..... 396
- 662.3. Другие врожденные нарушения канальцевого транспорта..... 397
- Глава 663. Тубулоинтерстициальный нефрит..... 397  
*Кэтрин Мак-Рае Делл (Katherine MacRae Dell), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)*
- Раздел 5. Токсическая нефропатия — почечная недостаточность..... 401**
- Глава 664. Токсическая нефропатия..... 401  
*Бет А. Вогт (Beth A. Vogt), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)*
- Глава 665. Некроз коркового вещества почек..... 401  
*Бет А. Вогт (Beth A. Vogt), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)*
- Глава 666. Почечная недостаточность..... 403  
*Бет А. Вогт (Beth A. Vogt), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)*
- 666.1. Острая почечная недостаточность..... 403
- 666.2. Хроническая почечная недостаточность..... 410
- 666.3. Терминальная стадия поражения почек..... 415
- Глава 667. Трансплантация почки..... 416  
*Родриго Э. Урицар (Rodrigo E. Urizar)*
- ЧАСТЬ XXX**
- УРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ..... 429**  
*Джек С. Элдер (Jack S. Elder)*
- Глава 668. Врожденные аномалии и дисгенезия почек..... 429
- Глава 669. Инфекции мочевых путей..... 433
- Глава 670. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс..... 440
- Глава 671. Обструкция мочевых путей..... 448
- Глава 672. Пороки развития мочевого пузыря..... 463
- Глава 673. Нейрогенный мочевой пузырь..... 466
- Глава 674. Расстройства мочеиспускания..... 471
- Глава 675. Аномалии полового члена и мочеиспускательного канала..... 477
- Глава 676. Заболевания и анатомические аномалии содержимого мошонки..... 484
- Глава 677. Травма мочевых путей и половых органов..... 491
- Глава 678. Мочекаменная болезнь..... 493
- ЧАСТЬ XXXI**
- ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ..... 500**  
*Джозеф С. Санфилиппо (Joseph S. Sanfilippo)*
- Глава 679. Анамнез и физикальное обследование..... 500
- Глава 680. Вульвовагинит..... 502

Глава 681. Кровотечения .....	510
Глава 682. Заболевания молочных желез...	511
Глава 683. Гирсутизм и синдром поликистозных яичников .....	515
Глава 684. Новообразования .....	517
Глава 685. Пороки развития вульвы, влагалища и нарушение дифференцировки мюллеровых протоков .....	521
Глава 686. Гинекологические заболевания у спортсменок.....	527
Глава 687. Гинекологические заболевания у детей особых групп.....	527
Глава 688. Лучевые методы исследования в гинекологии .....	528

**ЧАСТЬ XXXII****БОЛЕЗНИ ГЛАЗ..... 530**

*Скотт Э. Олицки (Scott E. Olitsky),  
Леонард Б. Нельсон (Leonard B. Nelson)*

Глава 689. Рост и развитие.....	530
Глава 690. Осмотр глаза .....	531
Глава 691. Аномалии рефракции и аккомодации.....	535
Глава 692. Нарушения зрения .....	538
Глава 693. Аномалии зрачка и радужной оболочки.....	541
Глава 694. Нарушения подвижности глазного яблока и согласованности его движений .....	546
Глава 695. Аномалии век.....	555
Глава 696. Заболевания слезных органов...	558
Глава 697. Заболевания конъюнктивы.....	560

Глава 698. Аномалии роговицы.....	565
Глава 699. Аномалии хрусталика .....	569
Глава 700. Нарушения увеального тракта .....	582
Глава 701. Заболевания сетчатки и стекловидного тела.....	584
Глава 702. Аномалии зрительного нерва.....	595
Глава 703. Глаукома у детей.....	600
Глава 704. Аномалии орбиты.....	601
Глава 705. Повреждения глаза.....	603

**ЧАСТЬ XXXIII****БОЛЕЗНИ УША..... 607**

Глава 706. Клинические проявления .....	607
<i>Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)</i>	
Глава 707. Тугоухость.....	610
<i>Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)</i>	
Глава 708. Врожденные пороки .....	621
<i>Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)</i>	
Глава 709. Заболевания наружного уха.....	623
<i>Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)</i>	
Глава 710. Средний отит .....	626
<i>Джек Л. Парадайз (Jack L. Paradise)</i>	
Глава 711. Внутреннее ухо и заболевания костного лабиринта.....	644
<i>Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)</i>	
Глава 712. Травмы уха и височной кости....	645
<i>Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)</i>	
Глава 713. Опухоли уха и височной кости .....	647
<i>Джозеф Хаддад-мл. (Joseph Haddad Jr.)</i>	
<b>Предметный указатель.....</b>	<b>650</b>

# ПРЕДИСЛОВИЕ

## Дорогие друзья!

Перед вами одно из самых необычных медицинских изданий — «Педиатрия по Нельсону».

В чем его необычность? Это 17-е издание Руководства, которое выходит в свет более 60 лет. Каждое новое издание дополняется последними научными достижениями и установленными фактами. Это, скорее, компактная энциклопедия, чем просто Руководство. Каждый раздел содержит главы по анатомии и физиологии, как нормальной, так и патологической, лабораторным, функциональным и инструментальным методам обследования, лекарственным и немедикаментозным методам лечения.

Хотя Руководство называется «Педиатрия по Нельсону», оно включает в себя сведения практически для всех специалистов, работающих с детьми от рождения до 18 лет — детских оториноларингологов, офтальмологов, аллергологов-иммунологов, гастроэнтерологов, инфекционистов, кардиологов, ревматологов, эндокринологов, психоневрологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, урологов, гинекологов, гематологов, онкологов, ортопедов, стоматологов, пульмонологов, дерматологов и многих других.

Вы найдете здесь и труднодоступную информацию — по трансплантации органов и тканей, тропическим и паразитарным заболеваниям, редким наследственным болезням и порокам развития.

Подробно представлены также вопросы этики и деонтологии, гигиены детей и подростков (в том числе, оценки физического развития детей), социальной педиатрии (сведения о заболеваемости и смертности, проблемы лишения родительской опеки, жестокого обращения с детьми и еще множество проблем, возникающих у детей в современном обществе), организации медицинской помощи детям на разных этапах.

Конечно, Руководство отличается от отечественной литературы по педиатрии своей необычной структурой, терминологией, подходами к терапии и другим. Выявляются и несоответствия классификации болезней МКБ-10. При подготовке издания на русском языке предприняты попытки приблизить Руководство к существующим в нашей стране требованиям и стандартам. Для удобства использования издатели разделили руководство на 5 томов, поэтому изменилось и оглавление.

Редакция не сомневается, что при чтении и изучении Руководства у читателей возникнут замечания, и заранее выражает признательность за все указания, которые будут сделаны в ваших письмах или на нашем сайте.

Не пожалейте времени для прочтения или хотя бы знакомства с «Педиатрией по Нельсону». Врача «делают» не только базовое образование и практический опыт, но и расширение профессионального кру-

гозора. Другая, не совпадающая с вашей, точка зрения или теория не обязательно должна быть принята вами во внимание, но о ней надо хотя бы знать.

Дети больше всех заслуживают того, чтобы мы с вами сделали все, что в наших силах, для защиты их жизни и здоровья.

Желаю вам увлекательного чтения и профессиональных успехов!

*Председатель Исполкома Союза педиатров России,  
 главный специалист-эксперт педиатр  
 Министерства здравоохранения  
 и социального развития РФ,  
 вице-президент РАМН,  
 директор Научного центра здоровья детей РАМН,  
 вице-президент Европейской педиатрической ассоциации ЕРА|UNEPSA,  
 академик РАМН, профессор  
 А.А. Баранов*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- |       |   |       |  |
|-------|---|-------|--|
| LHON  | — наследственная невропатия зрительных нервов Лебера  | КОЕ   | — колониеобразующая единица                                    |
| MELAS | — митохондриальная энцефаломиопатия, энцефаломиопатия, лактат-ацидоз и инсультоподобные эпизоды | КТ    | — компьютерная томография                                      |
| MERRF | — миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами  | КТУ   | — кондуктивная тугоухость                                      |
| NARP  | — мутация в субъединице 6 митохондриальной АТФазы   | КФК   | — креатинфосфокиназа   |
| АД    | — артериальное давление   | ЛГ    | — лютеинизирующий гормон                                       |
| АКТГ  | — адренокортикотропный гормон   | ЛП    | — люмбальная пункция   |
| АЛД   | — адренолейкодистрофия  | МРТ   | — магнитно-резонансная томография                              |
| АЧТВ  | — активированное частичное тромбопластиновое время  | мтДНК | — митохондриальная ДНК   |
| БП    | — барабанная перепонка  | НМСН  | — наследственные моторно-сенсорные невропатии                  |
| ВВИГ  | — внутривенное введение иммуноглобулинов  | НСТУ  | — нейросенсорная тугоухость                                    |
| ВГД   | — внутриглазное давление  | НФ    | — нейрофиброматоз  |
| ВП    | — вызванный потенциал   | ОКР   | — обсессивно-компульсивное расстройство                        |
| ВПГ   | — вирус простого герпеса  | ОСО   | — острый средний отит  |
| ВЧД   | — внутричерепное давления   | ОФЭКТ | — однофотонная эмиссионная компьютерная томография             |
| ГОО   | — гнойный острый отит   | ПВ    | — протромбиновое время   |
| ГУС   | — гемолитико-уремический синдром  | ПВЛ   | — перивентрикулярная лейкомаляция                              |
| ДЦП   | — детский церебральный паралич  | ПГД   | — периодический гемодиализ                                     |
| ЖКТ   | — желудочно-кишечный тракт  | ППСТ  | — персистирующее гиперпластическое первичное стекловидное тело |
| ЗВП   | — зрительные вызванные потенциалы   | ПД    | — перитонеальный диализ  |
| ИЛ    | — интерлейкин   | ПТСР  | — посттравматическое стрессовое расстройство                   |
| ИМП   | — инфекций мочевых путей  | ПЦР   | — полимеразная цепная реакция                                  |
| ИСУ   | — истечение из среднего уха   | ПЭТ   | — позитронно-эмиссионная томография                            |
| ИФН   | — интерферон  | РН    | — ретинопатия недоношенных                                     |
|       |   | РС    | — рассеянный склероз   |
|       |   | СГДВ  | — синдром гиперактивности с дефицитом внимания                 |

СКА	— серповидноклеточная анемия	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
СКВ	— системная красная волчанка	ХПЗТ	— хроническая почечная заместительная терапия
СМА	— спинальные мышечные атрофии	ХПН	— хроническая почечная недостаточность
СМЖ	— спинномозговая жидкость	ЦВД	— центральное венозное давление
СОИ	— средний отит с истечением	ЦМВ	— цитомегаловирус
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников	ЦСЖ	— цереброспинальная жидкость
СрО	— средний отит	ЭЭГ	— электроэнцефалография
СЭВ	— семейная экссудативная витреоретинопатия	ядНК	— ядерная ДНК
УЗДГ	— ультразвуковая доплерография		

## Глава 601

### Клиническое обследование

#### 601.1. КЛИНИЧЕСКОЕ ИНТЕРВЬЮ (АНАМНЕЗ)

*Нил В. Борис (Neil W. Boris), Марк А. Форман (Marc A. Forman), Джордж Г. Даруна (Jorge H. Daruna)*

Клиническое интервью (беседа с пациентом) имеет большое значение для вовлечения пациента и его родственников в активную терапевтическую программу (см. т. 1, гл. 5 и 6). Врач общей практики должен заботиться не только о физическом, но и о психическом здоровье своих маленьких пациентов. Клиническое интервью служит прежде всего для сбора информации и выявления нарушений поведения. Практическая часть клинического интервью в большинстве детских клиник и учреждений общего профиля — это простой сбор медицинских сведений, которые имеют отношение к настоящему заболеванию, характеру и течению перенесенных болезней, наследственности в сочетании с общим предпедевтическим осмотром. Другие аспекты жизни пациента, в частности психосо-

циальные, часто остаются вне поля зрения врача. Однако наличие психосоциальных проблем оказывает значительное влияние на течение болезни, выполнение рекомендаций по ее лечению и даже служит основным поводом для посещения врача. Кроме того, коррекция поведенческих нарушений без понимания внутрисемейных взаимоотношений или эмоционального состояния ребенка подобно вождению автомобиля вслепую. Педиатр может использовать клиническое интервью для выяснения эмоционального статуса пациента, поиска вероятных причин психосоциальных нарушений в контексте семьи. Знание вех развития ребенка и критериев оценки внутрисемейных отношений необходимо для успешного проведения клинического интервью и эффективного анализа информации, полученной в процессе беседы (см. т. 1, гл. 6).

Понимание эмоционального статуса ребенка или способность вникать во внутренний мир семьи в равной степени зависит от специфических навыков врача и индивидуальной манеры его общения. Первая цель — найти общий язык с ребенком и его семьей. Педиатр, который следует модели взаимодействия согласно развитию ребенка, имеет больше шансов найти с ним общий язык. Краткий экскурс в историю становления навыков при развитии ребенка облегчает эту задачу. Однако есть несколько основных принципов ведения беседы при сборе анамнеза, которые полезно сразу принять во внимание.

Установление контакта между пациентом и врачом требует постоянного интереса; закрытая дверь и отсутствие интереса, напротив, не способствуют общению. Соблюдая тактичность, когда это необходимо, врач поощряет поток информации, особенно при обсуждении психосоциальных аспектов. Не всегда легко затрагивать частные интимные вопросы, но без ответов на них врач не может быть уверен, что пациент (или его семья) доверительно относится к врачу и готовы сообщить ему необходимые факты. Важно придерживаться адекватной продолжительности визита. Учитывая психосоциальное и физиологическое состояние ребенка, который впервые пришел к врачу, беседа не должна длиться более 30–40 мин — это время, необходимое для выяснения основных, наиболее значимых деталей.

Очень важно рационально использовать время в процессе беседы с пациентом. При каждом последующем визите врач имеет возможность дополнить сложившееся у него представление о пациенте, если вначале удалось добиться взаимного доверия. Педиатру необходимо быть открытым, его вопросы следует строить таким образом, чтобы на них нужно было отвечать развернутой фразой, а не коротким, односложным ответом. В процессе клинического интервью в центр внимания следует поставить собственно пациента, тогда собрать данные анамнеза значительно легче, к тому же пациент остается довольным вниманием врача. На практике при четко сформулированных вопросах во время беседы и живом интересе к пациенту клиническое интервью может занимать не больше времени, чем обычный осмотр. Построение диалога таким образом, чтобы он был нацелен на обсуждение проблем пациента и членов его семьи, в дальнейшем позволяет избежать диагностических ошибок. Кроме того, клиническое интервью можно разбить на несколько частей, например: часть вопросов можно задать родителям в начале осмотра, часть — в процессе физикального осмотра ребенка и часть — по его окончании. Каждый пациент, приходя к врачу, боится не быть услышанным, поэтому стремление врача поставить проблемы пациента в центр внимания успешно решает эту проблему.

Большую долю информации можно получить, сосредоточившись на невербальных каналах. Как врач, который пальпирует, но не применяет аускультацию при физикальном осмотре, может пропустить важную информацию, так и врач, который

не обращает внимание на выражение лица и жестикуляцию, может не заметить существенных фактов, касающихся психического статуса пациента. Например, подросток с опущенным взглядом печальных глаз, безусловно, находится в состоянии дискомфорта. Если врач этого не замечает и аккуратно не поинтересуется причинами такого состояния, лечение может оказаться неэффективным. Кроме того, если внутренние потребности пациента не удовлетворены, он может обращаться за помощью к другим врачам. Эффективность клинического интервью значительно повышается при разумном анализе невербальной информации.

Часто внутрисемейные проблемы (например, когда родители не могут найти общий язык со своим ребенком) словесно не обсуждаются с врачом, но о них можно узнать из невербальных источников. Как правило, в процессе беседы такая невербальная информация предоставляется, но врач должен правильно расценить ее. Нужно помнить, что информацию не всегда можно выразить словами, поэтому врачу также следует использовать невербальные приемы во время беседы с пациентом. Например, такие банальные приемы, как внимательный взгляд и спокойный тон голоса во время объяснения терапевтических рекомендаций, увеличивают степень понимания пациентом и его родителями излагаемых фактов. Четко написанные инструкции в сочетании с подробным объяснением, почему их необходимо выполнять, еще более улучшают качество терапии. Иногда, при необходимости, может быть полезным позвонить родителям по телефону и еще раз напомнить о каких-либо важных терапевтических рекомендациях.

При работе с детьми наладить контакт помогает знание уровня психоречевого развития ребенка. Метод общения, который адекватен для ребенка, находящегося на определенном уровне развития, совершенно неприменим к ребенку другого уровня развития. Ниже приведены некоторые советы по ведению разговора с детьми разных возрастных категорий.

**Дети грудного и младшего дошкольного возраста.** Дети этого возраста уже могут запоминать происходящие с ними события, но облечь их в словесную форму еще не умеют. Это значит, что посещение клиники детьми до 3 лет создает «положительный банк памяти» у каждого ребенка, который в последующем может стать хорошим фундаментом для доверительных и благоприятных отноше-

ний его со своими родственниками. Практический врач, активно стремящийся к главному контакту с ребенком и играющий с ним, пусть недолго, создаст позитивное отношение к осмотру врача. Кроме того, внимание к ребенку всегда приятно его родителям.

Первый момент общения с дошкольником часто облегчается, если начать беседу шепотом, чтобы ребенок почувствовал себя более уютно и несколько заинтригованно; часто дети отвечают также шепотом. Если ребенок уже достаточно большой, например в возрасте 4–5 лет, для врача очень важно найти с ним общий язык таким образом, чтобы научиться обсуждать с ребенком на его языке симптомы, диагнозы и лечение его заболеваний. Очень полезно использовать при объяснении рисунки для иллюстрации медицинских проблем.

Воспитание младенца представляет проблему для большинства родителей. Посещение семьи еще до рождения ребенка позволяет определить отношения внутри семьи и наличие стрессов. Нужно объяснять молодым родителям наиболее частые проблемы и пути для их решения, рассказать, когда и как нужно обращаться за помощью к врачу, и описывать типичные случаи. Полезно рекомендовать родителям Интернет-сайты или специальную литературу. Очень важно выявить депрессию у матери маленького ребенка. Дети матерей с депрессией испытывают дискомфорт уже внутриутробно, что физиологически подтверждается данными ЭЭГ в первые недели жизни по сравнению с контрольной группой. Кроме того, неадекватное материнское поведение со своими детьми коррелирует со степенью депрессии и возможным риском депривации. Во время первого визита к новорожденному ребенку следует задать один-два вопроса о настроении и самочувствии матери («некоторые родители считают, что сразу после родов очень тяжело ухаживать за ребенком, что вы об этом думаете?», «не было ли у вас периода пониженного настроения после рождения ребенка?»). Часто снижение настроения очевидно уже при невербальном общении. Если у одного из родителей врач обнаруживает выраженные признаки депрессии или только начинающиеся ее проявления, необходимо провести психологическое тестирование в медицинском учреждении (с помощью таких тестов, как опросник депрессии Бека (Beck)), которое помогает в ранней диагностике и лечении депрессии у родителей. Большинство родителей осознают свои проблемы и готовы

отвечать на вопросы теста. При своевременном распознавании депрессии у матери значительно снижается риск поведенческих нарушений у детей.

**Ребенок школьного возраста.** Когда дети достигают школьного возраста, для успешного ведения разговора врач должен поинтересоваться их увлечениями. Обнаружение специфических интересов или высказываний у пациента позволяет выявить нарушения поведения и наметить пути их преодоления. Основная проблема у школьников связана с отношениями внутри семьи. Возрастает число страхов, которые необходимо выявить во время клинического интервью. Само посещение врача, особенно в сочетании с имеющимися трудностями чтения, внимания, аномальным поведением, тревожностью и другими подобными симптомами, очень болезненно переносится ребенком и его семьей. Врач должен поинтересоваться, с кем ребенок находится дома и как он проводит свое свободное время. Ребенок, у которого нет лучшего друга (подруги) или который протестует против заботы родителей, нуждается в совете врача. Это тем более верно, если ребенок плохо учится в школе или родители описывают проблемы, связанные с поведением. В таком случае кроме родителей необходимо встретиться с учителем ребенка для выявления поведенческих проблем и специфических нарушений при тестировании (например, с помощью опросника поведения детей). Однако следует помнить, что результаты психологического тестирования не являются основанием для выставления психиатрического диагноза.

Родители ребенка школьного возраста сами могут находиться в состоянии стресса. Педиатр должен интересоваться жизнью родителей, причем задавать такие вопросы о социальном поведении их ребенка, которые требуют развернутого ответа и позволяют обсудить стрессовые факторы. Особенно важно на каждом этапе развития выявлять семейные ссоры и факты рукоприкладства (жестокое обращение с ребенком в семье) (см. т. 1, гл. 5 и 21). Родители нередко испытывают смущение и стыд по поводу жестокого обращения с ребенком, поэтому выявить этот факт врач часто может только с помощью настойчивых вопросов. У ребенка школьного возраста напряженные отношения между родителями и жестокое обращение с ним вызывают смущение и страх; нехарактерно, чтобы ребенок стал обсуждать эти вопросы добровольно. Между тем именно эти проблемы вызывают боль-

шое число заболеваний и иногда даже приводят к летальному исходу. Некоторые врачи общей практики стесняются спрашивать своих пациентов и их родителей о внутрисемейных ссорах, однако о них никогда не следует забывать. Например, можно сформулировать свой вопрос следующим образом: во время разговора с родителями я всегда интересуюсь, каких наказаний они придерживаются, — такой оборот предполагает, что для педиатра важно знать о ссорах и фактах рукоприкладства (жестокости обращения) внутри семьи. Следующий вопрос может звучать так: вы знаете, что непослушных детей родители наказывают, в том числе физическими методами? есть ли такие проблемы в вашей семье? Избегая давления на родителей, нужно аккуратно собрать сведения относительно того, кто является жертвой и кто применяет физические наказания. Однако родители иногда легче рассказывают о том, что не касается собственно ребенка, поэтому врач должен придерживаться четкой линии беседы. К сожалению, не существует статистических данных о том, какими внешними признаками отличаются семьи, где существует насилие. Это явление чаще встречается у родителей-одиночек, однако этому подвержены представители всех социальных слоев. Если педиатр узнает о том, что в семье применяются физические методы наказания, он должен выяснить, какие ситуации приводят к этому и каким образом можно их избежать. О фактах физического насилия врач обязан сообщать в органы социальной защиты, где оказывается необходимая помощь. Врач должен как минимум сообщить жертве насилия телефон доверия и назначить повторный визит через 2 нед. Если при психологическом тестировании у родителей обнаруживаются нарушения, очень вероятны проблемы внутри семьи. Поведенческие нарушения у одного из родителей негативно влияют на ребенка и способствуют развитию у него нарушений поведения. Особенно важно выявлять агрессию, пристрастие к наркотикам и алкоголю или смену внутрисемейных ролей (например, когда ребенок ухаживает за взрослым, а не наоборот).

**Подростки.** Каждый подросток борется за независимость от родителей и воспитателей (см. т. 1, гл. 14; т. 1, ч. VII). При беседе с подростком врач может заподозрить и уточнить с помощью вопросов проблемы, которые связаны с этой борьбой. Родителям предлагается покинуть кабинет, после чего у ребенка выясняются подробности его жиз-

ни, которые он не может при них рассказать. При беседе с подростками важно соблюдать конфиденциальность. Объем обращений подростков к врачу очень велик, тем не менее врачи забывают, что с подростком необходимо разговаривать наедине. Если пациент не против, то физикальный осмотр подростка также рекомендуется проводить без родителей.

Подростковый возраст традиционно считают периодом «шторма и стресса», однако совершенно очевидно, что у некоторых подростков «шторм» и стрессы бывают гораздо сильнее, чем у всех остальных. С другой стороны, нарушения поведения нередко встречаются среди подростков, поэтому этот возраст относится к факторам риска для их возникновения. Весьма распространенное явление — эксперименты с алкоголем, табаком, наркотиками и сексом. В этом возрасте также часто дебютируют некоторые тяжелые психические заболевания прогрессирующего характера. Эндогенная депрессия, биполярное расстройство, паническое расстройство, шизофрения — вот лишь несколько хронических состояний, своевременная диагностика и лечение которых в подростковом возрасте приводят к значительному улучшению клинической картины в будущем. Наконец, именно в подростковом возрасте завершается формирование сексуальной ориентации, и этот процесс, особенно у юношей, которые самоидентифицируются как гомосексуалисты, служит мощным стрессовым фактором, повышающим риск социальных нарушений и суицидальных попыток.

Каждый визит подростка требует сбора социального анамнеза, в частности следует выяснить, употребляет ли он табак, алкоголь, наркотики, вступает ли в половые отношения. Необходимо оценивать выявляемые симптомы с точки зрения психиатра, поскольку они могут быть отражением психического заболевания. Короткие четкие вопросы должны касаться факторов риска при нарушениях поведения, наличия социальных проблем, характера сексуальной ориентации, психологического профиля. Следует также обсудить суицидальные мысли. В целом большая часть времени должна уделяться приватной беседе с подростком, нежели собственно врачебному осмотру.

Беседу следует проводить, задавая вопросы, требующие развернутого ответа, начав с социальных проблем и закончив мыслями о самоубийстве. Вся беседа может занять около 15 мин. Постоян-

ный глазной контакт, уверенная спокойная манера разговора («я хочу задать тебе вопросы, которые задаю всем подросткам») улучшают доверие пациента. Даже если врач задает неприятные вопросы, например о самоубийстве, то отвечая на них, подросток понимает, что он отвечает на этот вопрос, как и многие другие. Важно создать атмосферу, которая расположила бы подростка к ответам на личные вопросы, особенно это касается тем о наркотиках и сексе.

Родители испытывают значительные трудности, связанные с воспитанием подростков. Открытое общение между подростком и его родителями позитивно влияет на ребенка. Однако родители чувствуют отстраненность своего ребенка, которая увеличивается по мере его взросления. Здесь врачу отводится роль «жилетки», в которую родители могут поплакать, жалуясь на ребенка, и получить рекомендации, как лучше построить отношения с ним (например, можно посоветовать поговорить по душам наедине). Очень важно выявлять семейные проблемы и проводить с родителями разъяснительную работу как самостоятельно, так и отсылая их к средствам Интернета или печатным публикациям, которые оказывают помощь врачу. Как правило, родители следуют наставлениям врача и изучают литературу о проблемах подростков.

### Другие методы обследования

**Отчеты учебных учреждений и агентств.** Для психологической оценки важно учитывать школьную успеваемость и отношения с другими учениками и учителями. Сведения о том, как ребенок ведет себя в школе, можно получить у родителей или по официальному запросу в школу (с письменного разрешения родителей или официального опекуна). В случае усыновленного ребенка важное значение может иметь информация, полученная из агентства по усыновлению. Такие агентства могут предоставить обширный материал, касающийся прошлого ребенка (до усыновления), в том числе и результаты проводимых психологических исследований.

**Психологическое тестирование.** Для определения уровня развития, нарушений поведения, семейных конфликтов, состояния отношений родитель-ребенок в детской психологии существует большое количество тестов. В частности, особой популярностью пользуются адаптивная шкала

поведения Вайнленд, опросник поведения детей, социально-эмоциональный опросник для детей младшего возраста, опросник депрессий детей, родительская шкала стресса. Своевременное проведение этих исследований способствует раннему выявлению нарушений, по поводу которых необходима консультация психиатра или других смежных специалистов. Несмотря на то что результаты тестирования не указывают на определенный диагноз, они улучшают диагностику, очерчивая симптомы и возможные пути их преодоления.

Индивидуальное психологическое тестирование проводится психологом. Определение степени сенсомоторного развития, речевого развития и школьных навыков может потребовать дополнительную помощь реабилитологов, логопедов, дефектологов, консультантов по составлению индивидуального учебного плана. Большинство тестов, которые применяются у детей, можно разделить на четыре группы: 1) тесты на уровень интеллектуального развития, 2) тесты на усвоение школьных навыков и способность к обучению, 3) тесты на специфические сенсорные, моторные или когнитивные навыки, 4) тесты на поведение и личностные характеристики. Для оценки общего состояния когнитивных навыков (с учетом возраста) широко распространены такие тесты, как шкала развития младенцев Бейли (Beyley) (для детей от рождения до 42 мес.), шкала интеллекта Стенфорда-Бине (Stanford-Binet) 4-го издания (от 2 лет), шкала определения детских способностей Маккарти (McCarthy) (2,5–8,5 года), опросник Кауфмана (Kaufman) для оценки интеллектуальных способностей детей (2,5–12,5 года), шкала интеллекта Векслера (Wechsler) для дошкольников (3–7 лет), шкала интеллекта Векслера для детей 3-е издание (6–16 лет), шкала интеллекта Векслера для взрослых 3-е издание (от 16 лет).

Тесты на школьную успеваемость и способность к обучению, направленные на определение знаний в специфических областях знаний и навыков (например, арифметика, чтение и т. д.), обычно проводятся при формальном обучении в школе. К некоторым наиболее распространенным тестам из этой категории относятся индивидуальный тест способностей Пибоди (Peabody), многопрофильный тест способностей 3-е издание, психообразовательный опросник Вудкока-Джонсона (Woodcock-Johnson).

Ряд тестов предназначен для определения более узких способностей ребенка, например восприятия

слуховых раздражителей (ритмический тест Сишо (Seashore)), речевого развития (например, бостонский словарь), вербальной памяти (калифорнийский тест способностей к вербальному обучению), абстрактное мышление (тест детских категорий, висконсинский тест карточек на классификацию), способностей к конструктивному мышлению и невербальной памяти (сложные фигуры Рея (Rey)), двигательного программирования (пальчиковый тест), направленного внимания (длительный тест на внимание).

Оценка поведения и личностных особенностей часто проводится с помощью опроса родителей или учителей, например опросник поведения детей помогает выявить у них особенности и проблемы поведения (гиперактивность, агрессивность). У детей старшего возраста и подростков возможно собственное описание ребенком своих мыслей и переживаний с помощью опросника для подростков, шкалы Пирса–Харриса (Piers–Harris), детской депрессивной шкалы Рейнольдса (Reynolds). Эти тесты очень информативны, однако они не могут заменить клинического интервью и сбора данных анамнеза. Проективные тесты, которые определяют ассоциативный ряд ребенка (например, тест Роршарха (Rorschach)), или составление рассказа по картинкам и рисунком специфических ситуаций (детский тест восприятия, тематическое восприятие) полезно использовать в тех ситуациях, когда необходимо выявить скрытые нарушения при раздражении ребенка или его отказе от обследования.

Нейропсихологическое тестирование является синонимом более детального обследования с помощью различных комбинаций тестов из всех категорий, перечисленных ранее. Однако следует заметить, что такое тщательное обследование не всегда целесообразно. Тестирование должно преследовать конкретную цель, которую определяет беседа с ребенком и родителями. При выборе тестов важно учитывать их значимость и ценность для освещения тех вопросов, которые ставит перед собой врач. Тесты должны иметь нормативы и быть апробированы на большой выборке общей популяции. В целом психолог и другие специалисты в педиатрической практике играют вспомогательную роль.

Психологические тесты не позволяют отличить так называемые органические и функциональные нарушения поведения. Поведение имеет биологи-

ческую основу, поскольку оно биологически детерминировано. Если возникают вопросы о биологической основе выявляемых нарушений поведения, применяются другие методы исследований, такие как нейровизуализация, эндокринологические или иммунологические исследования, хромосомно-генетический анализ.

**Консультация психиатра.** Консультация психиатра может стать одной из важных составляющих обследования ребенка с целью оценки имеющихся симптомов (в том числе соматических) и исключения нарушений внутрисемейных отношений и стрессовых ситуаций в семье. Врачи должны информировать своих пациентов и их родителей о том, что в данной ситуации необходима консультация психиатра. Согласие ребенка на обследование легче получить, если ему объясняют причины, которые побуждают обратиться к психиатру, и сформулируют предполагаемые результаты этой консультации. Полезную информацию при обследовании психиатром получает не только врач, но и родители ребенка. Стандартизированные вопросы психиатрического обследования опубликованы Американской академией детской и подростковой психиатрии, свободный доступ к ним и описанию психических симптомов родители могут получить в Интернете, а также по контактными телефонам. Необходимость в консультации психиатра возникает в том случае, если врач или родители желают уточнить характер имеющейся патологии для лучшего ее понимания и поиска путей коррекции как врачом, так и семьей пациента.

**Сопоставление данных.** Врач может избежать ранних диагностических ошибок, если родители ясно и четко формулируют свои мысли с самого начала беседы. Новая и важная информация поступает к врачу постоянно в процессе беседы с родителями, и пациенты иногда начинают чувствовать больше доверия к врачу, если он задает грамотные вопросы. Кроме того, значимость данных анамнеза зависит от контекста социального уровня семьи (см. т. 1, гл. 3). Важно, чтобы врачи не примеряли свою собственную систему ценностей ко всем семьям своих пациентов и не считали, что они являются образцом для подражания. Важные индикаторы неблагополучия — признаки раздражительности, тревожности, неуверенности или депрессии в семье.

Следует определить основные проблемы. Например, родители в первую очередь предъявляют

жалобы на ночной энурез у ребенка в течение нескольких лет. Почему они только сейчас решили обратиться за помощью? Важно выяснить, что послужило поводом для обращения, вероятно, они увидели какие-то новые нарушения у своего ребенка? Кстати, это можно понять по тому, насколько критично относятся родители к ребенку. Полностью собрав все представленные сведения, в некоторых случаях врач обнаруживает, что то, что родители считают проблемой, в действительности является вариантом нормы. В таком случае необходимо определить, какие личностные, семейные, социальные требования предъявляют родители к своему ребенку. Следует развеять их опасения, разъяснив точку зрения врача.

**Направление на консультацию.** Если ребенок не осознает своих проблем, возможна беседа с учителями и родителями. Если это уже было сделано и ситуации, дезадаптирующие ребенка, сохраняются, то ребенка и его родителей следует проконсультировать у психиатра или в психиатрической клинике. Важно, чтобы педиатры своевременно направляли таких детей к психиатру. Подобные консультации необходимы как семье пациента, так и самому врачу для специальной экспертизы, включающей психические заболевания, для понимания дальнейших действий с целью восстановления здоровья ребенка.

## Литература

- Carlat D. J.* The psychiatric review of symptoms: A screening tool for family physicians. *Am Fam Physician* 1998; 58: 1617.
- Cole S. A.* Reducing malpractice risk through more effective communication. *Am J Managed Care* 1997; 3: 649.
- McLennan J. D., Kotelchuck M.* Parental prevention practices for young children in the context of maternal depression. *Pediatrics* 2000; 105: 1090.
- Proimos J.* Confidentiality issues in the adolescent population. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 325.
- Purcell J. S., Hergenroeder A. C., Kozinetz C. et al.* Interviewing techniques with adolescents in primary care. *J Adolesc Health* 1997; 20: 300.
- Rowland-Morin P. A., Carroll J. G.* Verbal communication skills and patient satisfaction. A study of doctor-patient interviews. *Evaluation and the Health Professions* 1990; 13: 168.
- Smith R. C., Marshall-Dorsey A. A., Osborn G. G. et al.* Evidence-based guidelines for teaching patient-centered interviewing. *Patient Education and Counseling* 2000; 39: 27.

*Stein M. T., Coleman W. L., Epstein R. M.* «We've tried everything and nothing works»: Family-centered pediatrics and clinical problem-solving. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: S55.

## 601.2. ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

*Ричард Дальтон (Richard Dalton),  
Марк А. Форман (Marc A. Forman)*

Психосоциальные нарушения у ребенка могут проявляться как нарушения настроения (например, депрессия или тревога), соматического здоровья (психосоматические заболевания), поведения (кондуктивное расстройство, пассивно-агрессивное поведение) или снижения школьной успеваемости (трудности обучения). При этом могут страдать как одна из перечисленных областей, так и все в целом. Психосоциальные проблемы могут быть связаны с такими физическими и эмоциональными причинами, как патология родов, травмы, педагогическая запущенность, конфликты между родителями, жестокое обращение с ребенком, чрезмерная избалованность ребенка, хронические заболевания и т. д. Как правило, все эти причины проявляются неспецифическими симптомами или нарушениями; психосоциальные нарушения у ребенка носят в большей степени мультифакторный характер, их выраженность зависит от многих причин, в том числе от темперамента, уровня развития, времени возникновения и продолжительности стрессового воздействия, предшествующих заболеваний, адаптивных возможностей данной семьи. Хронический стресс или последовательность острых стрессовых факторов сложнее пережить ребенку и его семье, чем единственный эпизод. На травматические факторы дети могут реагировать немедленно, или патологические симптомы возникают спустя некоторое время под действием дезадаптирующих факторов.

Заранее проведенная подготовка к стрессу значительно облегчает переживания ребенка и его семьи. Родители обязаны готовить своих детей к возможным опасным событиям, которые могут случиться с ними в жизни, например хирургической операции, расставанию или разводу родителей. Родители должны разрешать детям выражать свои отрицательные эмоции, такие как страх, опа-

сение, гнев, а не требовать соответствия стандарту «хорошей девочки» или «храброго мальчика».

Маленькие дети имеют тенденцию реагировать на стрессовые ситуации нарушением физиологических функций, например расстройством аппетита и сна, генерализованным характером страха и раздражительности в виде вспышек ярости (истерик) или уходом в себя. Дети школьного возраста выражают свои проблемы через нарушение межличностных контактов с друзьями и другими членами семьи, возможно также снижение успеваемости в школе, развитие специфических психических симптомов, регресс до более ранней, более «детской» модели функционирования.

Родители часто беспокоятся о том, является ли определенное поведение их ребенка вариантом нормы или оно требует терапевтического вмешательства. Существуют такие виды поведения, которые расцениваются родителями как патологические, но в действительности это вариант нормы на определенном этапе развития. Например, вспышки ярости могут быть нормальным выражением негативизма у ребенка до 3 лет; с другой стороны, у 6-летнего ребенка они указывают на психосоциальные нарушения. Считается ли данный стереотип поведения нормальным или свидетельствует о заболевании, зависит от возраста ребенка, частоты, интенсивности таких проявлений и, особенно, от степени функциональных нарушений. Решение родителей обратиться за помощью к специалисту зависит от особенностей поведения ребенка, вызвавших их причин, мнения родителей, учителей и других лиц, а также от опыта подобных ситуаций в прошлом.

## Литература

- Achenbach T. M., Edelbrock C. S.* Manual for Child Behavior Checklist and Revised Child Behavior Profile. — Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry, 1993.
- Carlat D. J.* The psychiatric review of symptoms: A screening tool for family physicians. *Am Fam Physician* 1998; 58: 1617.
- Impara J. C., Murphy L. J.* (eds.) *Buros Desk References: Psychological Assessment in the Schools.* — Lincoln, NE: Buros Institute, 1994.
- Kestenbaum C. J.* The clinical interview of the child. In: *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry* / J. M. Wiener (ed.). — Washington, DC: American Psychiatric Press, 1991.

*King R. A.* Work Group on Quality Issues. Practice parameters for the psychiatric assessment of children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (Suppl.): 4S.

*Purcell J. S., Hergenroeder A. C., Kozinetz C.* et al. Interviewing techniques with adolescents in primary care. *J Adolesc Health* 1997; 20: 300–5.

*Reynolds C. R., Kamphaus R. W.* (eds.) *Handbook of Psychological and Educational Assessment of Children* Vol. I. Intelligence and Achievement. Vol. II. Personality, Behavior, and Context. — New York: Guilford Press, 1990.

*Rich J.* *Interviewing Children and Adolescents.* — London, Macmillan, 1968.

*Stein M. T., Coleman W. L., Epstein R. M.* «We've tried everything and nothing works» Family-centered pediatrics and clinical problem-solving *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: S55–60.

Task Force on DSM-IV. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. DSM-IV. — Washington, DC: American Psychiatric Association, 1991.

*Thomas J. M., Benham A. L., Gean M.* et al. Practice parameters for the psychiatric assessment of infants and toddlers (0–36 mo). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (Suppl.): 21S.

## Глава 602

### Психические нарушения при органическом поражении центральной нервной системы

Джордж Г. Даруна (*Jorge H. Daruna*),  
Марк А. Форман (*Marc A. Forman*),  
Нил В. Борис (*Neil W. Boris*)

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) в результате физической травмы, отравления токсическими веществами или инфекции может быть причиной психических нарушений.

**Эпидемиология.** *Черепно-мозговая травма* у детей встречается достаточно часто. Грудные дети и младшие дошкольники могут стать жертвами жестокого обращения (см. т. 1, гл. 22). Дети любого возраста получают травму в результате падений или автокатастроф (см. т. 2, гл. 115). Дети более старшего возраста и подростки травмируют голову на спортивных занятиях (см. т. 1, гл. 87). Изме-

нения поведения зависят от тяжести поражения. В некоторых случаях тяжесть состояния трудно оценить, но потеря сознания длительностью 20–30 мин часто коррелирует с развитием тяжелых осложнений в дальнейшем.

Поражение ЦНС в раннем возрасте в целом характеризуется более благоприятным прогнозом, чем в старшем, поскольку нейрональная пластичность более развита у детей младшего возраста. В то же время повреждение незрелого мозга более глобально, но дефицит может проявиться не сразу и манифестировать постепенно, по мере развития ребенка. Поражение мозга до 3-летнего возраста в дальнейшем может привести к развитию судорог, и независимо от этого увеличивается риск поведенческих нарушений. Повреждение мозга в раннем возрасте может быть связано с хронической интоксикацией такими веществами, как свинец, которая приводит к тяжелой инвалидизации (см. т. 1, гл. 66).

Частота поведенческих нарушений после повреждения мозга вариабельна, однако риск психических нарушений повышен во всех случаях. В случае тяжелого поражения мозга психические заболевания развиваются у 54–76 % пациентов, однако тяжесть и характер течения посттравматических расстройств отличаются значительной вариабельностью.

**Клинические проявления.** Наиболее часто нарушения поведения проявляются в виде синдрома гиперактивности с дефицитом внимания (СГДВ) или принимают форму депрессивного расстройства. Психозы редко развиваются у детей в результате поражения мозга. Характерны нарушения в двигательной сфере. Как правило, страдают когнитивные функции, особенно внимание и память; возможно также нарушение регуляции эмоций и социального поведения. Больной ребенок выглядит довольным и не замечает своего дефекта. Некоторые нарушения незаметны до старшего детского или подросткового возраста, когда появляется необходимость в улучшении качества пластичности и скорости когнитивных процессов. Риск значительных поведенческих нарушений увеличивается в группе детей, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму, имеющих поведенческие нарушения до травмы, в сочетании с психическими нарушениями у членов их семей. Тяжелая черепно-мозговая травма также предрасполагает к психическому расстройству или его дальнейшему прогрессированию при имеющейся генетической или психологической

предрасположенности. Даже в том случае, если повреждение мозга было нетяжелым, трудности при обучении испытывают 25–50 % детей.

*Инсульт головного мозга* может происходить еще до рождения, но его осложнения сохраняются в течение длительного периода. Недоношенность нарушает нормальное развитие нервной системы. Глубоко недоношенные дети имеют высокий риск тяжелой психической патологии, когнитивного дефицита, нарушения способности к обучению, расстройства поведения, в частности СГДВ и тревожных расстройств. Другая большая группа пренатальной патологии включает *хроническую интоксикацию* плода такими токсинами, как табак, алкоголь, и различными медикаментозными препаратами, а также наркотиками. Пренатальная интоксикация этими веществами сочетается с нарушением роста, развития высших психических функций, регуляции поведения. Исследования не подтвердили, что употребление матерями во время беременности кокаина или крэка чаще служит причиной задержки развития, чем психосоциальные проблемы и употребление «легальных» наркотиков (табак и алкоголь); тем не менее некоторые авторы указывают, что дети, рожденные от матерей, употреблявших кокаин, имеют грубую задержку психоречевого развития к 2 годам.

*Внутриутробные инфекции* также вызывают нарушения психического развития. В некоторых случаях аномалии поведения клинически не проявляются до подросткового возраста. Например, очевидно, что некоторые случаи шизофрении являются результатом вирусной инфекции у матери во время беременности. Постнатальные инфекции ЦНС, такие как энцефалиты, также вызывают повреждение мозга и развитие в дальнейшем поведенческих осложнений того же спектра, как и при нарушениях, наблюдающихся после физической травмы головного мозга или интоксикации. Поведенческие нарушения характерны также для инфекций, которые запускают аутоиммунную реакцию организма, например  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А вызывает повреждение мозга путем выработки антител к микробу и перекрестного повреждения нервной ткани. В частности, известны случаи обсессивно-компульсивного расстройства и синдрома Туретта как проявления аутоиммунного процесса (см. гл. 605).

**Лечение.** Очень важный фактор при лечении ребенка с поражением головного мозга — способ-

ность его семьи к сотрудничеству и адаптации. Необходимо проведение неоднократных профессиональных экспертиз, применение специальных образовательных программ и использование других имеющихся возможностей для социализации ребенка. Недоношенные дети нуждаются в тщательном наблюдении, поскольку минимальные нарушения в раннем возрасте могут свидетельствовать о развитии тяжелых заболеваний, полная клиническая картина которых разворачивается значительно позже. Такие дети должны систематически наблюдаться врачом по мере их роста и развития. Многие дети с психическими заболеваниями вследствие поражения ЦНС, как и их семьи, нуждаются в специальной психосоциальной поддержке и образовательных программах в зависимости от специфики заболевания. Положительный эффект оказывает понимание ребенком недостатков своего поведения; важно сосредоточиться на развитии стратегии для адекватной саморегуляции, в том числе на практических занятиях по аутотренингу. Также важно обсуждать с ребенком волнующие его проблемы, которые могут провоцировать аномальное поведение.

Родители и другие члены семьи также нуждаются в совете и эмоциональной поддержке, для того чтобы научиться наиболее эффективно регулировать поведение ребенка в школе и в семье. Всегда полезно рекомендовать справедливость и последовательность в отношении с ребенком и жесткую дисциплину. Техники по модификации поведения могут помочь ребенку справиться со стрессовыми ситуациями.

Благоприятное влияние оказывает и медикаментозная терапия. Психостимуляторы улучшают внимание, снижают гиперактивность, таким образом улучшается поведение в школе. Симптомы со стороны аффективной сферы корректируются антидепрессантами и нормотимиками. Выраженная импульсивность и ажитация отвечают на низкие дозы атипичных нейролептиков. Препараты назначают в низких дозах с постепенным повышением, что позволяет избежать повышения порога судорожной готовности у детей с органическим поражением мозга. Следует иметь в виду, что дети с поражением мозга представляют собой гетерогенную группу, для которой эффективность специфических фармакологических препаратов в настоящее время недостаточно исследована.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bloom D. R., Levin H. S., Ewing-Cobbs L. et al.* Lifetime and novel psychiatric disorders after pediatric traumatic brain injury. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 572.
- Frank D. A., Augustyn M., Knight W. G. et al.* Growth, development and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure: A systematic review. *JAMA* 2001; 285: 1613.
- Hack M., Taylor H. G.* Perinatal brain injury in preterm infants and later neuro-behavioral function. *JAMA* 2000; 284: 1973.
- Middleton J. A.* Practitioner review: Psychological sequelae of head injury in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 165.
- Needleman H. L., Reiss J. A., Tobin M. J. et al.* Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA* 1996; 275: 363.
- Ott D., Caplan R., Guthrie D. et al.* Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 907.
- Powell J. W., Barber-Foss K. D.* Traumatic brain injury in high school athletes. *JAMA* 1999; 282: 958.
- Singer L. T., Arendt R., Mimmes S. et al.* Cognitive and Motor Outcome in Cocaine-exposed infants. *JAMA* 2002; 287: 1952.
- Swedo S. E., Lonard H. L., Mittleman B. B. et al.* Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) as a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiat* 1997; 154: 110.

## Глава 603

### Психосоматические заболевания

Алессандра Н. Казура (Alessandra N. Kazura), Нил В. Борис (Neil W. Boris), Ричард Дальтон (Richard Dalton)

На физиологическую регуляцию оказывает влияние психологическое состояние человека; функция многих органов и большая часть медицинских состояний являются стресс-зависимыми. Существует множество примеров хронических или острых состояний, которые проявляются соматическими симптомами под влиянием психологических факторов — от бронхоспазма при астме до высыпаний на коже. *Диагностическое и статистическое ру-*

ководство (DSM) по психическим заболеваниям Американской психиатрической ассоциации рекомендует делить психосоматические заболевания на три основные категории.

1. Психофизиологические расстройства возникают, когда психологический конфликт приводит к развитию или обострению соматических заболеваний (астма, экзема, крапивница). Несмотря на то что у человека наблюдаются соматические проявления, причина их связана с психологическими факторами.
2. Соматоформные расстройства проявляются соматическими жалобами и/или нарушениями, которые не поддаются произвольному контролю, а при физикальном обследовании не обнаруживаются патологических симптомов или соматический статус не объясняет всех жалоб. Эти расстройства включают дисморфофобическое и конверсионное расстройство, ипохондрию, соматизированное и соматоформное расстройство.
3. Истероформные расстройства проявляются соматическими и/или психологическими симптомами, контролируемые сознательно. Эти состояния возникают у лиц, которые стремятся получить какую-либо выгоду от своего заболевания. Примером такого расстройства служит синдром Мюнхгаузена.

Непросто отличить соматоформное расстройство от истероформного. Как правило, симптомы связаны с подсознательным конфликтом, который позже приводит к патологической мотивации и клиническим проявлениям. Существует множество теорий, которые объясняют, какие факторы в наибольшей степени влияют на причины и течение психосоматических расстройств. Энгель (Engel) предложил рассматривать эти заболевания как нарушения четко организованной биопсихосоциальной схемы развития. Имеют значение темперамент, влияние окружающей среды, характер воспитания; некоторые из этих факторов оказывают большее влияние в зависимости от ситуации. В настоящее время не подтвердилась точка зрения, что определенные расстройства развиваются у личностей определенного склада. Однако, по некоторым данным, соматизированное расстройство и асоциальное поведение имеют семейный характер.

Еще более сложно документально подтвердить влияние психологических факторов на соматическое состояние и выявить достоверные механиз-

мы развития для большинства этих расстройств. Например, такое заболевание, как *рефлекторная симпатическая дистрофия*, которая проявляется хронической болью в конечностях, снижением температуры кожи, цианозом, может отвечать на психотерапию. Тем не менее в педиатрии не существует критериев адекватной оценки, которые позволяли бы шире рекомендовать психотерапию детям с соматическими заболеваниями.

*Конверсионное расстройство.* Уменьшение или изменение функциональной активности без явных признаков соматических заболеваний — это разновидность соматоформного расстройства, которое обычно проявляется у подростков или взрослых людей, однако нередко встречается и у детей. Конверсионные расстройства обычно начинаются внезапно, часто связаны с внешними причинами и могут внезапно прекращаться через короткий промежуток времени. Наиболее часто возникают жалобы со стороны поперечно-полосатых мышц и органов чувств, являющихся мишенями для выражения психологического конфликта. Наиболее частым конверсионным симптомом служат псевдосудороги (псевдозпилептические приступы). Кроме них могут возникать слепота, паралич, диплопия, нарушение походки. Соматический статус не соответствует патологическим симптомам. В анамнезе часто обнаруживается контакт с человеком, который страдал сходным заболеванием, или перенесенный эпизод острого респираторного заболевания. В парализованной ноге вызываются и соответствуют норме сухожильные рефлексy, а у пациентов с истерической слепотой сохраняются зрачковые рефлексy на свет. Важными диагностическими методами для отличия псевдосудорогов от истинных судорог являются видео-электроэнцефалография и постприступное определение пролактина в крови. Конверсионные расстройства, вероятно, не являются генетически обусловленными, однако у членов семьи часто обнаруживаются расстройства настроения и конфликты. Культуральные факторы также влияют на заболевание, поэтому перед тем, как диагностировать конверсионные расстройства, необходимо ознакомиться с особенностями социального окружения. Катамнестические исследования показывают, что у  $1/3$  детей с диагнозом конверсионное расстройство позднее выявляется какое-либо хроническое заболевание.

*Ипохондрия* проявляется страхом серьезной болезни; *соматизированное расстройство* отличается

множеством соматических жалоб в сочетании с генерализованной тревогой. Оба эти состояния также представляют собой соматоформные расстройства. Ипохондрия и соматизация, как и конверсионные расстройства, характеризуются неосознаваемыми физиологическими или психологическими конфликтами, которые выражаются соматическими симптомами. Доказано, что только 50 % детей и подростков обращаются к врачу, поскольку соматические симптомы во многих случаях сохраняются не дольше 2 нед., и тем не менее эти расстройства характеризуются периодами обострения. В частности, периодическая боль в животе составляет 2–4 % причин вызова педиатра, головная боль — 1–2 %, причем диагноз помогают установить подробно собранный анамнез и физикальный осмотр. Распространенность составляет предположительно 11 % у мальчиков и 15 % у девочек, которые страдают соматическими заболеваниями. В большинстве случаев эффективны регулярные беседы с врачом, в процессе которых врач пытается успокоить родителей и ребенка и объяснить, что данные проявления не представляют опасности; однако некоторые дети и родители настаивают на бесполезных диагностических мероприятиях. Дети с большим количеством жалоб, высоким уровнем тревоги и внутрисемейными конфликтами должны быть проконсультированы психиатром.

*Синдром Мюнхгаузена* является истероформным расстройством, при котором родители индуцируют соматические жалобы у своих детей, а в некоторых случаях сами вызывают повреждения с целью получить какую-либо выгоду для себя. В некоторых случаях повреждение приводит к смерти ребенка (см. т. 1, гл. 22). Симптомы могут быть различными: перелом, отравление, хроническое апноэ, необычная травма. Терапия включает отделение ребенка от родителей и дальнейшее наблюдение, а также выявление случаев хронической интоксикации у ребенка.

*Дисморфофобическое расстройство* проявляется у пациентов жалобами на воображаемый физический дефект. Навязчивая озабоченность своим физическим недостатком — основная характеристика дисморфофобического расстройства, часто сочетающаяся с ограничением круга общения и дисфорией. Распространенность у подростков и детей неизвестна, но исследования с участием взрослых с этим расстройством выявили начало заболевания в подростковом возрасте (см. также

т. 1, гл. 55). Ниже приводятся несколько основных принципов терапии детей с психосоматическими расстройствами.

1. Врач должен узнать о перенесенных ребенком, членами его семьи или другими окружающими лицами соматических заболеваниях со сходными проявлениями, поскольку эти данные могут служить диагностическим критерием расстройства. Возможные причины следует искать в социальном анамнезе. Необходимо уточнить употребление медикаментов, колебания настроения, волнение. Эффективность назначения плацебо не служит диагностическим критерием соматоформного расстройства при дифференциации с соматическими заболеваниями.
2. Поскольку симптомы психосоматического расстройства сознательно не контролируются ребенком, следует предупредить родителей, что не следует делать ребенку замечаний, касающихся симптомов заболевания.
3. Необходимо раннее вмешательство педиатра и психиатра для предупреждения развития устойчивых к лечению психических болезней.
4. Ребенок и его семья нуждаются в эмоциональной поддержке, чтобы избежать дальнейшей дезадаптации. Необходимо как можно раньше вернуть ребенка в школу после острой болезни, восстановить его участие в повседневной деятельности и нормализовать общение со сверстниками. Родителям нужно разъяснить, что ребенок не сознательно демонстрирует свои симптомы, поэтому его нужно не наказывать, а мягко объяснять, что без проявлений заболевания ему будет гораздо лучше.
5. В идеале желательно, чтобы родители и ребенок осознали психологическое происхождение симптомов, однако выздоровление может наступить и без этого.
6. Ребенок и члены его семьи помимо традиционного медикаментозного лечения часто нуждаются в психотерапии.
7. Для лечения тревоги или депрессии необходимы психотропные препараты, особенно если эти симптомы достигают крайней выраженности.
8. Врач должен идентифицировать психосоматические или соматические заболевания у родителей, поведение которых копируют дети. Необходимо назначение терапии родителям, поскольку при этом улучшается состояние ребенка.

## ЛИТЕРАТУРА

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Text Revision. — Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
- Bools C. N., Neale B. A., Meadow S. R.* Follow up of victims of fabricated illness (Munchausen syndrome by proxy). *Arch Dis Child* 1993; 69: 625.
- Campo J. V., Fritsch S. L.* Somatization disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 1223.
- Engel G.* The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 535.
- Fritz G. K., Fritsch S. L., Hugino O.* Somatoform disorders in children and adolescents: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1329.
- Liang S., Boyce W. T.* The psychobiology of childhood stress. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5: 545.
- McGrath P., McAlpine L. M.* Psychological perspectives on pediatric pain. *J Pediatr* 1993; 122: 52.
- Mitchell I., Brummelt J., DeForest J. et al.* Apnea and factitious illness (Munchausen syndrome) by proxy. *Pediatrics* 1993; 92: 810.
- Nemzer E.* Psychosomatic illnesses in children and adolescents. In: *Psychiatric Disorders in Children and Adolescents* / B. Garfinkel, G. Carlson, E. Weller (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1990.
- Pawl R. P.* Controversies surrounding reflex sympathetic dystrophy: A review article. *Curr Rev Pain* 2000; 4(4): 259–67.
- Steinhausen H. C., von Aster M., Pfeiffer E. et al.* Comparative studies of conversion disorders in childhood and adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30: 615.
- Taylor D. C.* Outlandish factitious illness. In: *Recent Advances in Pediatrics*, No. 10 / T. J. David (ed.). — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992.

## Глава 604

### Вегетативные нарушения

Согласно 4-му изданию *Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям (DSM-IV)*, к этой категории относится пять состояний: пищевые расстройства (руминация, извращение вкуса, булимия и нервная анорексия — см. т. 1, гл. 55), расстройства выделительной функции (энурез и энкопрез) и нарушения сна.

## 604.1. РУМИНАЦИЯ

*Нил В. Борис (Neil W. Boris),  
Ричард Дальтон (Richard Dalton)*

Это расстройство проявляется снижением массы тела или низкой массой по сравнению с возрастными нормативами из-за повторной регургитации пищи при отсутствии рвоты и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это редкое расстройство встречается в основном у мальчиков, обычно возникая в возрасте 3–14 мес. жизни. Оно может приводить к смертельному исходу; по некоторым данным, до 25 % детей с руминацией погибают. Руминация возникает как психогения или вследствие самостимуляции. Первый вид расстройства встречается у детей с нормальным уровнем развития, в семьях с нарушением отношений между родителями и детьми, у отказных детей (см. т. 1, гл. 23). Самостимуляция характерна для детей любого возраста с умственной отсталостью даже при условии любви и заботы родителей. Дифференциальный диагноз должен включать врожденные пороки ЖКТ и, особенно, пилороспазм.

Поведенческая терапия направлена на создание правильного отношения к вскармливанию и воспитание негативного отношения к руминации. Часто применяют психотерапию. Родители могут получить консультацию у семейного психотерапевта для осознания конфликтов и объяснения, как следует вести себя с ребенком и относиться к его состоянию.

## 604.2. ИЗВРАЩЕНИЕ ВКУСА

*Нил В. Борис (Neil W. Boris),  
Ричард Дальтон (Richard Dalton)*

Извращение вкуса — это пищевое расстройство, связанное с неоднократным поеданием несъедобных предметов, в том числе штукатурки, угля, мела, клея, шерсти, красок, земли и т. д. Несмотря на то что в грудном возрасте исследование предметов с помощью рта не является отклонением от нормы, поедание несъедобных предметов после 2 лет жизни требует обследования и лечения. Предрасполагающими факторами являются умственная отсталость и уменьшение контактов с родителями (психологическая или пищевая депривация), наиболее часто это расстройство встречается у детей с аутизмом и

другими поведенческими нарушениями, например при синдроме Клейне—Левина. Непрекращающееся извращение вкуса связано с внутрисемейными нарушениями, педагогической запущенностью и психологическими проблемами. Извращение вкуса больше присуще нижним социоэкономическим слоям. Обычно оно исчезает в детском возрасте, но может продолжаться у подростков и даже у взрослых людей. Иногда отмечается связь геофагии (поедание земли) с беременностью, что в некоторых культурах не считается патологическим явлением. Дети с извращением вкуса имеют повышенный риск отравления свинцом (см. т. 1, гл. 66), железодефицитной анемии (см. т. 4, гл. 548) и паразитарных инфекций (см. т. 3, ч. XVIII; т. 1, гл. 12 и 13). Поэтому у детей с этим расстройством необходимо исключать свинцовую интоксикацию, железодефицитную анемию и глистную инвазию.

### 604.3. ЭНУРЕЗ

Нил В. Борис (Neil W. Boris),  
Ричард Дальтон (Richard Dalton)

Энурез — это произвольное или непроизвольное повторяющееся упускание мочи в одежду или постель в возрасте, когда контроль над функцией мочевого пузыря уже должен быть сформирован — обычно с 5 лет. Энурез диагностируется, когда ребенок мочится как минимум 2 раза в неделю в течение 3 мес. подряд, или при выраженных нарушениях поведения у ребенка в результате энуреза, например, при волнении (см. также т. 1, гл. 5, и гл. 674). Распространенность энуреза в 5-летнем возрасте составляет 7 % среди мальчиков и 3 % среди девочек, в возрасте 10 лет — 3 и 2 % соответственно, в 18 лет — 1 % среди мальчиков и очень редко у девочек. Близнецовые исследования показывают выраженную наследственную предрасположенность. У монозиготных близнецов уровень конкордантности составляет 68 %, у дизиготных — 36 %. Генетические исследования выявили аномалии нескольких хромосом, в частности хромосомы 22. Вероятен различный механизм трансмиссии.

**Этиология.** Кроме генетических факторов причиной энуреза служит комплекс психологических факторов. У детей с ночным энурезом отмечается пониженная секреция аргинин-вазопрессина и менее выраженная реакция на низкую осмоляльность мочи. Вместе с тем предполагается, что функция

клубочков в обмене натрия и калия в почках частично нарушается под действием секреции аргинин-вазопрессина, сочетаясь с ночным энурезом. Вероятно также, что функция рецепторов аргинин-вазопрессина в клубочках может быть ключевым фактором в патофизиологии энуреза. С другой стороны, существует множество доказательств связи между сном и этим недугом. Несмотря на то что энурез может происходить во время любой стадии сна, некоторые данные подтверждают взаимосвязь между структурой сна, снижением способности к пробуждению от сна и нарушением функции мочевого пузыря при энурезе.

Также известна взаимосвязь между энурезом и психологическими особенностями пациентов. Многопрофильные исследования показывают, что дети с длительным энурезом чаще страдают различными формами психопатологии, чем дети без него. Тем не менее выявить специфические признаки для дифференциального диагноза оказалось невозможным. Исследования, охватывающие меньшее количество детей, показали, что у детей с синдромом гиперактивности и дефицитом внимания энурез встречается чаще, чем у детей того же возраста контрольной группы. Вторичный энурез сочетается со стрессом или травматическими переживаниями, особенно у детей, которые позже стали контролировать мочевой пузырь в ночное время. Педиатр должен интересоваться всеми случаями стресса у ребенка с вторичным энурезом.

**Клинические проявления.** Энурез можно разделить на персистирующий (первичный), при котором у ребенка никогда не было навыков опрятности ночью, и регрессивный (вторичный), возникающий у ребенка, который в течение 6 мес. или более не мочился по ночам. Первичный энурез составляет почти 90 % всех случаев. Выделяют *ночной* (упускание мочи по ночам) и *дневной* (упускание мочи во время бодрствования) энурез. Наиболее хорошо изучен и шире распространен первичный ночной энурез. Дневной энурез чаще отмечается у девочек и, как правило, исчезает после 9 лет. Наиболее характерная причина дневного энуреза у дошкольников — «заигрывание»: ребенок откладывает посещение туалета до последней минуты из-за увлечения игрой. Кроме того, этиологические факторы дневного энуреза включают инфекцию мочевых путей, уретрит, частый понос, диабет, внезапный испуг. Дети, которые страдают и ночным и дневным энурезом, особенно с нарушени-

ем удержания мочи, чаще страдают заболеваниями мочевых путей, в этих случаях показаны УЗИ или урофлоуметрия. Анатомические дефекты редко ассоциируются с ночным или дневным энурезом, и нет необходимости в дорогостоящих исследованиях. Посев и биохимический анализ мочи позволяют выявить инфекцию и повышенную осмоляльность мочи, обусловленную сахарным диабетом.

**Лечение.** Лечение ребенка с энурезом должно начинаться с поведенческой терапии, основные направления которой могут быть следующими:

1. Важно наладить взаимодействие с ребенком и повлиять на его отношение к своей проблеме. Хорошо, когда ребенок настроен на «сухую» ночь. За каждую «сухую» ночь родители могут давать ребенку небольшое поощрение. Такие поощрения, как оказалось, значительно повышают успех лечения.
2. Перед сном ребенок должен опорожнить мочевой пузырь.
3. Доказано, что ночное высаживание на горшок не приносит пользы, поскольку это приводит к нарушению сна и конфликтам между ребенком и его родителями. Некоторые данные указывают, что дети с энурезом просыпаются с большим трудом, чем их сверстники без этой патологии. Однако можно использовать будильник, пробуждающий ребенка через 2–3 ч после засыпания.
4. Никогда не следует наказывать ребенка или подшучивать над ним в связи с его проблемой (энурезом).

Согласно исследованиям, эффективность поведенческой терапии, создающей положительный настрой, составляет 85 % и выше. Использование специальных приспособлений (например, будильник, который звонит, когда ребенок описался на специальную пеленку), также улучшает контроль функции мочевого пузыря и помогает бороться с энурезом. Однако следует заметить, что эти приспособления отчасти являются разновидностью поведенческой терапии и лишь дополняют ее. Специальные будильники и подобные им системы достигают эффекта почти в 75 % случаев, причем этот показатель увеличивается, если сочетать их с медикаментозной терапией. Такие приспособления просты в использовании и недороги. Однако детям, перенесшим травматическое расстройство, страдающим вторичным энурезом, необходима

психотерапия, особенно в случае, когда поведенческие нарушения и дебют энуреза по времени тесно связаны с перенесенной травмой.

Медикаментозная терапия энуреза — вторая линия лечения — должна применяться у тех пациентов, которым не помогла поведенческая терапия. Сравнительное исследование эффективности специальных приспособлений (будильников) и медикаментозной терапии (имипрамин, ацетат десмопрессина, или адиуретин СД) показало, что уровень рецидивов при использовании первых значительно ниже, несмотря на сходный первоначальный эффект обоих методов лечения. Имипрамин (тофранил) в максимальной дозе 2,5 мг/кг в сутки перед сном оказался эффективным почти у 50 % детей, стойкий эффект через 6 мес. лечения достигнут у 30 % пациентов. Имипрамин вызывает нарушение внутрисердечной проводимости и при передозировке может приводить к смерти. Десмопрессин назначается перорально или интраназально перед сном. Быстрое его действие предполагает роль особых влияний в формировании контроля над энурезом. К сожалению, стоимость десмопрессина очень высока и лечение в течение 1 мес. обычно стоит столько же, сколько система будильников (которая успешно используется в течение нескольких месяцев). Десмопрессин в некоторых случаях вызывает побочные эффекты (гипонатриемия и отеки), повышает риск возникновения судорог.

#### 604.4. ЭНКОПРЕЗ

*Нил В. Борис (Neil W. Boris),*

*Ричард Дальтон (Richard Dalton)*

Энкопрезом называют недержание кала у ребенка старше 4 лет (если психомоторное развитие ребенка соответствует этому возрасту). Выделяют подтипы энкопреза: энкопрез в сочетании с запором (обстипационный энкопрез) и энкопрез без запора (паралитический энкопрез). В некоторых случаях энкопрез берет начало в младенческом возрасте (первичный), в других случаях он появляется после периода контроля над функцией тазовых органов (вторичный). Примерно в  $\frac{2}{3}$  случаев возникает обстипационный энкопрез, который ассоциируется с хроническим запором. Данные о соотношении частоты первичного и вторичного энкопреза менее определенные. У детей младше 4 лет хронический

запор встречается у мальчиков и девочек в соотношении 1:1. Однако среди детей школьного возраста энкопрез чаще бывает у мальчиков, хотя фундаментальные эпидемиологические исследования в этой области отсутствуют.

**Клинические проявления.** При обследовании пациентов с энкопрезом в первую очередь необходимо исключить хронический запор. Для диагностики запора в этом случае достаточно указания на задержку опорожнения кишечника при ректальном исследовании. Однако, если при ректальном исследовании отсутствуют признаки запора, необходима рентгенография брюшной полости. Признаки задержки опорожнения кишечника служат указанием на хронический запор, в этом случае основное терапевтическое направление — активное лечение запора (см. т. 4, гл. 388).

У многих детей с энкопрезом изменяются физиологические характеристики анального сфинктера или затрудняется баллонное растяжение прямой кишки. Неспособность к растяжению прямой кишки баллоном в процессе обследования ассоциируется с меньшей эффективностью терапии в дальнейшем. Нарушение функции анального сфинктера служит маркером хронического запора. Распространенность поведенческих и психических нарушений у детей с этой патологией ниже, чем в группе детей с энкопрезом без нарушения функции анального сфинктера. Однако анализ историй болезни позволяет предположить, что первичный энкопрез у мальчиков ассоциируется с глобальной задержкой развития и энурезом, вторичный энкопрез — с высокой распространенностью психосоциальных стрессовых факторов и поведенческих расстройств. Ассоциированные поведенческие и психиатрические проблемы, очевидно, могут осложнять лечение энкопреза, особенно когда родители ругают детей за недержание кала и дети испытывают гнев, чувство стыда и замыкаются в себе. Если ребенок становится предметом насмешек со стороны одноклассников из-за неприятного запаха, это может привести к вторичному нарушению успеваемости и поведения в школе.

**Лечение.** Стандартный терапевтический подход к лечению энкопреза начинается с очищения кишечника и кратковременного применения минерального масла или слабительных средств для предотвращения запора. Показана терапия сопутствующих поведенческих расстройств. Поведен-

ческая терапия должна быть сфокусирована на регулярном посещении туалета после еды и соблюдения диеты с высоким содержанием клетчатки. Иногда требуется мануальное очищение кишечника перед началом терапии. В некоторых случаях диагностируется мегаколон и необходима консультация гастроэнтеролога. По данным нескольких исследований, очищение кишечника с последующей комбинацией лечения запора и простой поведенческой терапии эффективно у пациентов с энкопрезом в большинстве случаев, хотя нередко проявления энкопреза полностью прекращаются только через несколько месяцев. Однако комплаентность может быть низкой, и неэффективность этого стандартного терапевтического подхода может потребовать более активной терапевтической программы с акцентом на соблюдение диеты с высоким содержанием клетчатки и коррекции внутрисемейных отношений. Родители должны активно участвовать в терапевтической программе с самого ее начала, следить за соблюдением рекомендаций врача и избегать психологического давления на ребенка. Необходимо регистрировать изменения в картине заболевания. При наличии поведенческих или психических нарушений может быть показана групповая или индивидуальная психотерапия.

Для лечения дисфункции мышцы анального сфинктера в некоторых случаях можно применять метод биологической обратной связи, однако контролируемые исследования не выявили более высокой частоты положительного терапевтического эффекта по сравнению со стандартной схемой терапии. Длительное применение слабительных средств противопоказано. Имеется несколько сообщений о хорошем терапевтическом эффекте трициклических антидепрессантов, хотя недостаточно данных, чтобы рекомендовать регулярное их применение, особенно с учетом их узкого терапевтического окна и потенциальной возможности вызывать нарушения сердечного ритма. Более того, трициклические антидепрессанты часто служат причиной появления или утяжеления запора, их назначения следует избегать у детей с обстипационным энкопрезом. Малочисленные долговременные катанестические исследования позволяют предположить, что в конечном итоге у большинства детей энкопрез прекращается независимо от применяемых терапевтических подходов.

## Литература

- Bernstein S. A., Williford S. L. Intranasal desmopressin-associated hyponatremia: A case report and literature review. *J Fam Pract* 1997; 44: 203.
- Butler R. J. Annotation: Night wetting in children: Psychological aspects. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39: 453.
- Fergusson D. M., Horwood L. I. Nocturnal enuresis and behavioral problems in adolescence: A 15 year longitudinal study. *Pediatrics* 1994; 94: 662.
- Foreman D. M., Thambirajah M. S. Conduct disorder, enuresis and specific developmental delays in two types of encopresis: A case-note study of 63 boys. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1996; 5: 35.
- Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: Patient characteristics, treatment and long-term follow-up. *Am Fam Physician* 1994; 49: 397.
- Loening-Baucke V. Encopresis and soiling. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 279.
- Mikkelsen E. J. Enuresis and encopresis: Ten years of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1146.
- Robson W. L., Leung A. K. C., Bloom D. A. Daytime wetting in childhood. *Clin Pediatr* 1996; 35: 91.
- Rose L. A., Porcerelli J. H., Neale A. V. Pica: Common but commonly missed. *Journal of the American Board of Family Practice* 2000; 13: 353.
- Stark L. J., Owens-Stively J., Spirito A. et al. Group behavioral treatment of retentive encopresis. *J Pediatr Psychol* 1990; 15: 659.

## 604.5. НАРУШЕНИЯ СНА

Джудит А. Оуэнс (Judith A. Owens)

**Общие сведения.** Для того чтобы адекватно оценивать расстройства сна, необходимо иметь представления о «нормальном» сне у детей и подростков. Расстройства сна и многие его характеристики отличаются у детей и взрослых. Кроме того, архитектура и паттерны сна, а также поведенческие проявления претерпевают эволюцию по мере роста ребенка, изменяя свои черты в младенческом, дошкольном и подростковом возрасте. Некоторые наиболее важные изменения возрастных характеристик сна у детей представлены в табл. 604.1.

В большинстве случаев нарушения сна у детей возникают в результате неадекватной его продолжительности по отношению к возрастной норме (недостаточное количество сна) или в результате прерывистости, фрагментарности сна (плохое качество сна). Недостаточный сон, как правило, возникает в результате затруднения инициации сна

(отсроченное засыпание) и/или поддержания сна (длительные ночные пробуждения); фрагментация сна обычно обусловлена частыми повторными и короткими периодами пробуждения. Неадекватная продолжительность сна, особенно у детей старшего возраста и подростков, может быть следствием сознательного изменения стиля жизни и сокращения сна для занятий какой-либо социальной деятельностью или домашней работой. Причины, лежащие в основе затруднения засыпания, длительных ночных пробуждений или фрагментации сна могут, в свою очередь, быть связаны с первичными поведенческими факторами (например, нежелание ложиться спать приводит к сокращению продолжительности сна) и/или обусловлены состоянием физического здоровья (например, обструктивное апноэ во сне вызывает частые кратковременные пробуждения).

Как и у взрослых, у детей недостаточное количество и плохое качество сна также в большинстве случаев приводят к *повышенной сонливости* и снижению уровня активности в дневное время. Однако снижение уровня бодрствования у детей не всегда проявляется в виде клинических признаков сонливости, частого зевания и других классических признаков сонливости у взрослых, а нередко принимает форму расстройств настроения, поведенческих нарушений, таких как гиперактивность и нарушения контроля над своими импульсами, а также выражается в виде нарушений когнитивных функций, включая концентрацию и внимание, что неизбежно приводит к значительным социальным и школьным проблемам и снижению успеваемости.

*Парасомнии* (см. ниже) — эпизодические нарушения поведения во сне, включающие снохождение и энурез, составляют другую категорию расстройств сна в детском возрасте. *Нарушения циркадного ритма (ритма сон-бодрствование)*, такие как синдром задержанной фазы сна (позднее засыпание и пробуждение), при которых нарушен нормальный паттерн сон-бодрствование, и *первичное расстройство в виде избыточной сонливости в дневное время с аномальной регуляцией сна и бодрствования* (например, нарколепсия) более подробно рассматриваются в разделе, посвященном характеристикам сна у подростков.

Некоторые категории детей более восприимчивы к острому или хроническому нарушению сна. К ним относятся дети с соматическими заболеваниями, в том числе с такими хроническими за-

## Нормальные возрастные характеристики сна у детей

Возраст	Средняя продолжительность сна в сутки	Паттерн сна	Дополнительные факторы, оказывающие влияние на сон	Нарушения сна
Новорожденные (0–3 мес.)	16–20 ч	Периоды сна (1–4 ч) чередуются с периодами бодрствования (1–2 ч). Длительность дневного сна равна длительности ночного сна	Недоношенность: небольшие отличия в формировании сна; родовая травма, ассоциирующаяся с нарушением сна; у детей, находящихся на грудном вскармливании, периоды сна короче	Колики (боль в животе); апноэ во сне у младенцев
Дети грудного возраста (3–12 мес.)	14–15 ч (общая продолжительность сна) к 4 мес., 13–14 ч (общая продолжительность) в 6 мес. (11 ч – ночной сон, 3 ч – 2 периода дневного сна), с 9 до 12 мес. – дневной сон продолжительностью 2–4 ч	Длительность периодов сна – 3–4 ч в первые 3 мес., 6–8 ч в возрасте 4–6 мес.; способность различать день и ночь появляется в возрасте от 6 нед. до 3 мес.; к 9 месяцам 70–80 % сна приходится на ночной сон	Навыки самостоятельного засыпания формируются с 3 мес., ребенок может сигнализировать родителям плачем о своем ночном пробуждении. Засыпание и ночные пробуждения определяются особенностями режима кормления. Дети часто спят вместе с родителями	Расстройства сна, связанные с засыпанием/ночными кошмарами; расстройство в виде ритмических движений во сне (качание головы и туловища)
Дети раннего детского возраста (1–3 года)	12–14 ч (общая продолжительность), продолжительность дневного сна – 1,5–3,5 ч (1-й период дневного сна)	Ночные пробуждения часто возобновляются	Появляются страхи в ночное время; важное значение имеет рутинная повседневная обстановка, связанная со сном	Расстройства сна, связанные с засыпанием; расстройство засыпания/отказ ложиться спать
Дети дошкольного возраста (3–6 лет)	11–12 ч (общая продолжительность), продолжительность дневного сна сокращается; у большинства детей к 5 годам дневной сон отсутствует	Ночные пробуждения примерно у 20 % детей	На паттерны дневного сна оказывают влияние родители, занятия в школе. Проблемы сна могут приобретать хронический характер	Расстройство засыпания; снохождение; ночные страхи; obstructive апноэ во сне
Дети среднего школьного возраста (6–12 лет)	10 ч	Низкий уровень сонливости в дневное время. Усиливаются различия в количестве ночного сна в будни и выходные дни	Школьные проблемы и поведенческие расстройства могут быть связаны с нарушением сна. Стрессовые события оказывают влияние на сон; плохой сон негативно влияет на общение и обучение	Ночные кошмары; отсроченное наступление сна, вызванное тревогой; недостаточный сон
Подростки (старше 12 лет)	9 ч – идеальная продолжительность, 7 ч – реальная продолжительность сна в сутки	Сон часто нерегулярный, на него оказывает большое влияние стиль жизни подростка, более позднее время засыпания, более раннее пробуждение	Задержка фазы сна в пубертате; в среднем подростковом возрасте уровень бодрствования в дневное время снижается	Недостаточный сон; синдром задержанной фазы сна; нарколепсия; «синдром беспокойных ног»/расстройство в виде периодического движения конечностей во сне

болеваньями, как муковисцидоз и ревматоидный артрит, и такими острыми, как средний отит; дети, получающие медикаментозную терапию, в том числе психостимуляторы (например, метилфенидат), препараты, вызывающие побочные эффекты в виде нарушения сна (например, некоторые препараты, применяющиеся при лечении бронхиальной астмы) или дневной сонливости (например, некоторые антиконвульсанты); дети, находящиеся на стационарном лечении; а также дети с различными психическими нарушениями, включая СГДВ, депрессию и тревожные расстройства. У детей с заболеваниями нервной системы может быть повышен риск судорог в ночное время, а также других нарушений сна. У детей с амаврозом (слепотой) и задержкой развития (аутизм) повышен риск тяжелых нарушений в виде расстройства засыпания и снохождения, а также нарушений циркадного ритма.

**Профилактический осмотр.** Нарушение сна — один из наиболее распространенных вопросов, поднимаемых родителями во время профилактических осмотров, и, по имеющимся данным, до 25 % детей в какой-то период имеют выраженные проблемы, связанные со сном. Хотя многие из этих нарушений в младенческом и детском возрасте являются транзиторными и купируются самопроизвольно, некоторые внутренние и внешние факторы риска (трудный характер, острое или хроническое заболевание, депрессия у матери, стрессовая ситуация в семье и др.) могут вызывать предрасположенность к нарушениям сна, имеющих более длительное течение. Недостаточный или плохой сон у ребенка может оказывать негативное влияние на многие функции, включая настроение, поведение, обучение и состояние здоровья в целом. Более того, негативное влияние нарушений сна в детском возрасте усиливается в результате их непосредственного воздействия на сон родителей, что приводит к повышенной утомляемости в дневное время, расстройствам настроения и ограничению способности родителей осуществлять активную заботу о ребенке.

Для педиатра особенно важно выяснять и распознавать нарушения сна у детей и подростков в процессе профилактических осмотров. Кроме того, такое наблюдение ребенка дает возможность врачу рассказать родителям об особенностях нормального сна в детском возрасте и обучить их стратегии профилактики нарушений сна как в отношении предотвращения их развития (первичная профи-

лактика), так и предотвращения хронизации нарушений сна, если проблема уже существует (вторичная профилактика). Скрининг для выявления нарушений сна (с учетом возраста ребенка) должен проводиться при каждом профилактическом визите и включать спектр возможных симптомов. Один из простых алгоритмов скрининга нарушений сна (BEARS) представлен в табл. 604.2. Поскольку родители не всегда могут знать об имеющихся у ребенка (особенно старшего и подросткового возраста) нарушениях сна, важно также спросить непосредственно у ребенка о имеющихся у него проблемах, связанных со сном. Для того чтобы распознать и оценить нарушения сна у детей, необходимо знать о том, какие последствия возможны в период бодрствования (раздражительность, невнимательность, плохой импульсивный контроль), а также какие нарушения сна бывают и наиболее распространены у ребенка данного возраста (нарушение засыпания и поддержания сна, эпизодические ночные нарушения и др.). Оценка паттернов сна и возможных проблем, связанных со сном, должна быть частью первичного осмотра каждого ребенка, обращающегося к врачу с жалобами на проблемы поведения и/или нарушение школьной успеваемости, особенно СГДВ.

К эффективным *профилактическим мероприятиям* относится рассказ родителям новорожденных детей о нормальном количестве и паттернах сна у детей; предложение родителям укладывать в постель ребенка в возрасте 4–6 мес., когда он «сонливый, но не спит», чтобы у ребенка не сформировалась зависимость от присутствия родителей при засыпании и он быстрее научился самостоятельно успокаиваться и засыпать; обсуждение с родителями необходимости укладывать ребенка спать в одно и то же время, создания в спальне ребенка обстановки, предрасполагающей ко сну, вопросов использования сосок-пустышек в раннем детском возрасте; предоставление родителям и детям основной информации о хорошей «гигиене сна» и адекватном его количестве.

*Основные принципы гигиены сна у детей:*

1. Ребенок должен ложиться спать в одно и то же время в привычной обстановке, настраивающей его на сон.
2. Ребенок должен ложиться спать и просыпаться примерно в одно и то же время в учебные и выходные дни (сдвиг по времени не должен превышать 1 ч).

Алгоритм скрининга сна BEARS<sup>1</sup>. Примеры провокационных вопросов в зависимости от возраста ребенка

	Ранний детский/дошкольный возраст (2–5 лет)	Школьный возраст (6–12 лет)	Подростковый возраст (13–18 лет)
1. Проблемы, связанные с засыпанием	Имеются ли у вашего ребенка какие-либо проблемы в период, когда он ложится в постель и готовится ко сну? Проблемы, связанные с засыпанием?	Имеются ли у вашего ребенка какие-либо проблемы в период, когда он ложится в постель и готовится ко сну? (Р) Есть ли у тебя проблемы, когда ты ложишься спать? (Д)	Есть ли у тебя проблемы с засыпанием? (Д)
2. Повышенная сонливость в дневное время	Не выглядит ли ваш ребенок переутомленным и сонливым в течение дня? Он все еще спит днем (у него все еще сохраняется дневной сон)?	Трудно ли вашему ребенку проснуться утром? Он кажется сонливым днем? У него сохраняется дневной сон? (Р) Ты чувствуешь себя очень уставшим? (Д)	Ты чувствуешь сильную сонливость днем? В школе? Во время вождения машины? (Д)
3. Пробуждения в процессе ночного сна	Часто ли ваш ребенок просыпается ночью?	Кажется ли вам, что ваш ребенок часто просыпается ночью? Бывает ли у него снохождение и ночные кошмары? (Р) Ты часто просыпаться ночью? Если ты просыпаться ночью, тебе трудно снова заснуть? (Д)	Ты часто просыпаться ночью? Если ты просыпаться ночью, тебе трудно снова заснуть? (Д)
4. Регулярность и продолжительность сна	Ваш ребенок ложится спать и встает в одно и то же время регулярно? Назовите это время	В какое время ваш ребенок ложится спать и встает в учебные дни? В выходные? Вы считаете, что он спит достаточно? (Р)	В какое время ты обычно ложишься спать и встаешь в учебные дни? В выходные? Сколько часов ты спишь в сутки? (Д)
5. Храп	Часто ли ваш ребенок храпит во сне, и бывает ли у него затрудненное дыхание во сне?	Ваш ребенок громко и регулярно храпит ночью? Есть ли у него какие-либо другие дыхательные нарушения во сне? (Р)	Ваш ребенок храпит громко или регулярно храпит ночью? (Р)

Примечание: Р — вопрос адресован родителям; Д — вопрос адресован детям.

BEARS — аббревиатура образована от первых букв названий основных компонентов алгоритма: Bedtime problems, Excessive daytime sleepiness, Awakening during the night, Regularity and duration of sleep, Snoring.

Алгоритм BEARS охватывает 5 основных компонентов сна и позволяет получить всестороннюю оценку основных расстройств сна, встречающихся у детей в возрасте 2–18 лет. Для каждого компонента сна приводятся основные «триггерные» (провокационные) вопросы в зависимости от возраста ребенка, которые включаются в структуру клинического интервью.

**B** = Проблемы, связанные с засыпанием.

**E** = Повышенная сонливость в дневное время.

**A** = Пробуждения в процессе ночного сна.

**R** = Регулярность и продолжительность сна.

**S** = Храп.

3. В течение 1 ч до сна ребенок должен находиться в тихой спокойной обстановке. В это время необходимо избегать активной (энергичной) физической деятельности (шумных игр) и таких стимулирующих видов деятельности, как просмотр телевизора и компьютерные игры.
4. Ребенок не должен ложиться спать голодным. Перед сном он может немного перекусить (например, молоко с печеньем). Однако обильный прием пищи за 1–2 ч до сна может вызвать его нарушение.
5. Не следует употреблять в пищу продукты, содержащие кофеин (например, газированные напитки с кофеином, кофе, чай, шоколад).
6. Убедитесь в том, что ваш ребенок проводит достаточно времени на свежем воздухе ежедневно и регулярно занимается физкультурой.
7. В спальне ребенка всегда должно быть тихо и темно. Если темная комната вызывает у ребенка страх, можно оставить слабый свет ночника.
8. В спальне ребенка должна поддерживаться комфортная температура в течение всей ночи (ниже 24 °С).
9. Никогда не отправляйте ребенка в спальню в качестве наказания. Не ругайте и не наказывайте ребенка в спальне.
10. Телевизор не должен находиться в спальне ребенка. У детей может легко сформироваться привычная потребность смотреть телевизор для того, чтобы уснуть. Кроме того, гораздо сложнее контролировать, какие передачи смотрит ребенок, если телевизор находится в его спальне.

Важно также обсуждать культуральные и семейные особенности, ассоциирующиеся с проблемами сна у детей (см. т. 1, гл. 3). Например, *дети грудного возраста часто спят в постели родителей* — такая практика распространена во многих этнических группах, включая афроамериканцев, латиноамериканцев и коренных жителей Южной Азии. В этих семьях не уделяется должного внимания необходимости выработать у грудного ребенка навыки самостоятельного засыпания. С другой стороны, если родители начинают спать вместе с ребенком в связи с появлением у ребенка проблем, связанных со сном, эти меры, по всей вероятности, могут вызывать только временное облегчение и могут, в свою очередь, приводить к развитию еще более серьезных нарушений сна.

**Расстройство поведения, связанное со сном.**  
Проблемы сна, как и многие поведенческие на-

рушения, у детей первоначально выявляются на основании жалоб родителей, а не объективных критериев. Многие из поведенческих расстройств сна представляют собой результат взаимодействия между нормальными изменениями сна по мере роста ребенка (как указано выше) и реакцией на них родителей. Например, одним из наиболее распространенных нарушений сна у грудных детей и детей раннего возраста является *расстройство, связанное с засыпанием*. В этих случаях ребенок привыкает засыпать только при определенных обстоятельствах, например когда его укачивают или кормят, и у него не вырабатывается способность засыпать самостоятельно. Ночью во время кратковременных пробуждений (которые в норме возникают в конце цикла сна — каждые 90–120 мин) или проснувшись по другой причине, ребенок не способен вновь заснуть, если не создать привычные для этого условия. Младенец подает сигналы родителям с помощью плача или приходит к родителям в спальню (если ребенок уже не спит в детской кроватке) и не может уснуть до тех пор, пока не будут созданы определенные условия. Таким образом, возникает проблема, связанная с длительными ночными пробуждениями у ребенка, которые приводят к недостаточному количеству сна (как у ребенка, так и у родителей!).

Лечение расстройства, связанного с засыпанием, в типичных случаях включает программу, нацеленную на исключение участия родителей в процессе засыпания ребенка, в том числе и ночью (систематическое игнорирование). У детей старше года возможно установление новых ассоциаций, связанных с засыпанием, которые помогут ребенку заснуть самостоятельно в случае ночного пробуждения (например, использование предметов, которые всегда будут под рукой у ребенка ночью, таких как одеяло или игрушка), в дополнение к положительному подкреплению (небольшое поощрение за то, что ребенок заснул самостоятельно, например наклейки). Цель в том, чтобы помочь ребенку развить навыки самостоятельного засыпания в случае ночного пробуждения, а также вечером при укладывании в постель. «Постепенное угасание» — это более медленный процесс отвыкания ребенка от его зависимости от присутствия родителей в период засыпания, он включает периодические «проверки» родителями через постепенно удлиняющиеся интервалы времени. Если ребенок привык просыпаться для ночного кормления («привычный голод»), то такие ночные

кормления должны прекратиться постепенно. Родители должны быть последовательны в осуществлении терапевтической программы и не провоцировать невольно ночные пробуждения ребенка. Родителей также необходимо предупредить, что в начале лечения ребенок может чаще плакать по ночам («вспышка после угасания»).

Напротив, расстройство в *виде отказа ложиться спать* чаще встречается у детей дошкольного и более старшего возраста и характеризуется затруднением засыпания и нежеланием ложиться спать («крик задернутых занавесок»), а не ночными пробуждениями. Отсроченный дебют сна приводит к неадекватной продолжительности сна. Наиболее часто это расстройство развивается в результате невозможности (или нежелания) родителей установить постоянные правила, связанные с укладыванием ребенка спать, и настаивать на том, чтобы ребенок ложился спать в одно и то же время, что часто усугубляется оппозиционным поведением ребенка. В некоторых случаях, однако, отказ ребенка ложиться спать вызван какой-либо проблемой (например, такие заболевания, как бронхиальная астма, прием некоторых медикаментозных препаратов, такие расстройства сна, как «синдром беспокойных ног» или тревога) или несоответствием между внутренним циркадным ритмом ребенка (ночная сова) и требованиями родителей.

Курс терапевтических мероприятий, позволяющих, как правило, добиться хороших результатов, обычно включает уменьшение внимания родителей по отношению к поведению ребенка (направленного на отдаление времени засыпания), создание в спальне ребенка условий, настраивающих на сон, и положительное подкрепление (например, наклейки) за правильное поведение ребенка перед сном. У детей более старшего возраста может быть эффективным обучение техникам релаксации, которые помогают им заснуть легче и быстрее.

**Парасомниями** называют эпизоды ночных поведенческих нарушений, которые, как правило, характеризуются дезориентацией пациента и нарушением вегетативной нервной системы и скелетных мышц. Многие виды парасомний ассоциируются с относительной незрелостью ЦНС и поэтому чаще встречаются у детей, чем у взрослых, а с возрастом их выраженность уменьшается. *Парасомнии с частичным пробуждением*, к которым относятся снохождение и ночные страхи, имеют некоторые сходные признаки. Поскольку в типичных случаях

они возникают на исходе IV стадии сна (медленно-волновой сон), парасомнии частичного пробуждения имеют признаки, характерные как для состояния бодрствования (движение, вокализация), так и для сна (высокий порог пробуждения, отсутствие реакции на окружающее); пациенты обычно эти эпизоды не помнят. Данный вид парасомний чаще встречается у детей дошкольного и школьного возраста в связи с относительно большей продолжительностью медленноволнового сна у детей младшего возраста. Более того, любые факторы, которые ассоциируются с повышением относительной представленности медленноволнового сна в общей структуре сна (например, некоторые медикаментозные препараты, предшествующая депривация сна), могут привести к повышению частоты эпизодов парасомний у предрасположенного ребенка. В типичных случаях парасомнии в состоянии частичного пробуждения возникают в первые 2 ч сна, что связано с преобладанием медленноволнового сна в первой трети ночи. Очевидно, что имеется генетическая предрасположенность к развитию как снохождения, так и ночных страхов.

Напротив, *ночные кошмары*, которые более распространены, чем парасомнии частичного пробуждения (но нередко эти состояния путают между собой), возникают в последней трети ночи, когда наиболее выражен REM-сон (быстрый сон, сон с быстрыми движениями глаз). Парасомнии в состоянии частичного пробуждения в некоторых случаях сложно отличить от ночных эпилептических приступов. В табл. 604.3 суммированы признаки сходства и различия между этими четырьмя патологическими пароксизмальными ночными эпизодами.

Терапия парасомний частичного пробуждения, как правило, включает обучение и успокоение родителей, исключение провоцирующих факторов (таких, как депривация сна) и, особенно в случае снохождения, применение мер предосторожности, чтобы не травмировать ребенка. Фармако- и психотерапия показаны только в редких случаях. Однако частые и упорные ночные кошмары у ребенка требуют дальнейшего обследования с целью исключения возможной травмы в анамнезе (например, сексуальное насилие) и/или выявления более глобального тревожного расстройства.

*Расстройства в виде ритмических движений*, включая качание тела и головы, представляют собой парасомнии, которые наиболее часто встреча-

Таблица 604.3

## Дифференциальный диагноз эпизодических (пароксизмальных) ночных феноменов

Характеристика	Снохождение	Ночные страхи	Ночные кошмары	Ночные эпилептические приступы
<i>Время возникновения в течение ночи</i>	В первой трети ночи	В первой трети ночи	В последней трети ночи	Время возникновения варьируемо, чаще в переходной стадии медленноволнового сна
<i>Стадия сна</i>	SWS	SWS	REM	He-REM > REM
<i>Клиническое описание</i>				
1. Перемещение из кровати	Характерно (во время эпизода)	Может возникать (во время эпизода)	Иногда (после эпизода)	Не характерно
2. Вегетативная активация/возбуждение	Низкое – среднее	Высокое – крайне высокое	Умеренное – высокое	Вариабельно
3. Стереотипное/повторяющееся поведение	Вариабельно; сложные поведенческие проявления	Вариабельно	Отсутствует; мало двигательных проявлений	Характерно
4. Порог пробуждения	Высокий; агитация в случае пробуждения	Высокий; агитация в случае пробуждения	Низкий; после эпизода пациент просыпается, отмечается возбуждение	Высокий; после эпизода просыпается, сознание спутанное
5. Ассоциированная дневная сонливость	Отсутствует	Отсутствует	Имеется, в случае длительного ночного пробуждения	Возможна
<i>Воспоминание пациента о ночном эпизоде</i>	Отсутствует или фрагментарное	Отсутствует или фрагментарное	Часто, яркое	Отсутствует
<i>Частота</i>	Встречается часто (20 % – хотя бы один эпизод; 1–6 % – хроническое течение)	Встречаются редко (1–6 %); 10 % – среди пациентов со снохождением	Встречаются очень часто	Встречаются редко
<i>Семейный анамнез</i>	Часто положительный	Часто положительный	Отсутствует	Вариабельный

Примечание: REM – быстрый сон, сон с быстрыми движениями глаз; SWS – медленноволновой сон.

ются на первом году жизни и обычно исчезают к 4 годам. Эти расстройства, как правило, проявляются в переходную фазу сон–бодрствование и характеризуются повторными стереотипными движениями, вовлекающими крупные мышечные группы. Хотя иногда эти нарушения ассоциируются с задержкой развития, в большинстве случаев они возникают у нормальных детей и не вызывают у ребенка физического повреждения. Лечение, как правило, ограничивается мерами по успокоению родителей.

**Сон в подростковом возрасте.** Хотя паттерны сна и расстройства сна, наиболее частые в подростковом возрасте, напоминают таковые у детей более младшего возраста и у взрослых, физиологические изменения, возникающие в пубертатном возрасте, и психологические проблемы, свойственные подростковому возрасту, приводят к тому, что сон подростков имеет множество уникальных особенностей. Для того чтобы оценить вклад этих физиологических и психологических изменений, важно рассматривать их в контексте регуляции сна чело-

века и основных принципов, управляющих сном и бодрствованием. Первый принцип связан с факторами, определяющими относительный уровень сонливости и бодрствования в течение суток; они включают внутренние *циркадные* факторы, или ритмы (биологические часы), и *гомеостатические* факторы (продолжительность и качество предыдущего сна, а также продолжительность периода бодрствования после последнего периода сна). Существует два периода максимальной сонливости («циркадный спад»), зависимой от времени и максимального уровня бодрствования в течение суток. Степень сонливости во время «циркадного спада» зависит также от относительной потребности во сне в данный момент времени (например, сонливость повышается вследствие депривации сна). На внутренние циркадные ритмы, в свою очередь, оказывают некоторое влияние внешние временные стимулы («ключи»): время приема пищи, звонок будильника и др., однако они наиболее чувствительны к световым сигналам (свет/темнота), ко-

торые запускают (свет) или подавляют (темнота) продукцию гормона мелатонина.

Второй важный принцип регуляции сна связан с последствиями неудовлетворенности основной потребности во сне. Последняя зависит от множества факторов, включая возраст и количество времени сна за предшествующий период. Хронический недостаток сна приводит к тому, что формируется *дефицит («долг») сна*. Если дефицит («долг») сна становится достаточно большим и не возмещается добровольно, организм может реагировать на гипертрофированный произвольный контроль бодрствования периодическим снижением уровня бодрствования, состояниями дремоты и короткими периодами сна. Кроме того, при депривации сна возможно появление очень коротких (несколько секунд) повторных эпизодов *микросна* в дневное время, о которых человек может и не подозревать, однако в эти периоды возможно значительное снижение внимания и уровня активности. Это явление представляет особую проблему у подростков, которые водят машину и ездят на мотоцикле (возлечение в сонном состоянии).

**Характеристики сна подростков.** Потребность во сне у подростков не отличается значительно от таковой у детей препубертатного возраста и составляет примерно 9 ч за ночь. Напротив, реальная продолжительность ночного сна у подростков составляет примерно 7 или 7,5 ч, что со временем приводит к значительному недосыпанию (образуется большой «долг» сна). Отчасти причина недостаточного сна связана с влиянием пубертатного периода на уровень мелатонина и циркадные циклы сон-бодрствование, приводящие к относительной *задержке фазы сна*. При этом засыпание и пробуждение наступают позднее. Дело не только в том, что подростки не любят рано ложиться спать; время начала занятий во многих институтах предполагает более позднее пробуждение утром. Кроме того, у многих подростков паттерн сон/бодрствование значительно отличается в течение недели и выходные дни. В сочетании с физиологической тенденцией к снижению бодрствования в дневное время в средней и поздней фазе пубертатного периода это приводит к значительному повышению сонливости с последующим нарушением настроения, внимания, памяти, контроля поведения и школьной успеваемости.

Подростки также могут страдать от многочисленных расстройств сна, некоторые из которых под-

робно представлены в других главах. Результаты научных исследований позволяют предположить, что распространенность выраженных расстройств сна в подростковом возрасте высока (20 %) и риск может быть еще выше у подростков с хроническими соматическими и психическими заболеваниями. Неудивительно, что нарушения циркадного ритма, особенно *синдром задержанной фазы сна*, часто встречаются в подростковом возрасте. Терапевтический эффект иногда достигается терапией мелатонином и ярким светом, который помогает «настроить» внутренние часы. У подростков со значительной задержкой фазы сна (более 3–4 ч) может быть эффективной техника хронотерапии, при которой время засыпания и пробуждения постепенно отодвигается, до тех пор пока время засыпания не будет соответствовать желаемому.

**Психофизиологическая инсомния (бессонница)** — затруднение засыпания и/или поддержания сна — также часто встречается в подростковом возрасте. У пациентов формируется тревога, связанная с затруднением засыпания или поддержания сна, которая, в свою очередь, еще более повышает уровень бодрствования и мешает заснуть. Терапия обычно включает обучение подростка принципам гигиены сна (см. далее). Подростку рекомендуют использовать кровать только для сна и сразу вставать из кровати при невозможности заснуть (контроль стимулов), ограничить время пребывания в кровати до реального времени сна (ограничение сном). Кроме того, подростка обучают техникам релаксации, позволяющим снизить уровень тревожности. Необходимость в приеме снотворных средств возникает редко.

*Основные принципы гигиены сна в подростковом возрасте:*

1. **Необходимо ложиться спать и просыпаться примерно в одно и то же время.** Время засыпания и пробуждения не должно различаться больше чем на 1 ч в учебные и выходные дни.
2. **Избегайте избыточного сна в выходные,** чтобы компенсировать дефицит сна. Избыточный сон повышает вероятность проблем, связанных с засыпанием.
3. Если возникает потребность спать днем, дневной сон должен быть **коротким** (не более 1 ч) и по времени **приходиться на ранние послеобеденные часы**. Однако, если имеются проблемы с засыпанием ночью, **дневной сон** может только усугубить эти проблемы и должен быть исключен.

4. **Необходимо проводить достаточно времени на свежем воздухе** ежедневно. Воздействие солнечного света помогает правильно настроить внутренние «часы» нашего организма.
5. **Необходимо регулярно выполнять физические упражнения.** Физическая активность может способствовать более быстрому засыпанию и более глубокому сну.
6. **Необходимо использовать кровать только для сна.** В кровати не следует читать, изучать учебную литературу, слушать музыку, смотреть телевизор и др.
7. **30–60 мин до сна нужно провести в спокойной обстановке.** В это время можно отдыхать, заниматься спокойными и приятными видами деятельности, например читать книгу или слушать спокойную музыку; при этом физическая и умственная активность снижается, что помогает организму перестроиться для облегчения засыпания. В этот период перед сном не следует готовиться к учебным занятиям, смотреть возбуждающие или страшные фильмы, заниматься спортом или другими видами деятельности, требующими больших затрат энергии.
8. **Необходимо принимать пищу регулярно и не следует ложиться спать на голодный желудок.** Легкая пища перед сном оказывает благоприятное действие, однако обильный прием пищи за 1 ч до сна может его нарушить.
9. **Избегайте приема пищи и напитков, содержащих кофеин** (к ним относятся кола и другие кофеинсодержащие напитки, кофе, чай и шоколад), в промежуток между обедом и сном.
10. **Не употребляйте алкоголь.** Алкоголь нарушает сон и может стать причиной пробуждений в течение ночи.
11. **Курение нарушает сон.** Не следует курить по крайней мере за час до сна (а лучше вообще не курить!)
12. **Не принимайте снотворные препараты, мелатонин и другие снотворные средства,** за исключением тех, которые специально рекомендованы врачом. Прием этих препаратов может представлять опасность для здоровья, кроме того, проблемы, связанные со сном, часто возобновляются после отмены снотворных.

*Нарколепсия* — это первичное расстройство в виде избыточной сонливости в дневное время, частота которого составляет 0,05 % среди американцев. Симптомы нарколепсии часто появляются

в подростковом возрасте, однако обычно не распознаются и не диагностируются до взрослого возраста. Примерно в 25 % случаев указания на нарколепсию имеются в семейном анамнезе пациентов с нарколепсией. Возможна вторичная нарколепсия после черепно-мозговой травмы или на фоне других заболеваний. Основным и, как правило, первым проявлением нарколепсии служат повторные эпизоды глубокого сна, которые могут возникать во время как отдыха, так и занятий какой-либо деятельностью (в процессе разговора, во время еды и др.). Такие «приступы сна» могут быть очень короткими (микросон), приводя, преимущественно, к снижению внимания и нарушению настроения. Таким образом, у пациентов с нарколепсией может первоначально диагностироваться психическое расстройство, такое как СГДВ или депрессия. К другим симптомам, которые могут возникать при нарколепсии, относятся катаlepsия (внезапное генерализованное или частичное падение мышечного тонуса, обычно в ответ на эмоциональные стимулы), гипнагогические (при засыпании) и гипнопомпические (при пробуждении) зрительные, слуховые или тактильные галлюцинации и сонный паралич (временная потеря произвольного мышечного контроля) при засыпании или при пробуждении. «Золотым стандартом» диагностики служит полисомнографическая запись в течение всей ночи с последующим выполнением множественного теста латенции ко сну. Этот тест включает серию ситуаций, провоцирующих сон, во время которых пациент, страдающий нарколепсией, демонстрирует патологическое укорочение латентного периода засыпания, а также периода REM-сна, наступающего сразу после засыпания. Лечение нарколепсии обычно включает комбинированную медикаментозную терапию, нацеленную на устранение дневной сонливости (психостимуляторы) и подавление REM-сна для предотвращения приступов катаlepsии.

«Синдром беспокойных ног»/расстройство в виде периодических движений конечностей во сне — расстройство сна с ощущением дискомфорта, который часто описывается как ползание мурашек, преимущественно в нижних конечностях, в периоды отдыха и отсутствия активности (например, при засыпании) и уменьшается при движении. У маленьких детей это может проявляться как «боль роста» в ногах. Эти неприятные ощущения мешают уснуть, и нередко больные засыпают очень поздно.

«Синдром беспокойных ног», по-видимому, имеет генетическую основу; провоцирующие факторы включают повышенное содержание кофеина в пищевом рационе, дефицит железа (низкий уровень ферритина) и беременность. Хотя распространенность «синдрома беспокойных ног» у подростков неизвестна, это расстройство диагностируется примерно у 1 на 2000 взрослых. Считается, что это заболевание связано со снижением дофаминергической активности, поэтому фармакотерапия, как правило, включает дофаминергические препараты. Примерно 80 % пациентов отмечают повторные ритмичные толчкообразные движения нижних конечностей во время сна, называемые периодическими движениями конечностей во сне. Пациент, как правило, не знает об этих движениях и о том, что они приводят к фрагментации сна. Как «синдром беспокойных ног», так и расстройство в виде периодических движений конечностей во сне может приводить к выраженной сонливости в дневное время, а также к невнимательности и гиперактивности. «Синдром беспокойных ног» — это клинический диагноз, а для установления диагноза расстройства в виде периодических движений конечностей во сне требуется полисомнографическое исследование для регистрации характерных ритмических движений мышц передней группы голени и частей пробуждений.

**Обследование детей с нарушениями сна.** Обследование детей с жалобами на нарушения сна включает тщательный сбор анамнеза для выявления соматических недугов, которые могут вызвать нарушения сна, включая аллергию, состояния, сопровождающиеся острым или хроническим болевым синдромом, и сопутствующую медикаментозную терапию. Важное значение имеет история развития ребенка; выше упоминалось о взаимосвязи между нарушениями сна и тяжелой задержкой развития. Оценка поведения ребенка в школе, дома и в других ситуациях — ключ к выявлению расстройств настроения, поведения и когнитивных функций, являющихся последствием нарушений сна. Оценку характеристик сна ребенка, включая его продолжительность, время засыпания и пробуждения, лучше проводить с помощью специального дневника сна, в котором родители ежедневно регистрируют основные особенности сна ребенка в течение определенного периода. Анализ привычек ребенка, связанных со сном, содержания кофеина в пищевом рационе, условий окружающей среды,

в которых спит ребенок (температура, шум и др.), может помочь выявить внешние факторы, которые вносят вклад в развитие проблем сна у ребенка.

Патологические симптомы, наблюдаемые ночью, могут указывать на заболевание, лежащее в основе нарушений сна, например обструктивное апноэ во сне (ребенок громко храпит, задыхается, наблюдается судорожный вдох, потливость) или синдром периодических движений конечностей во сне (беспокойный сон, повторные ударяющие, толчкообразные движения в конечностях). При обследовании ребенка с нарушениями сна только в редких случаях рекомендуется исследование в течение всей ночи, за исключением синдрома обструктивного апноэ во сне (см. т. 4, гл. 470) или периодических движений конечностей во сне, а также в случае необычных проявлений пароксизмальных дневных расстройств или при необъяснимой дневной сонливости.

## ЛИТЕРАТУРА

- Carskadon M. A., Wolfson A. R., Acebo C. et al.* Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep* 1998; 21(8): 871–81.
- Dahl R. E.* Narcolepsy in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1996; 5(3): 649–59.
- Ferber R., Kryger M.* Principles and Practice of Sleep Medicine in the Child. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1995.
- Ferber R.* Clinical assessment of child and adolescent sleep disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1996; 5(3): 569–79.
- Mindell J. A., Owens J. A., Carskadon M. A.* Developmental features of sleep. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999; 8(4): 695–719.
- Morrison D. N., McGee R., Stanton W. R.* Sleep problems in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31(1): 94–9.
- National Sleep Foundation: Adolescent Sleep Needs and Patterns. — Washington, DC, 1999; [www.sleepfoundation.org](http://www.sleepfoundation.org).
- Picchiatti D. L., Walters A. S.* Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1996; 5(3): 729–40.
- Rosen G. M., Ferber R., Mahowald M. W.* Evaluation of parasomnias in children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1996; 5(3): 601–14.
- Sheldon S. H., Spire J. P., Levy H. B.* Pediatric Sleep Medicine. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1992.
- Wise M. S.* Childhood narcolepsy. *Neurology* 1998; 50 (Suppl. 1): S37–S42.
- Wolfson A. R.* Sleeping patterns of children and adolescents. *Sleep Disorders* 1996; 5(3): 549–64.

## Глава 605

### Патологические привычки

Нил В. Борис (Neil W. Boris),  
Ричард Дальтон (Richard Dalton)

Патологические привычки включают повторные действия, такие как кивание головой, вращение туловища, сосание пальца, обгрызание ногтей, вырывание волос (трихотилломания), скрипение зубами (бруксизм), биение одной из частей тела, манипуляция частями тела, повторные вокализации, заглатывание воздуха (аэрофагия). В эту группу также включаются тики — произвольные сокращения в различных мышечных группах. У многих детей в разные возрастные периоды обнаруживаются привычные повторные действия, которые можно считать привычками. Являются ли они патологическими, зависит от степени физической, эмоциональной и социальной активности ребенка. Иногда патологические привычки имитируют поведение окружающих взрослых. Многие из привычек возникают как обычные движения, но по некоторым причинам они становятся повторными, утрачивают первоначальный смысл. Например, у ребенка с конъюнктивитом образуется большое количество слез, ребенок постоянно вытирает их, прикрывая глаза. Это действие может стать повторным, не связанным с заболеванием глаз и в дальнейшем сохраняться только как нарушение поведения. Такие симптомы часто не замечают родители и другие окружающие люди. Другие движения, такие как ритмичные повороты головы, биение о стены, также остаются без внимания родителей, поскольку возникают, когда маленький ребенок остается один; эти движения необходимы ребенку для улучшения его настроения. У многих детей, которые бьются головой о стену или повторно поворачивают голову, отмечается эмоциональная депривация или задержка психического развития. В любом случае эти движения отражают внутренний дискомфорт. Некоторые дети накручивают на палец свои волосы или играют с частями своего тела. По мере взросления они могут научиться контролировать некоторые ритмические паттерны, особенно находясь в обществе. Однако иногда волнение увеличивает выраженность привычных повторных действий.

Частота патологических привычек неизвестна, это связано с тем, что патологические привычки представляют собой гетерогенную группу нарушений с различной причиной. Течение расстройства может быть различным, хотя дети с умственной отсталостью более устойчивы к лечению.

*Скрипение зубами, или бруксизм*, — довольно частое состояние, которое может начинаться в первые 5 лет жизни; отмечается его взаимосвязь с тревогой в течение дня. Если на бруксизм не обращают внимание, у ребенка возникают проблемы с прикусом. Помогая ребенку найти пути для уменьшения тревоги, можно воздействовать и на бруксизм, однако работы по психологическому лечению бруксизма в настоящее время практически отсутствуют. Время перед сном родители должны проводить, читая или разговаривая с ребенком, создавая состояние спокойствия и комфорта, — все это способствует исчезновению страхов и обид, которые накопились в течение дня. Ребенку необходима эмоциональная поддержка в течение всего дня. В настоящее время неизвестно, в какой степени бруксизм — состояние патологическое. При хроническом бруксизме необходима своевременная консультация стоматолога; также следует иметь в виду возможность хронической боли в мышцах лица или в височно-нижнечелюстном суставе.

*Сосание пальца* является нормальным феноменом у грудных детей и детей до 2 лет. У детей более старшего возраста, сосущих палец, может нарушаться прикус. Подобно другим ритмическим паттернам поведения, сосание пальца, вероятно, является способом, облегчающим самостоятельное засыпание. Наилучшая стратегия при сосании пальца — обеспечить ребенка адекватной эмоциональной поддержкой. Родители должны игнорировать сосание пальца, по возможности уделяя больше внимания положительным аспектам в поведении ребенка. Если родители пытаются активно подавить эту вредную привычку у ребенка, то ему необходимо предложить что-то взамен. Применение неприятных на вкус веществ (например, горчицы) для подавления сосания пальца недостаточно эффективно и может рекомендоваться как вторая линия воздействия.

*Тики.* Тики являются повторными сокращениями мышечных групп под влиянием электрохимических сигналов ЦНС. Тики возникают в мышцах лица, шеи, плеч, туловища и рук. Они могут выглядеть как облизывание губ и гримасничанье, высовыва-

ние языка, моргание глазами, покашливание и т. д. Тики можно подавить произвольно. Их необходимо отличать от приступов *petit mal* или других негенерализованных эпилептических приступов. Эпилептические приступы характеризуются транзиторным нарушением сознания во время моргания или облизывания губ либо амнезией всего произошедшего. В некоторых случаях для дифференциальной диагностики тикозного расстройства и эпилепсии может потребоваться электроэнцефалография (ЭЭГ). Тики следует отличать от гиперкинезов и дистоний; в этом помогает их исчезновение во сне и возможность сознательно контролировать их на короткое время. Однако очень сложно подавлять тики надолго. В некоторых случаях тики транзиторные; в других случаях развитие тиков по времени связано с назначением дофаминергических агонистов (психостимуляторов) и отмена препарата обычно, но не всегда приводит к ремиссии тиков. Клинические исследования подтверждают, что примерно у 50 % пациентов после повторного применения психостимуляторов тики не возобновляются.

ЭЭГ-исследование и тестирование когнитивных навыков не обнаруживают различия между пациентами с тиками и контрольной группой. Многим детям с простыми моторными тиками лечения не требуется, можно рекомендовать коррекцию таких нарушений, как нейропсихологическая дисфункция, школьная дезадаптация и сниженная самооценка. Все эти сочетающиеся проблемы поддаются психотерапевтическому воздействию.

*Синдром Жилье де ла Туретта* встречается с частотой 0,5 на 1000 человек; чаще дебютирует в детском возрасте. У 50 % пациентов с синдромом Туретта первые симптомы возникают до 7 лет. Это хронические двигательные и голосовые тики (для диагноза необходимо наличие обоих). В большинстве случаев имеются полиморфные тики или сложные вокальные феномены, такие как гавканье и хрюканье. В редких случаях наблюдается выкрикивание нецензурных слов. Синдром Туретта чаще встречается у родственников первой степени родства с таким же заболеванием, чем в общей популяции; мальчики болеют в 3–4 раза чаще, чем девочки. Заболевают чаще европейцы, чем представители других рас.

Дети с синдромом Туретта часто страдают от сочетанных нарушений поведения, эмоциональной сферы и школьной дезадаптации. В частности, эти дети имеют большой риск развития обсессивно-

компульсивного расстройства (ОКР), СГДВ и девиантного поведения. Тот факт, что синдром Туретта очень часто сочетается с указанными психическими расстройствами, предполагает дисфункцию одних и тех же областей мозга. Хотя этиология синдрома Туретта неизвестна, предполагается влияние генетических, нейробиологических, психологических и средовых факторов. По данным нейровизуализации отсутствует нормальная асимметрия полосатых тел. При назначении психостимуляторов происходит обострение тиков, что доказывает участие дофаминергических нейронов в развитии тикозного расстройства и синдрома Туретта. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) выявляет дисфункцию в рецепторах дофамина. Кроме того, известно, что, как и в случае ОКР, у части детей внезапное развитие синдрома Туретта в препубертатном возрасте обусловлено *аутоиммунным нейропсихическим расстройством детского возраста, ассоциированным со стрептококковой инфекцией (PANDAS)*: при котором антитела к стрептококку группы А перекрестно реагируют на нейроны базальных ганглиев, вызывая характерные симптомы. Заподозрить PANDAS следует, если проявления синдрома Туретта отмечены у ребенка вскоре после перенесенного фарингита. В большинстве случаев тики или навязчивости возникают после повторных эпизодов инфекции. На наличие у ребенка PANDAS указывают анамнез (ангина) и высокие титры антистрептолизина О. Лечение PANDAS включает антибиотикотерапию для подавления стрептококковой инфекции и профилактики обострений. В момент острой инфекции можно применять внутривенное введение иммуноглобулина и даже плазмаферез в случаях тяжелого течения заболевания, однако нет данных об эффективности этих методов. В некоторых случаях болезнь Лайма (боррелиоз) может дебютировать с клинических проявлений синдрома Туретта (см. т. 3, гл. 272). Многие факторы внешней среды, например эмоциональные стрессы, влияют на течение тиков и синдрома Туретта. Данные лабораторных исследований неспецифические; неспецифические изменения ЭЭГ обнаруживаются у 80 % пациентов. Также отмечаются различные изменения нейромедиаторов и их метаболитов, вербальных субшкал психометрических тестов.

Лечение синдрома Жилье де ла Туретта назначается только после тщательного изучения таких сочетанных нарушений у ребенка, как СГДВ, ОКР

или девиантное поведение; при этом учитываются благоприятное влияние и побочные эффекты медикаментозных препаратов. Как правило, необходима лишь поддерживающая поведенческая терапия. Существуют общественные организации, оказывающие социальную поддержку детям и их семьям, например Ассоциация синдрома Туретта. Медикаментозная терапия назначается, если тики нарушают социальную сферу или способность к обучению. Существует несколько противоположных взглядов на то, какая группа препаратов является препаратами выбора. Тем не менее в плацебоконтролируемых исследованиях доказано, что наиболее эффективны нейролептики. Дофаминергические антагонисты галоперидол и пимозид уменьшают частоту тиков у 65 % пациентов. Из-за потенциальной возможности тяжелых побочных эффектов обоих препаратов многие клиницисты в настоящее время предпочитают новые нейролептики — рисперидон и оланзапин. Клонидин,  $\alpha_2$ -агонист, также вызывает эффект, по данным исследований. Однако седация и снижение артериального давления (АД) — частые побочные явления клонидина; роль гуанфацина (тенекс), у которого седация менее выражена, не доказана (см. п. 612.2). Согласно современным исследованиям, для лечения моторных тиков можно применять ботулотоксин.

Некоторым детям с синдромом Туретта необходима медикаментозная терапия для устранения обсессивно-компульсивных симптомов, улучшения внимания и коррекции импульсивности. К сожалению, психостимуляторы, назначенные детям, у которых СГДВ сочетается с синдромом Туретта, для лечения гиперактивности и дефицита внимания, ухудшают течение тиков. Поэтому, назначая медикаментозное лечение при СГДВ, врач должен взвесить все за и против в связи с потенциальным негативным влиянием психостимуляторов на тики. Синдром Туретта может продолжаться всю жизнь; по данным исследований, в подростковом возрасте и у молодых людей происходит значительный регресс симптомов примерно в  $2/3$  случаев.

## ЛИТЕРАТУРА

- Coffey B. J., Biederman J., Geller D. A. et al.* The course of Tourette's disorder: A literature review. *Hard Rev Psychiatry* 2000; 8: 192–8.
- Cohen D., Leckman J.* Developmental psychopathology and neurobiology of Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 2–15.
- Foster L. G.* Nervous habits and stereotyped behaviors in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 711–7.
- Leonard H. L., Swedo S. E.* Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS)/ *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2001; 4: 191–8.
- March J. S., Leonard H. I.* Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1265–73.
- Muller-Vahl K. R., Rerding G., Kolbe H. et al.* Dopamine D2 receptor imaging in Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Neural Scand* 2000; 101: 165–71.
- Sallee F. R., Nesbitt L., Jackson C. et al.* Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1057–64.
- Scahill L., Chappell P. B., King R. A. et al.* Pharmacologic treatment of tic disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9: 99–117.

## Глава 606

### Тревожные расстройства

Брайан Стаффорд (*Brian Stafford*),  
Нил В. Борис (*Neil W. Boris*),  
Ричард Дальтон (*Richard Dalton*)

Тревожность имеет эволюционное значение и является нормальным феноменом. Тревожность характеризуется физиологическим компонентом, который обусловлен вегетативной нервной системой, и поведенческим, который проявляется в подавленности и снижении активности. Когда тревожность становится слишком выраженной, она влияет на социальные контакты и нормальное развитие, поэтому врач обязан своевременно диагностировать и начинать лечение этого состояния. Тревожное расстройство изоляции, социофобия с началом в детском возрасте, генерализованное тревожное расстройство, ОКР, фобии, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и панические атаки — все эти состояния сочетаются с общей или специфической тревожностью, часто ассоциированной с преморбидными ситуациями. В целом группа тревожных расстройств является самой распространенной психической патологией детского возраста: эпидемиологические данные свидетельствуют, что тревожные расстройства встречаются у

5–18 % детей и подростков. Они часто сочетаются с другими психическими заболеваниями (включая вторичные тревожные расстройства) и нередко значительно нарушают повседневную деятельность больного.

Поскольку тревога встречается в норме, а при увеличении выраженности вызывает нарушение поведения, педиатр должен отличать нормальную тревогу от патологической. К счастью, тревожность зачастую уменьшается по мере взросления. Например, большинство страхов и волнений появляется у грудных детей в возрасте 7–9 мес. Исследования показывают, что тревожность, связанная с незнакомыми ситуациями (боязнь новых стимулов в сочетании с физиологическим возбуждением), отмечается у 10–15 % детей в возрасте 12 мес. У многих из этих детей в дальнейшем не развивается клинически значимый уровень тревожности, который может привести к нарушению поведения. Однако данные длительных катамнестических исследований показывают, что для возникновения клинически выраженных тревожных нарушений необходим не столько семейный анамнез тревожного расстройства, сколько социальные проблемы у матери. Если во время осмотра педиатра ребенок беспокоен и его трудно осмотреть, в дальнейшем следует исключать у него повышенный уровень тревожности.

У дошкольников типичными являются специфические страхи темноты, животных и вымышленных ситуаций. Беспокойство по поводу нарушения повседневного режима, стремление к неизменности заведенного порядка (так называемый феномен «только так правильно») также часто приобретают характер тревожного расстройства в дошкольном возрасте. Умение родителей успокоить и поддержать ребенка помогает ему благополучно пройти этот период. Хотя большинство детей в школьном возрасте перестают бояться вымышленных ситуаций, как в раннем детстве, в некоторых случаях эти страхи замещаются страхом нанесения себе вреда и т. п. У подростков нередко встречаются социальная тревога и генерализованное беспокойство (о школе, друзьях и семье).

На развитие некоторых тревожных расстройств в той или иной степени влияют генетические факторы или темперамент, причиной других служат средовые факторы, которые обычно трудно установить. Например, страх перед незнакомым в раннем детстве является предшественником социофобии,

генерализованной тревожности и селективного мизантизма. ОКР и другие расстройства, сочетающиеся с ОКР-подобным поведением, например синдром Туретта и другие тикозные расстройства, имеют генетическую основу (см. гл. 605). Средовые факторы, такие как отношения детей и родителей и психическая травма, в большей степени способствуют появлению тревожного расстройства изоляции и ПТСР. Даже при тех расстройствах, дебют которых связан со средовыми факторами, характер и взаимоотношения с родителями формируют черты патологического поведения еще до развития заболевания.

*Тревожное расстройство изоляции* характеризуется неправдоподобными и хроническими страхами нанесения вреда в отсутствии близких (например, дети боятся ходить в школу одни, спать, если рядом нет родителей); хроническим избеганием одиночества, ночными кошмарами, многочисленными соматическими жалобами и жалобами на плохое настроение. Первые клинические проявления этого расстройства могут быть незаметными до 3-го или 4-го класса. Обычно заболевание развивается после каникул, периода, когда ребенок был дома из-за болезни, или при изменениях отношений в семье из-за болезней, развода или других факторов. Во многих случаях родители не могут вернуть ребенка в школу. В таких ситуациях педиатры должны исключить депрессию или тревожность у родителей. Часто необходимы лечение родителей или семейная психотерапия для успешного лечения тревожного расстройства изоляции у ребенка.

Большой процент детей с тревожным расстройством изоляции испытывает панические атаки, находясь вдали от родителей. У них повышен риск развития панического расстройства в подростковом возрасте. Если у ребенка диагностировано обострение выраженной тревоги, показаны антидепрессанты или анксиолитики. Сравнительное исследование трициклических антидепрессантов (например, имипрамина) и бензодиазепинов (например, клоназепам), показало, что эти препараты неэффективны. Существуют данные, которые доказывают эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — SSRI (см. п. 612.2). Также способствуют выздоровлению индивидуальная и/или групповая поведенческая терапия, но особое внимание следует уделять отношениям внутри семьи.

*Социофобия с дебютом в детском возрасте* характеризуется выраженной тревожностью в обще-

ственных местах (включая школу), приводящей к социальной изоляции. Эти дети и подростки часто общаются лишь с членами своей семьи и близкими знакомыми. Течение заболевания вариабельно, не исключен благоприятный прогноз. Однако некоторые дети испытывают выраженный дискомфорт из-за своей неспособности устанавливать контакты со сверстниками и поэтому нуждаются в лечении. Отягощение семейного анамнеза нехарактерно для детей с социофобией. Препаратами выбора являются SSRI. Бупирон, алпразолам и феназепам также могут быть эффективны, однако они менее изучены и не являются препаратами первого выбора (см. п. 612.2).

*Школьные фобии (отказ от посещения школы)* сочетаются с изолированным тревожным расстройством и социофобией. Они составляют 1–2 % всех наиболее частых жалоб, адресованных педиатру. Маленькие дети часто боятся расставаться с родителями, что нередко сочетается с беспокойством за их здоровье (тревожное расстройство изоляции). У детей более старшего возраста чаще возникают страхи быть непохожими или смешными в глазах окружающих (социофобия). Часто встречаются соматические жалобы, особенно боль в животе и головная боль. У 75 % детей, которые отказываются ходить в школу, наблюдаются клинические и субклинические депрессивные симптомы. К этому расстройству приводят напряженные отношения с родителями или другие указания на внутрисемейные конфликты, например ссоры, развод и другие серьезные проблемы. Терапия школьной фобии должна быть направлена на нормализацию отношения детей с родителями и даже включать семейную психотерапию. Необходимо также работать с учителями, которые должны уделять особое внимание детям с тревожностью. В типичных случаях эффективно общение с родителями в спокойной обстановке, когда они каждый день провожают ребенка в школу и встречают его из школы. Если, несмотря на терапию, отказ ходить в школу сохраняется, показана консультация детского психиатра. Маленькие дети с аффективными нарушениями имеют хороший прогноз, у подростков при постепенном начале заболевания или выраженности соматических жалоб прогноз более серьезный.

*Селективный мутизм* (прежнее название — элективный мутизм) — состояние, которое недавно было определено как социофобия с выраженными социальными нарушениями. Дети с селективным

мутизмом разговаривают почти исключительно дома и не могут этого делать в других местах, например в школе, детском саду, в гостях у родственников. На развитие заболевания влияют один или несколько стрессовых факторов, таких как переход в новую школу, конфликт с родителями или симблингом, — все это приводит к тому, что ребенок, уже научившийся говорить, замолкает. Для лечения детей с выраженными симптомами заболевания, которые посещают школу, наиболее эффективен флуоксетин (см. п. 612.2).

*Паническое расстройство* — это синдром с рецидивирующими эпизодами выраженного страха или дискомфорта, во время которых возникают физические и психологические нарушения. К соматическим симптомам относятся сердцебиение, обильный пот, дрожь, одышка, боль в груди, тошнота, головокружение. Панической атакой можно считать острый респираторный приступ у детей, который проявляется остановкой дыхания без лихорадки, озноба или стридора. Сочетанные психологические симптомы включают страх смерти, потерю контроля. Паническое расстройство редко возникает до подросткового возраста, пик его начала приходится на возраст 15–19 лет. Предварительные результаты исследований у взрослых показывают, что предрасполагающими факторами к развитию панического расстройства являются реактивность вегетативной нервной системы и тревожность. Высокий уровень панических атак также напрямую связан с половым созреванием. У некоторых подростков с паническим расстройством может развиваться **агорафобия** — навязчивый страх — боязнь открытых пространств. Ни паническое расстройство, ни агорафобия хорошо не изучены у детей и подростков. Как и у взрослых с паническим расстройством, при лечении подростков наиболее эффективны SSRI (см. п. 612.2).

Дети, которые страдают от *генерализованного тревожного расстройства*, часто испытывают неправдоподобные (нерациональные, нереалистичные) переживания (страхи) по поводу грядущих событий или собственных прошлых поступков. Они обычно предъявляют соматические жалобы, фиксированы на своих переживаниях, очень застенчивы, часто нуждаются в психологической поддержке и утешении, им трудно расслабиться. Дебют может быть постепенным или внезапным, однако заболевание редко наблюдается до пубертатного возраста. Мальчики и девочки поражаются

с одинаковой частотой, распространенность расстройства среди подростков составляет 2,4 %. Генерализованное тревожное расстройство преимущественно диагностируется у детей с белым цветом кожи, относящихся к среднему и средне-высокому социальным классам. Дети с генерализованным тревожным расстройством, как правило, являются кандидатами для когнитивно-поведенческой терапии, в некоторых случаях может быть показан курс терапии буспироном или SSRI.

Важно дифференцировать генерализованное тревожное расстройство от специфических повторяющихся навязчивых мыслей, которые внедряются в сознание (обсессии), и повторяющихся ритуалов или движений, вызванных тревогой (компульсии). Наиболее часто обсессии ассоциируются со страхом, что может произойти что-то страшное, и потребностью в неизменности заведенного порядка и однообразии. К наиболее распространенным обсессиям относится мытье рук, потребность поправлять волосы, убедиться (проверить), что дверь заперта, и прикасаться к разным предметам. В стрессовых ситуациях (когда ребенок собирается ложиться спать или готовится к школе) некоторые дети трогают определенные предметы, произносят определенные слова, многократно моют руки. ОКР диагностируется в тех случаях, когда навязчивые мысли и ритуалы вызывают дистресс, отнимают много времени или мешают профессиональной либо социальной деятельности больного. Шкала ОКР Йела–Брауна (Yale–Brown) у детей (С-YBOCS) и опросник тревожных расстройств для детей (ADIS-C) — диагностически значимые и достоверные методы выявления пациентов с ОКР. Шкала С-YBOCS помогает оценить динамику состояния на фоне терапии. При нейровизуализации выявляют аномалии в лобных долях, базальных ганглиях и их ассоциативных путях. ОКР может проявляться в дошкольном периоде или внезапно развивается в более старшем возрасте.

В контролируемых исследованиях доказана эффективность как фармакотерапии, так и когнитивно-поведенческой терапии при ОКР. Установлена эффективность всех препаратов из класса SSRI, флувоксамин и сертралин одобрены к применению Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration — FDA). Кломипрамин (анафранил) — препарат из класса трициклических антидепрессантов — был первым препаратом,

допущенным FDA к применению в лечении ОКР у детей; однако он может вызывать побочные эффекты, типичные для трициклических антидепрессантов: сухость во рту, головокружение, повышенная утомляемость, сонливость и тремор. Кроме того, трициклические антидепрессанты могут вызывать патологические изменения на ЭКГ, поэтому до начала лечения и периодически в процессе терапии необходима ее регистрация.

Результаты контролируемых исследований позволяют предположить, что когнитивно-поведенческая терапия может быть более эффективной и приводить к более выраженному купированию симптомов, чем изолированная фармакотерапия, однако курс лечения при когнитивно-поведенческой терапии более длительный. По этой причине многие эксперты рекомендуют сочетанную поведенческую и фармакотерапию, если ответ на медикаментозную терапию неполный или при тяжелом течении заболевания.

Предполагается, что у 10 % детей с ОКР причиной появления или ухудшения симптомов заболевания служат инфекции, вызванные  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А. Предполагается, что как и в случае хореи Сиденгама, данный бактериальный агент запускает образование антинейрональных антител, перекрестно реагирующих с нервными клетками в области хвостатого ядра у генетически предрасположенных лиц, что приводит к развитию отека в этой области и появлению симптомов ОКР. Это подтип ОКР относится к группе PANDAS, характеризуется внезапным и быстрым развитием или ухудшением течения ОКР или тиков и ассоциацией неврологических нарушений с недавно перенесенной стрептококковой инфекцией. Педиатрам необходимо помнить о возможности инфекционного генеза в некоторых случаях тикозного расстройства и ОКР, требующих специфических терапевтических подходов (см. гл. 605).

Дети, страдающие *фобией*, избегают специфических предметов или ситуаций, которые провоцируют физиологическое возбуждение (например, собаки или пауки). Ни обсессии, ни конвульсии не ассоциируются с ощущением страха, а фобии только в редких случаях нарушают социальную деятельность пациента, процесс обучения и межличностные взаимоотношения. Родители детей, страдающих фобиями, должны оставаться спокойными при появлении у ребенка признаков трево-

ги и паники. Родители, которые сами начинают волноваться в этой ситуации (которым передается тревога ребенка), могут усилить тревогу у ребенка. Педиатр может прервать этот порочный круг, объяснив родителям, что фобии встречаются достаточно часто и редко вызывают какие-либо серьезные нарушения. Частота специфических фобий в детском возрасте составляет 0,5–2 %. Систематическая десенсибилизация — форма поведенческой терапии, которая позволяет пациенту постепенно адаптироваться к предмету или ситуации, вызывающей страх, и способствует обучению технике релаксации для лечения тревоги. Последовательное многократное применение этой техники приводит к уменьшению тревоги, возникающей в ответ на фобический стимул.

*Посттравматическое стрессовое расстройство* — это тревожное расстройство, возникающее в результате длительных (отдаленных) последствий и кратковременных эффектов травмы, которая вызывает поведенческие и физиологические нарушения в младшем, детском и подростковом возрасте. Выделена новая диагностическая категория — *острое стрессовое расстройство*, отражающая тот факт, что травматические события часто вызывают острое развитие симптомов, которые могут в дальнейшем сохраняться или претерпевать обратное развитие. Предшествующее травматическое воздействие, другие психопатологические проявления в анамнезе и симптомы ПТСР у родителей предопределяют развитие данного заболевания в детском возрасте. Оказалось, что многие психопатологические состояния в подростковом возрасте и у взрослых, такие как кондуктивное расстройство, депрессия и некоторые личностные нарушения, связаны с предшествующей травмой. ПТСР также ассоциируется с расстройствами настроения, деструктивным поведением и другими заболеваниями в детском возрасте. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность ПТСР в популяции детей до 18 лет составляет 6 %. У многих других детей (до 40 %) могут выявляться отдельные симптомы заболевания, однако данные случаи не удовлетворяют всем диагностическим критериям ПТСР.

Для установления диагноза ПТСР необходима идентификация угрожающего для жизни события, которое нанесло вред ребенку или близкому для него человеку и которое вызывает сильный стресс или страх. Для установления диагноза необходимы

также три группы (кластеры) симптомов: повторное переживание, избегание и гипервозбуждение. Стойко сохраняющееся повторное переживание стрессового события посредством навязчивых мучительных воспоминаний, ночных кошмаров и «проигрывание» болезненной ситуации в играх — типичная реакция в детском возрасте. Стойкая тенденция к избеганию ситуаций, напоминающих о травматическом событии, и притупление эмоционального ответа в виде изоляции, амнезии и избегания составляют вторую группу (кластер) поведенческих симптомов. Наконец симптомы гипервозбуждения включают нарушение сна, бессонницу, нарушение концентрации внимания, усиление start-реакции и возбуждение и являются завершающим звеном в профиле симптомов ПТСР. Иногда после травматического события у детей отмечается некоторый регресс психомоторного развития. Симптомы избегания обычно наблюдаются у маленьких детей, у детей более старшего возраста чаще распространены симптомы повторного переживания события и гипервозбуждения. Могут встречаться повторное «проигрывание» травматического события в играх, психосоматические нарушения и ночные кошмары.

После травматического события необходимо в первую очередь сфокусировать внимание на соединении ребенка с родителями и оказании первой помощи ребенку в безопасном месте. Быстрое купирование боли может снизить вероятность ПТСР в будущем и облегчает процесс адаптации в повседневной жизни, в том числе способствует налаживанию регулярного сна. Долговременное лечение может включать индивидуальную, групповую, школьно-ориентированную и семейную психотерапию, а также фармакотерапию в отдельных случаях. Индивидуальная терапия направлена на трансформацию идеи «жертвы» у ребенка в идею «выживания» и может осуществляться посредством игровой, психодинамической и когнитивно-поведенческой терапии. Работа в группе также помогает идентифицировать детей, требующих более интенсивного терапевтического вмешательства. Цель работы с семьей состоит в том, чтобы помочь ребенку выработать чувство безопасности, понять его эмоциональные реакции и идентифицировать тревожные ситуации, в которых ребенок в наибольшей степени нуждается в поддержке со стороны членов семьи. Клонидин или гуанфацин могут быть эффективны в лечении нарушений

сна, постоянного возбуждения и страхов. При сочетании тревожного расстройства с депрессией и отсутствием аффектов возможно назначение антидепрессантов класса SSRI (сертралин, пароксетин или нефазодон). Трициклические антидепрессанты также могут быть эффективны в лечении подростков, однако успешность их применения у детей более младшего возраста не доказана (см. п. 612.2).

## ЛИТЕРАТУРА

- Abellarte M. J., Ginsburg G. S., Walkup J. T. et al. The treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1567–78.
- Anonymous: Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 1279–85.
- Crawford A. M., Manassis K. Familial predictors of treatment outcome in childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1182–9.
- Kendall P. C., Brady E. U., Verduin T. L. Comorbidity in childhood anxiety disorders and treatment outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 787–94.
- King N. X., Bernstein G. A. School refusal in children and adolescents: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 197–205.
- Manassis K. Childhood anxiety disorders: Lessons from the literature. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 724–30.
- Rapoport J. L., Inoff-Germain G. Treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41: 419–31.
- Zahn-Waxler C., Klimes-Dougan B., Slattery M. J. Internalizing problems of childhood and adolescence: Prospects, pitfalls, and progress in understanding the development of anxiety and depression. *Dev Psychopathol* 2000; 12: 443–56.

## Глава 607

### Аффективные расстройства

Нил В. Борис (Neil W. Boris), Ричард Дальтон (Richard Dalton), Марк А. Форман (Marc A. Forman)

К основным аффективным расстройствам, или изменениям настроения, в детском и подростковом возрасте относятся большая депрессия, дистимическое расстройство и биполярное расстройство.

## 607.1. БОЛЬШАЯ ДЕПРЕССИЯ<sup>1</sup>

Хотя в прошлом существовали сомнения по поводу того, могут ли дети до пубертатного возраста переживать депрессию, характерную для взрослых, они разрешились после введения в практику структурированных опросников и оценочных шкал депрессии. *Большая депрессия* характеризуется дисфорией (которая у детей может проявляться как раздражительность), а также выраженной потерей интереса к повседневной жизни и отсутствием положительных эмоций (невозможность получать удовольствие). К диагностически значимым симптомам также относятся значительное изменение массы тела, связанное со снижением или повышением аппетита, бессонница или гиперсомния, психомоторное возбуждение или заторможенность, чувство усталости или потери сил большую часть времени, ощущение беспомощности и гипертрофированное чувство вины, снижение способности к концентрации внимания, частые мысли о смерти. У подростков описан меланхолический подтип депрессии, характеризующийся выраженной ангедонией и ранним утренним пробуждением.

**Эпидемиология.** Распространенность депрессии варьирует в зависимости от выборки и методов диагностики; в исследованиях с участием детей частота депрессии составляет 0,4–2,5 %, у подростков — 0,4–8,3 %. Распространенность депрессии с началом в подростковом возрасте достигает 15–20 %, таким образом, депрессия относится к частым заболеваниям.

В подростковом возрасте девочки отвечают диагностическим критериям депрессии по крайней мере в 2 раза чаще, чем мальчики; в препубертатном возрасте депрессия встречается у мальчиков и девочек с одинаковой частотой.

Многие пациенты с депрессией не получают адекватной терапии на протяжении всей жизни, в то время как доступное и эффективное лечение способствует значительному уменьшению высоких расходов, связанных со снижением работоспособности (например, школьной успеваемости в подростковом возрасте), обусловленным депрессией.

**Этиология.** В развитие депрессии вносят вклад многочисленные этиологические факторы. Однако есть доказательства, что большая депрессия

<sup>1</sup> По МКБ-10 — тяжелый депрессивный эпизод. — Примеч. пер.

имеет генетическую основу. Люди с высоким генетическим риском более чувствительны к действию неблагоприятных факторов внешней среды. Близнецовые исследования выявили 76 % конкордантности по депрессии среди монозиготных близнецов, которые воспитывались в одной семье, и 67 % — для монозиготных близнецов, которые воспитывались в разных условиях. Напротив, конкордантность по депрессии дизиготных близнецов, воспитывающихся вместе, составляет всего 19 %. Частота депрессии повышена (в 3–6 раз) также среди лиц, имеющих родственников первой степени родства, страдающих большой депрессией. Низкий функциональный уровень норэпинефрина и серотонина считаются важными генетическими маркерами депрессии. Кроме того, у пациентов с депрессией зарегистрирован низкий уровень 3-метоксигидроксифенилгликоля и 5-гидроксииндолацетиловой кислоты в моче. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) выявляет изменение метаболической активности в специфических областях мозга, ассоциирующихся с регуляцией настроения, сна и аппетита. Данные нейровизуализации подкрепляются тем фактом, что антидепрессанты, относящиеся к классу ингибиторов обратного захвата серотонина, высоко эффективны в лечении депрессии. Наличие ощущения безнадежности и беспомощности в связи с реальным чувством утраты вызывает предположение, что когнитивные факторы играют роль в появлении и сохранении симптомов депрессии. Многочисленные исследования подтверждают, что негативные жизненные ситуации, без сомнения, являются провоцирующими факторами депрессии. Проводятся исследования в области патофизиологии восприятия и настроения.

**Клинические проявления.** Симптомы депрессии различаются в зависимости от возраста и уровня развития. Спитц (Spitz) описал *анаклитическую депрессию у младенцев*, Боулби (Bowlby) отмечал, что отделение ребенка от матери (или человека, постоянно осуществлявшего уход за ребенком) после 6–7 мес. первоначально приводит к выраженной реакции протеста (ребенок плачет и ищет мать). В конечном итоге брошенный ребенок становится замкнутым и апатичным, характерны гипотония, летаргия и печальное выражение лица. Эти младенцы часто тихо плачут и, если их берут на руки, могут прижаться к незнакомому человеку, хотя обычно они безутешны.

Клиническая картина депрессии у детей в какой-то степени аналогична таковой у взрослых, хотя у детей депрессия чаще проявляется в виде тревоги, фобий, соматических жалоб и поведенческих нарушений. Кроме упомянутой грусти у детей может наблюдаться раздражительность. Отличительным признаком психотической депрессии у детей служат галлюцинации, бред чаще встречается у подростков и взрослых.

Симптомы тяжелого депрессивного эпизода обычно развиваются не одновременно, а в течение многих дней или недель. Продолжительность депрессивного эпизода может быть различной; без лечения симптомы депрессии нередко сохраняются в течение 7–9 мес., а в 6–10 % случаев эпизоды депрессии еще более продолжительные. По данным нескольких лонгитудинальных исследований, при появлении депрессии в детском и подростковом возрасте повышается риск депрессивных эпизодов в более старшем возрасте. Другие исследования показали, что в течение 2 лет после первого депрессивного эпизода у 40 % детей с большой депрессией возникает рецидив. У детей, как и у взрослых, депрессия должна рассматриваться как хроническое заболевание, при этом отмечается чередование периодов ухудшения с периодами нормального настроения. Тем не менее у 20–40 % подростков, госпитализированных по поводу тяжелого депрессивного эпизода, в течение 3–4 лет после госпитализации развивается маниакальный эпизод. Выделяют три фактора, указывающих на вероятность развития маниакальных эпизодов в будущем у подростков с депрессией: 1) депрессивный эпизод характеризуется быстрым развитием, психомоторной заторможенностью и психотическими симптомами, созвучными нарушению настроения; 2) биполярные расстройства или другие аффективные нарушения в семейном анамнезе; 3) индукция гипоманиакального состояния при приеме антидепрессантов. Клиническая картина депрессии в дальнейшем отягощается присоединением других расстройств: у 20–50 % детей с депрессией диагностируется два заболевания или более, включая тревожные расстройства (30–80 %), расстройство в виде деструктивного поведения (10–80 %), дистимию (30–80 %) или субстанционную зависимость (20–30 %).

**Диагностика.** По мнению практических врачей, большую роль в диагностике депрессии у детей и подростков играет применение следующих опро-

сников и оценочных шкал: опросник депрессии детей, детская шкала депрессии, самооценочная шкала депрессии и шкала депрессии детей Центра эпидемиологических исследований. Однако «золотым стандартом» диагностики остается клиническое интервью с ребенком, членами семьи и другими взрослыми — знакомыми ребенка, осведомленными о его состоянии ребенка. Биологические тесты, специфичные для депрессии, отсутствуют, несмотря на то что различные биологические маркеры находятся в процессе изучения. Например, у некоторых детей во время тяжелого депрессивного эпизода отмечается гипосекреция гормона роста в ответ на инсулининдуцированную гипогликемию, в других случаях наблюдается чрезмерно высокий пик секреции гормона роста во сне. Однако достаточно чувствительные и специфические методы исследования, имеющие диагностическую значимость для выявления депрессии, в настоящее время не разработаны.

**Лечение.** В лечении депрессии у детей и подростков эффективны как методы психотерапии, как и фармакотерапия. Психотерапия играет особую важную роль у пациентов с многочисленными психическими расстройствами или в тех случаях, когда депрессию спровоцировал развод родителей или конфликт в семье. Когнитивная поведенческая терапия (продолжительностью 12–16 нед.) наиболее хорошо изучена и эффективна приблизительно в 70 % случаев при депрессии в подростковом возрасте. Многие исследования показали, что SSRI уменьшают симптомы депрессии примерно в 70 % случаев. Напротив, эффективность трициклических антидепрессантов была доказана только в 1 из 12 контролируемых исследований, и эти препараты, имеющие узкое терапевтическое окно и вызывающие серьезные побочные эффекты, редко назначают при депрессии у детей. Более того, поскольку депрессия ассоциируется с суицидальными мыслями и попытками, а передозировка трициклических антидепрессантов может привести к летальному исходу, педиатрам следует избегать назначения этих препаратов при депрессии у детей.

## 607.2. ДИСТИМИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

По сравнению с большой депрессией *дистимическое расстройство* представляет собой менее тяжелое, но более длительное депрессивное настроение,

продолжительность которого составляет не менее 1 года. Плохой аппетит, нарушение сна, упадок сил и снижение самооценки, а также чувство беспомощности — характерные проявления дистимии. Дисфория менее тяжелая, однако более склонная к хроническому течению, прерываясь лишь короткими периодами нормального настроения.

**Этиология.** Несмотря на то что имеющиеся данные подтверждают генетическую основу большой депрессии, определенные доказательства генетического базиса дистимии отсутствуют. Дистимия может представлять собой одно из фенотипических проявлений лежащих в ее основе наследственных заболеваний или различных синдромов, имеющих общие симптомы с большой депрессией. Распространенность дистимии у детей составляет 0,6–1,7 %, у подростков — 1,6–8 %.

**Клинические проявления.** У пациентов с дистимией могут иметься все симптомы большой депрессии, за исключением бреда и галлюцинаций, хотя для этой депрессии более характерны тяжелые нарушения сна, потеря аппетита и ангедония. У детей, страдающих дистимией, часто возникают серьезные конфликты с близкими родственниками, нередко начинающиеся уже в младенческом возрасте. Часто в анамнезе у обоих родителей имеется указание на депрессию. У больных детей отмечается более генерализованная эмоциональная и социальная дезадаптация. Дети часто выглядят беспомощными, пассивными, зависимыми и одиночными. В других случаях характерны холодность, отчужденность, негативный настрой, дети стараются не показывать свои эмоции окружающим и не вступать с ними в доверительные отношения. Без лечения дистимическое расстройство, как правило, приобретает хроническое течение и ассоциируется с повышенным риском большой депрессии (70 %), биполярных расстройств (13 %) и субстанционной зависимости (15 %) в будущем. Нередко у детей с дистимией отмечаются сопутствующие вторичные психиатрические проблемы.

**Лечение.** Фармакотерапия антидепрессантами эффективна в лечении пациентов с дистимией, однако фундаментальные исследования в этой области у детей малочисленны. Назначение антидепрессантов особенно целесообразно у пациентов с вегетативными нарушениями в структуре депрессии. Если дистимические симптомы ассоциируются с вторичными нарушениями (анорексия, соматизированное расстройство, субстанционная

зависимость, соматические жалобы), необходима сопутствующая терапия этих расстройств. Часто показан полный спектр имеющихся терапевтических направлений, включая установление доверительного контакта и партнерских отношений с пациентом, динамическую психотерапию, семейную терапию, обучение родителей, взаимодействие с педагогами ребенка и фармакотерапию.

### 607.3. БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО

Биполярное расстройство характеризуется чередованием депрессии и мании (типичные проявления у взрослых) либо быстрым циклическим чередованием настроения, проявляющимся как «раздраженная» депрессия и дисрегуляция аффекта. Быстрое циклическое чередование настроения — смешанный вариант, наиболее распространен у детей и подростков. В 1 % случаев взрослые пациенты с биполярным расстройством отмечают первые симптомы заболевания в раннем детском возрасте; примерно в 10 % случаев зарегистрирован дебют в раннем подростковом возрасте. Эпидемиологические исследования позволяют предположить, что распространенность биполярного расстройства в детском и подростковом возрасте составляет 1 %, хотя различные диагностические стандарты приводят к варибельной оценке распространенности в разных исследованиях.

**Этиология.** Биполярное расстройство имеет наследственную основу. Конкордантность достигает 65 % среди монозиготных близнецов и всего 20 % среди дизиготных, что подтверждает гипотезу о наследственной предрасположенности к развитию биполярного расстройства. Более того, у родственников пациентов с биполярным расстройством первой степени родства риск развития аффективных нарушений значительно выше, чем в общей популяции. У 20 % подростков с симптомами большой депрессии в дальнейшем развивается маниакальный эпизод.

**Клинические проявления.** Клинические проявления биполярного расстройства в препубертатном и раннем подростковом возрасте могут отличаться от проявлений заболевания у подростков более старшего возраста и взрослых. Периоды депрессии, чередующиеся с эйфорией, манией величия, высоким уровнем активации, быстрой сбивчивой речью, отвлекаемостью, гиперсексуальностью, гиперрелигиозностью, расточительностью, галлюцинациями

и бредом, характерны для классического биполярного расстройства; такой типичный клинический паттерн встречается, как правило, в позднем подростковом возрасте и у взрослых. В 70 % этих случаев тщательно собранный анамнез выявляет по крайней мере один эпизод депрессии, предшествующий маниакальным симптомам. У некоторых детей и подростков заболевание проявляется в виде раздражительности, мании величия, эпизодов агрессии, гиперактивности, ускорения мыслительных процессов и когнитивных нарушений. Эти дети, которые часто не отвечают всем критериям биполярного расстройства по DSM-IV, без сомнения, страдают от симптомов заболевания, снижающих их функциональную активность и требующих обследования и лечения. В редких случаях симптомы биполярного расстройства выражены уже в дошкольном возрасте. Поскольку некоторые исследования показывают, что дети с ранним дебютом симптомов часто имеют родственников первой степени родства с аффективными нарушениями, многие психиатры расценивают данные клинические проявления как одну из форм биполярного расстройства. Эти дети могут отвечать критериям одной или нескольких форм поведенческих нарушений, в том числе расстройства в виде деструктивного поведения, дефицита внимания с гиперактивностью или других расстройств поведения. Мнения по поводу распространенности и диагностических критериев биполярного расстройства с ранним дебютом противоречивы. Однако выраженная неустойчивость настроения в раннем возрасте ассоциируется с высокой частотой снижения школьной успеваемости, нарушения контакта с ровесниками и высоким риском субстанционной зависимости в раннем подростковом возрасте.

**Лечение.** При лечении биполярного расстройства в типичных случаях требуется применение стабилизаторов настроения (см. п. 612.2). Изолированное применение психотерапии без сочетания с другими терапевтическими мероприятиями, как правило, неэффективно. Фармакологическое лечение (за исключением особых обстоятельств) проводится детским психиатром. Карбонат лития эффективен в лечении биполярного расстройства и маниакальных симптомов примерно в 60 % случаев. Литий применяют внутрь с последующим определением уровня препарата в крови. Оптимальный терапевтический уровень препарата в плазме при инициальной терапии острых симптомов заболе-

вания составляет 1,0–1,2 мэкв/л, рекомендуемый уровень в плазме при поддерживающей терапии — 0,5–0,8 мэкв/л. Литий может вызвать нарушение функции почек и развитие гипотиреоза, поэтому до и в процессе лечения необходимо исследование функции почек и щитовидной железы. Побочные эффекты лития — основная причина, ограничивающая его постоянное назначение в качестве поддерживающей терапии. Антиэпилептические средства — карбамазепин (тегретол) и вальпроевая кислота — особенно эффективны в лечении биполярного расстройства с быстрой сменой циклов у взрослых пациентов. Эти препараты в настоящее время также считаются средствами первого выбора для лечения биполярных нарушений в детском возрасте. Оба препарата оказывают потенциальное гепатотоксическое действие, поэтому до их назначения и в процессе лечения необходимо регулярное исследование функции печени. Прием тегретола ассоциируется также с развитием синдрома Стивенса–Джонсона и лейкопении, хотя эти побочные эффекты встречаются редко. Применяются для лечения биполярного расстройства некоторые препараты нового поколения — стабилизаторы настроения. Среди них наиболее перспективным считается ламотриджин, который особенно эффективен для лечения депрессии в структуре биполярного расстройства. Однако примерно у 10 % детей и подростков на фоне приема ламотриджина появляется кожная сыпь; в связи с высоким риском трансформации кожных высыпаний в синдром Стивенса–Джонсона и другие представляющие угрозу для жизни формы сыпи при первых признаках ее необходима отмена ламотриджина. В дополнение к стабилизаторам настроения перспективным представляется применение новых антипсихотических препаратов, таких как рisperидон и оланзапин. Их назначение у детей особенно целесообразно в том случае, если родители не способны соблюдать сложный режим дозирования препарата и обеспечивать регулярное посещение врача для проведения лабораторных анализов.

Ранний дебют симптомов и высокий уровень агрессии ассоциируются с низкой эффективностью терапии. Некоторым детям требуется политерапия. Семейный конфликт часто ассоциируется с ранним дебютом биполярного расстройства, и поэтому, как правило, показана одна из психотерапевтических методик, эффективных в лечении поведенческих нарушений (см. гл. 612).

## ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 34 (Suppl.): 157S–76S.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37 (Suppl.): 63S–83S.
- Angold A., Costello E. J., Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 57–87.
- Birmaher B., Ryan N. D., Williamson D. E. et al. Childhood and adolescent depression: A review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1427–34.
- Bowlby J. Attachment and Loss, Vol. 2. Separation. — New York: Basic Books, 1973.
- Carlson G. A. Mania and ADHD: Comorbidity or confusion. *J Affect Disord* 1998; 51: 177–87.
- Emslie G. J., Mayes T. L. Mood disorders in children and adolescents: Psychopharmacological treatment. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 1082–90.
- Geller B., Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 56: 1178–88.
- Geller B., Zimmerman B., Williams M. et al. Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 157–64.
- Kowatch R. A., Bucci J. P. Mood stabilizers and anticonvulsants. *Pediatric Clin N Am* 1998; 45: 1173–86.
- Spencer T. J., Biederman J., Wozniak J. et al. Parsing pediatric bipolar disorder from its associated comorbidity with the disruptive behavior disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 49: 1062–70.

## Глава 608

### Суицид и суицидальные попытки

Нил В. Борис (Neil W. Boris),  
Ричард Дальтон (Richard Dalton)

См. также т. 1, гл. 53.

Суицид — вторая по частоте причина смерти в подростковом возрасте, частота завершеного суицида у мужчин резко возросла в последние

4 десятилетия. Большинство детей и подростков, совершающих суицид, страдают какими-либо психическими заболеваниями. Педиатры и семейные врачи должны выявлять наличие суицидальных мыслей при каждом визите подростка, оценивать суицидальный риск и делать вывод о необходимости своевременного направления пациента к психиатру.

**Эпидемиология.** Суицид крайне редко встречается до подросткового возраста. Однако частота суицида постоянно повышается в подростковом и молодом возрасте, достигая максимума в начале 3-го десятилетия жизни. В прошлые годы в США суицид совершили примерно 2000 подростков в возрасте 13–19 лет, хотя известно, что частота суицида недооценивается. По мере взросления ребенка от препубертатного до позднего подросткового возраста соотношение по полу (мужчины/женщины) среди совершающих суицид меняется от 3:1 до 4,5:1. Считается, что на каждый завершённый суицид приходится 5–45 суицидальных попыток, по данным некоторых исследований, суицидальные мысли переживают до 25 % подростков. Суицидальные попытки примерно в 3 раза чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. В большинстве случаев при суицидальных попытках у женщин – отравление и перерезка поверхностных вен; мужчины чаще выбирают такие методы, как повешение и применение огнестрельного оружия. Частота суицида выше среди чернокожих, чем среди молодых людей с белым цветом кожи, особенно в позднем подростковом возрасте; так же, как и среди людей с белым цветом кожи, частота суицида среди чернокожих в 3–5 раз выше у мужчин, чем у женщин.

**Факторы риска.** Вероятно, наиболее простой путь понимания суицидального поведения основывается на исследовании его биопсихосоциальной основы. Близнецовые исследования, изучающие негативные жизненные ситуации, ассоциирующиеся с суицидом, показали, что суицидальные мысли и попытки значительно чаще возникают среди монозиготных близнецов, чем среди дизиготных близнецовых пар. Результаты генеалогических исследований также подтверждают влияние генетических факторов на суицидальное поведение. Кроме того, данные современных исследований позволяют предположить существование взаимосвязи между наследственными изменениями в серотонинергической системе и суицидальным по-

ведением. Серотониновая система играет важную роль в регуляции импульсивности, агрессивности и настроения. В свою очередь, эти три параметра взаимосвязаны с психическими заболеваниями и зависят от пола. Например, риск депрессии выше у девочек подросткового возраста, чем у мальчиков; мальчики в целом более агрессивны и импульсивны, чем девочки. Существует четкая взаимосвязь между нарушением настроения и суицидальными попытками, а также завершённым суицидом у лиц обоих полов. У мужчин также отмечается взаимосвязь между дополнительным нарушением поведения, хронической тревогой и завершённым суицидом, особенно в комбинации с алкогольной зависимостью (которая ассоциируется с импульсивностью). У женщин существует взаимосвязь между хронической тревогой, особенно паническим расстройством, и завершённым суицидом. Неудивительно, что у детей и подростков с суицидальными попытками в анамнезе выше риск завершённого суицида в будущем независимо от их психического статуса. Эти данные позволяют предположить наличие нескольких взаимосвязанных факторов риска, возможно изначально обусловленных биологическими и наследственными факторами, которые определяют предрасположенность к суицидальному поведению.

Для получения полной картины суицидального поведения необходимо также рассматривать психологические и социальные факторы. В  $\frac{2}{3}$  случаев дети и подростки, совершающие суицидальные попытки, могут указать событие, спровоцировавшее их действия. Например, с суицидом ассоциируется жестокое обращение с ребенком или попытки изнасилования как в прошлом, так и в период времени, непосредственно предшествующий суицидальной попытке. Многие исследования выявили ассоциацию между конфликтом в семье и попытками суицида, эта корреляция наиболее сильна в детском и раннем подростковом возрасте. В старшем подростковом возрасте с суицидальными попытками ассоциируется разрыв межличностных отношений. Повышен риск суицида у подростков, идентифицирующих свою сексуальную ориентацию как гомосексуальную. Кроме того, высокий риск суицида существует у подростков с наследственно обусловленной дисфорией. Он повышается в те периоды, когда психологический статус подростка характеризуется ощущением безнадежности. Например, у эмигрантов, недавно сменивших место жительства,

высок уровень адаптационного стресса, особенно в контексте нарушения внутрисемейных взаимоотношений, и ощущение ограниченных возможностей в будущем ассоциируется с суицидальными мыслями.

Основной фактор, предопределяющий летальность в результате суицида, — выбор средства для осуществления суицидальной попытки ребенком или подростком. Так называемые жестокие суициды, осуществляемые с использованием огнестрельного оружия или через повешение, часто встречаются среди подростков мужского пола. Отравление угарным газом при совершении суицида у подростков регистрируется редко, но часто приводит к летальному исходу. С другой стороны, передозировка лекарственных препаратов встречается часто, но относительно реже заканчивается летальным исходом. У детей в препубертатном возрасте суицидальные попытки чаще совершаются за счет прыжков с высоты; с другой стороны, отравление, повешение, ножевые ранения и попытка броситься под машину встречаются реже. Тем не менее эпизоды самоиндуцированного отравления у детей старше 6 лет редко бывают случайными и должны рассматриваться как проявление поведения, потенциально опасного в отношении совершения суицида, или как указание на возможное жестокое обращение с ребенком.

**Обследование и лечение.** Выявление суицидальных мыслей должно быть компонентом каждого (даже профилактического) осмотра подростка (см. т. 1, гл. 51). Нет доказательств, что обсуждение суицидальной темы повышает вероятность совершения суицида или приносит вред подростку. С другой стороны, подростки, имеющие склонность к совершению суицида, обращающиеся за медицинской помощью, не расположены обсуждать суицидальные мысли, симптомы депрессии или принимаемые ими препараты (наркотики), если их специально не спрашивают об этом. Принимая во внимание, что суицид является одной из основных причин смерти в подростковом возрасте, врач может предотвратить больше летальных исходов, обсуждая с подростком тему суицида, чем проводя аускультацию легких.

Первый принцип выявления суицидального поведения состоит в том, что суицидальные мысли требуют самого серьезного отношения. Врачи, родители и другие близкие люди должны избегать сарказма, подшучивания, пренебрежительного от-

ношения к людям с суицидальными мыслями. Если суицидальная угроза расценивается как манипулятивная, давление или контроль становится основным аспектом, оказывающим влияние на поведение и риск суицида может повышаться. При обследовании ребенка или подростка после суицидальной попытки необходимо тщательно собрать анамнез в отношении отравления и провести интенсивную терапию, показанную при отравлении. Алкогольная и наркотическая интоксикация также встречается нередко и может потребовать интенсивной терапии.

Второй принцип при оценке суицидального поведения у ребенка и подростка — необходимость принимать во внимание биопсихосоциальные аспекты этой проблемы. В боксе 608.1 представлены некоторые ориентиры для оценки суицидального поведения. Наибольшее значение имеет оценка психического статуса ребенка или подростка. Тщательно собранный анамнез и оценка психического статуса необходимы для определения риска суицида. Если педиатр не уверен в правильности оценки психического состояния, он должен незамедлительно получить консультацию у высококвалифицированного психиатра. Признаки и симптомы аффективных нарушений, нарушения поведения, хронической тревоги или субстанциионной зависимости указывают на необходимость терапевтического вмешательства и на повышенный риск суицида в будущем. Ранее совершаемые суицидальные попытки также должны быть документированы. Для идентификации событий, предшествующих суицидальной попытке, врач должен тщательно проанализировать все события, происходившие в жизни ребенка в течение 48–72 ч до суицидальной угрозы или суицидальной попытки. Необходимо оценить, была ли суицидальная попытка совершена продуманно или импульсивно. В большинстве случаев ребенок или подросток будет открыто обсуждать, каким способом он намеревался совершить суицид, каковы были причины суицида и сохраняются ли у него суицидальные мысли и намерения. Более того, врач должен быть способен оценить ответственность семьи за попытку совершения суицида ребенком или подростком и степень сопутствующего семейного конфликта.

Если на приеме врач выявил суицидально настроенного пациента, он должен установить доверительный контакт с ним, поставить в известность родителей и получить консультацию психиатра. Так как примерно в 50 % случаев пациенты, совер-

- ◆ **Бокс 608.1.** Опросник для обследования ребенка или подростка, совершившего суицидальную попытку, в палате интенсивной терапии или в условиях центра помощи в критических психоэмоциональных ситуациях

**Высокий риск суицида у лиц, совершивших суицидальную попытку**

Суицидальный анамнез

- Сохраняются мысли о суициде
- Суицидальная попытка в прошлом

Демографические факторы

- Мужской пол
- Изолированное проживание (живет один)

Психический статус

- Депрессия, маниакальное, гипоманиакальное состояние, тяжелая тревога или сочетание этих состояний
- Субстанционная зависимость (изолированная или в сочетании с расстройством настроения)
- Раздражительность, возбуждение, угрозы насилия в адрес окружающих, бред или галлюцинации

*Не следует выписывать этих пациентов из стационара без консультации психиатра.*

**Наличие клинических признаков депрессии**

- Депрессивное настроение большую часть времени
- Потеря интереса к повседневной жизни, невозможность получать удовольствие от повседневной активности
- Потеря или повышение массы тела
- Бессонница или спит слишком много
- Беспокойство или заторможенность
- Усталость, потеря сил (энергии)

- Ощущение своей бесполезности или чувства вины
- Низкая самооценка, разочарование в себе
- Ощущение безнадежности по поводу будущего
- Невозможность концентрации, нерешительность
- Рецидивирующие (повторяющиеся) мысли о смерти

- Раздражителен, расстраивается по пустякам

**Наличие симптомов мании или гипоманиакального состояния**

- Приподнятое, экспансивное настроение или раздражительность
- Повышенная самооценка, мания величия
- Снижение потребности во сне
- Говорливость, быстрая, торопливая речь
- Перескакивание мыслей
- Быстрая смена темы во время разговора
- Отвлекаемость
- Чрезмерное повышение активности, участие в многих видах деятельности
- Ажитация или беспокойство
- Гиперсексуальность, совершение глупых поступков или высказывание неадекватных замечаний

American Foundation for Suicide Prevention: Today's suicide attempter could be tomorrow's suicide (poster). New York, American Foundation for Suicide Prevention, 1999, 1-888-333-AFSP.

шающие суицидальные попытки, не приходят ни на один амбулаторный прием к психиатру, врачу необходимо организовать визит в течение 1–2 дней и, если это возможно, пациент и члены его семьи должны попасть на прием к психиатру сразу после осмотра врача общей практики. В большинстве случаев лица, совершившие суицидальную попытку, после осмотра в палате интенсивной терапии должны быть госпитализированы на один или несколько дней для более подробного обследования и оценки психического статуса, анализа внутрисемейных отношений и особенностей взаимоотношения пациента с окружающими. Обычно для этого требуется 2–3 дня, если отсутствуют показания для более длительного пребывания пациента в стационаре и пациент не отвечает критериям серьезных психических заболеваний, таких как депрессия или психоз. После адекватной оценки психического статуса и социальных условий больной может быть выписан из стационара достаточно быстро, если

имеются условия для полноценного катамнестического наблюдения. Врач должен уделить особое внимание реакции родителей и друзей на поступок пациента. Враждебная, недружелюбная, раздраженная атмосфера в семье, что встречается достаточно часто, требует иного подхода, чем семья, в которой царит взаимоподдержка, сочувствие и понимание. В последнем случае решение пациента вернуться домой следует поддержать. Иногда члены семьи могут полностью отрицать серьезность намерений пациента; это может усугубить депрессию и провоцировать пациента на совершение суицидальных действий, которые могут быть отчаянной попыткой изменить отношение окружающих. Необходимо помочь членам семьи больного проанализировать их роли в ситуации, предшествующей суицидальной попытке, не допуская у них появления чрезмерного чувства вины за все происходящее.

Госпитализация в психиатрическую больницу показана при сохранении у пациента активных

суицидальных намерений, диагностировании серьезного психического заболевания, или если неблагоприятная обстановка в семье помешает реабилитации больного и не позволит обеспечить его безопасность.

## ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (Suppl.): 25S–51S.
- Aschkenasy J. R., Clark D. C., Zinn L. D. et al. The non-psychiatric physician's responsibilities for the suicidal adolescent. *N Y State J Med* 1992; 92: 97–104.
- Brent D., Baugher M., Bridge B. et al. Age- and sex-related risk factors for adolescent suicide. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1497–505.
- Centers for Disease Control: Suicide among black youths — United States, 1980–1995. *MMWR* 1998; 47: 193–5.
- Gross-Isseroff R., Biegion A., Voet H., Weizman A. The suicide brain: A review of postmortem receptor/transporter binding studies. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22: 653–61.
- Horowitz L. M., Wang P. S., Koocher G. P. et al. Detecting suicide risk in a pediatric emergency department: Development of a brief screening tool. *Pediatrics* 2001; 107: 1133–7.
- Kaplan S., Pelcovitz D., Salzinger S. et al. Adolescent physical abuse and suicide attempts. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 799–808.
- Mann J. J., Brent D. A., Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: A focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 467–77.
- Ohberg A., Lonnqvist J. Suicides hidden among undetermined deaths. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 214–8.
- Russell S. T., Joyner K. Adolescent sexual orientation and suicide risk: Evidence from a national study. *Am J Pub Health* 2001; 91: 1276–81.

## Глава 609

### Деструктивное расстройство поведения

Нил В. Борис (Neil W. Boris),  
Ричард Дальтон (Richard Dalton)

Существует множество поведенческих проявлений, которые считаются нормальными на некоторых ранних стадиях развития, но при их наличии в более старшем возрасте должны рассматриваться как

патологические. Ложь, импульсивность, аффективно-респираторные приступы, девиантное поведение и вспышки гнева часто наблюдаются у детей в возрасте 2–4 лет, когда они начинают чувствовать потребность в самостоятельности, но не обладают моторными и социальными навыками, необходимыми для независимости. Эти поведенческие проявления в типичных случаях служат отражением фрустрации и гнева. В США почти 50 % родителей детей подросткового возраста в какой-то момент обращаются к врачу с жалобами на деструктивное поведение и непослушание ребенка. Более того, результаты некоторых исследований позволяют предположить, что деструктивное, асоциальное поведение периодически отмечается у 50 % всех подростков в США.

*Аффективно-респираторные приступы* достаточно часто встречаются в первые годы жизни. У младенцев и детей первых 3 лет жизни они нередко являются попыткой манипулировать окружающими и своими близкими. Хотя у некоторых детей задержка дыхания продолжается до потери сознания, что может вызвать появление судорог, риск развития эпилепсии в дальнейшем не повышен. Родителям рекомендуется игнорировать патологическое поведение ребенка. При отсутствии существенного внешнего подкрепления аффективно-респираторные приступы в большинстве случаев исчезают. Если ребенок в момент приступа не реагирует на попытки родителей его успокоить, бьется головой или чрезмерно агрессивен, показаны обследование ребенка и консультация членов семьи.

*Девиантное, оппозиционное поведение и приступы гнева* нередко наблюдаются у детей в возрасте от 18 мес. до 3 лет, когда выражено желание партнерских отношений с близкими. Очень важно, как родители и другие близкие люди реагируют на это поведение. Если родители физически наказывают ребенка за нарушение поведения, они тем самым повышают риск девиантного поведения в дальнейшем и внушают ребенку, что неконтролируемые эмоции — это разумная реакция на фрустрацию. В ответ на вспышки гнева и оппозиционное поведение родителям рекомендуется быстро отвернуться и отойти от ребенка, тем самым обеспечив ему время и пространство, чтобы прийти в себя. Целесообразно также посоветовать родителям объяснить ребенку, когда он придет в себя и успокоится, что они понимают его переживания, но считают, что

подобное поведение в данных ситуациях неприемлемо. Если проявления оппозиционного поведения становятся все более выраженными, следует посоветовать родителям спокойно прервать контакт с ребенком на 2–3 мин (см. т. 1, гл. 5).

Если такие меры, как тайм-аут, не действуют, врач должен оценить, насколько родители способны контролировать свой гнев, перед тем, как давать дальнейшие рекомендации по решению проблем ребенка. Дети часто бывают напуганы силой и выраженностью своего собственного гнева, а также гнева родителей, вызванного их поведением. Поэтому первостепенное значение имеет способность родителей успешно контролировать свой гнев так, как они хотели бы этого от детей. Некоторые родители не замечают, что иногда они теряют контроль над собой. Таким образом, они не могут помочь своим детям наладить контроль над эмоциями. Можно рекомендовать родителям спокойно предоставить ребенку возможность выбрать подходящий в зависимости ситуации вид деятельности, который поможет ему лучше контролировать себя и выработать чувство самостоятельности. В типичных случаях это помогает уменьшить у ребенка чувство гнева и вины. Такие негативные эмоции, ставшие привычными, могут в дальнейшем сыграть негативную роль в общении с ровесниками, установлении межличностных контактов и развитии личности.

Дети в возрасте 2–4 лет часто используют *ложь* как метод речевой игры (игры со словами). Наблюдая реакцию родителей и окружающих людей, дети дошкольного возраста получают представление о значении честности в общении между людьми. Ложь также служит формой фантазии для детей: они описывают разные ситуации так, как они хотели бы их видеть, но не так, как обстоит дело в реальности. Например, для того чтобы избежать негативной реакции, ребенок, который не сделал что-то, чего хотели от него родители, может сказать, что это было сделано. Уровень развития и жизненный опыт ребенка не позволяют ему понять, что его ложь вызовет еще более негативную реакцию со стороны родителей.

У детей школьного возраста ложь наиболее часто служит попыткой скрыть что-то, что ребенок не хочет принять в своем поведении. Поэтому ложь нацелена на временное улучшение настроения и защиту от сниженной самооценки. Хотя ложь часто встречается в детском возрасте, дети с низкой самооценкой более склонны к привычному вранью.

Во многих случаях привычка лгать формируется, если взрослые подают ребенку плохой пример подобного поведения. Например, если отец и мать часто обвиняют друг друга во лжи, ребенок, втянутый в этот конфликт, вероятно, будет очень переживать и в дальнейшем научится лгать с целью защиты. Многие подростки лгут для того, чтобы избежать неодобрения со стороны родителей. Как и другие виды асоциального поведения, ложь может использоваться с целью сопротивления (противодействия, борьбы).

Независимо от возраста или уровня развития ребенка ложь требует вмешательства, если становится частой в улаживании конфликтов и уменьшении тревоги. Первоначально родители должны серьезно поговорить с ребенком и объяснить ему, что ложь недопустима. В то же время со стороны родителей необходимы сочувствие и поддержка, так как стыд и смущение у ребенка или подростка могут проявляться в виде гневного отрицания своей вины, ребенок может притворяться, что он ни в чем не виноват. Если ситуация не может успешно разрешиться (когда родители адекватно оценят ситуацию и ребенок поймет, что ложь не является разумной альтернативой), рекомендуется консультация специалиста. В некоторых случаях хроническая ложь сочетается с другими видами асоциального поведения и служит проявлением психопатологии или семейного конфликта.

Практически все дети в какие-то моменты своей жизни что-нибудь *воруют*. Если у ребенка дошкольного или школьного возраста воровство отмечено более 1–2 раз, это поведение может указывать на ощущение внутренней потери. Эти дети часто чувствуют себя отверженными (брошенными) и фактически лишенными теплых эмоциональных взаимоотношений (страдают от эмоциональной депривации). Их кражи совершаются импульсивно, однако предмет кражи не способен удовлетворить лежащие в ее основе потребности ребенка. У детей и подростков воровство иногда может быть выражением гнева или мести за реальные или воображаемые переживания (разочарование, фрустрацию), причиной которых служили родители. Во многих случаях воровство становится одним из способов, с помощью которых ребенок или подросток может манипулировать взаимоотношениями с родителями и пытаться контролировать их. Ребенок может перенять воровство от взрослых, как и ложь. Родители, хвастающиеся о том, что они обошли законы

налогообложения (перехитрили налоговую инспекцию) или превысили скорость выше допустимого уровня, тем самым невольно внушают детям, что нарушения общественных законов допустимо.

Важно, чтобы родители помогли ребенку вернуть украденные вещи или предложить компенсировать потерю в денежном эквиваленте (так, чтобы ребенок мог впоследствии заработать эти деньги) или в виде каких-либо услуг. Когда воровство представляет собой компонент в структуре других поведенческих проблем, рекомендуется консультация детского психиатра. Нарушение влияния на ребенка и недостаток контроля со стороны родителей могут обусловить учащение случаев воровства и усугубление других поведенческих проблем. Доказано, что в некоторых случаях психотерапия приводит к улучшению школьной успеваемости и уменьшению поведенческих проблем. Однако в некоторых случаях может быть необходимо активное терапевтическое вмешательство.

В отличие от перечисленных выше видов поведения, *прогулы школы и поведение в виде бегства из дома* всегда представляют собой патологические формы поведения (они не могут рассматриваться как нормальное поведение на каком-либо этапе развития ребенка). Примерно в 50 % случаев прогулы школы обусловлены поведенческим расстройством в детском и подростковом возрасте, в остальных случаях они служат проявлением расстройства настроения и тревожного расстройства. Часто прогулы школы указывают на проблемы в семье, на развитие личностных расстройств или сочетание этих причин. В то время как маленькие дети часто угрожают убежать из-за фрустрации (переживаний, разочарований) или стремления отомстить родителям, попытки убежать из дома (в никуда) у детей более старшего возраста практически всегда указывают на серьезные психологические проблемы (см. т. 1, гл. 26). В среднем школьном возрасте в большинстве случаев дети убегают, чтобы избежать жестокого обращения в семье. В подростковом возрасте возможными причинами служат нарушение отношений с родителями, личностные проблемы, насилие и жестокое обращение. У подростков, убегающих из дома, наиболее высок риск развития субстанционной зависимости (алкоголизм, наркомания), изнасилования и других патологических форм поведения, сопряженных с высоким риском.

Хотя интерес к огню очень распространен у детей раннего возраста, бесконтрольное (самоволь-

ное) участие ребенка в *поджогах* всегда рассматривается как патологическое поведение. Дети раннего школьного возраста склонны к поджогам, с одной стороны, из любопытства, с другой — из-за скрытой враждебности, обусловленной депривацией в семье в результате жестокого и пренебрежительного отношения к ребенку и нарушенных внутрисемейных отношений. Эти маленькие дети разжигают огонь в своих домах. У подростков разжигание огня (поджог) — это правонарушение, в основе которого также часто лежат травматические переживания, ассоциирующиеся с семейным конфликтом. Подростки нередко объединяются в маленькие группы для организации поджога, целью которого служит месть школе и общественным авторитетам.

Это поведение детей требует активного вмешательства родителей. В большинстве случаев также показана консультация психиатра. Во многих случаях для того, чтобы значительно повлиять на поведение ребенка или подростка, необходимы комбинация семейной терапии, индивидуальной терапии, направленной на формирование доверительных партнерских взаимоотношений с пациентом, обучение родителей и вмешательство общественных структур. Однако рецидивирующие поджоги в детском возрасте плохо поддаются терапии. Многие преступники, совершившие поджог будучи взрослыми, в детстве также участвовали в поджогах.

Хотя отсутствует теория, раскрывающая все аспекты природы и причин *асоциального поведения*, идентифицированы факторы риска в отношении особенностей личности как пациента, так и его родителей. Исследования с участием усыновленных детей или близнецов позволяют предположить, что в развитие агрессивного поведения вносят вклад как генетические факторы, так и особенности воспитания ребенка в семье. В контролируемых исследованиях доказано, что дети, у биологического отца которых проявлялось асоциальное поведение, в будущем более склонны к нему же, чем когда такое поведение отмечалось у приемного отца. Однако наибольший риск асоциального поведения в будущем отмечен в том случае, если асоциальное поведение наблюдалось как у биологического, так и приемного отца ребенка. Социокультурные факторы, темперамент, некоторые психиатрические патологические состояния и когнитивные нарушения могут также быть причинами, предрасполагающими к асоциальному поведению.

*Агрессия* — серьезный симптом, ассоциирующийся со значительным риском осложнений и высокой летальностью в детском возрасте. Имеющиеся данные позволяют предположить, что агрессия со временем часто становится постоянной. Дети могут «не перерасти» эту патологическую форму поведения, поэтому при стойком агрессивном поведении показано раннее терапевтическое вмешательство. Тенденция к агрессивному поведению имеет наследственную основу, хотя факторы внешней среды могут провоцировать агрессию у предрасположенных детей. Как длительные, так и кратковременные стрессовые ситуации в семье могут усиливать агрессию у детей. Например, агрессия в школьном возрасте коррелирует с дисгармонией внутрисемейных отношений (ссоры в семье), преступностью и психическими заболеваниями, а также рождением ребенка в подростковом возрасте или у незамужней женщины. Практически всегда отмечается, что мальчики более агрессивны, чем девочки. У многих животных введение самке мужских половых гормонов приводит к более агрессивному поведению. Показана взаимосвязь трудного характера и агрессивности в дальнейшем, хотя имеются доказательства, что у таких детей часто бывают чрезмерно строгие родители. В этой ситуации формируется порочный круг, приводящий к усилению агрессии. Агрессивные дети часто не усваивают социальные нормы и реагируют как на сверстников, так и на родителей с неадекватной жесткостью. Тем не менее разлад и агрессия в семье, безусловно, вносят вклад в формирование агрессии у детей.

В клинической практике очень важно выявлять причины и мотивы агрессии у детей. Агрессия может быть направлена преимущественно на достижение цели или служить проявлением жестокости, потребности причинять физическую и психологическую боль. Жестокие (бессердечные, нечуткие) дети, не испытывающие сочувствие (сострадание) к другим людям, у которых часто наблюдаются проявления агрессии, требуют консультации психиатра. У этих детей имеется высокий риск нарушения школьной успеваемости. Поскольку проблемы обучения у агрессивных детей встречаются часто, необходимо скрининговое исследование с целью выявления этих нарушений у данной категории пациентов. Другие формы психопатологии также встречаются достаточно часто; у агрессивных детей с СГДВ может развиваться оппозиционно-девиант-

ное и/или кондуктивное расстройство. У некоторых агрессивных импульсивных детей возможно биполярное расстройство — в анамнезе этих детей отмечаются циклические колебания настроения, мания величия, имеются указания на расстройство настроения в семейном анамнезе.

Проявления агрессивного поведения сохраняются с относительным постоянством у мальчиков от дошкольного до подросткового возраста; у мальчика с выраженным уровнем агрессии в возрасте 3–6 лет высока вероятность сохранения агрессивного поведения в подростковом возрасте, особенно в отсутствие эффективного вмешательства членов семьи. Возрастные аспекты прогрессирования агрессии среди девочек менее изучены. В раннем детском возрасте физическая агрессия у девочек встречается значительно реже, чем у мальчиков. С другой стороны, компоненты насильственного (принудительного) поведения в межличностном общении, особенно в отношениях с ровесниками, нередко встречаются среди девочек и, по-видимому, ассоциируются с агрессией с более выраженным физически-направленным компонентом в подростковом возрасте (например, драки, воровство и др.).

Дети, воспринимающие агрессивные модели поведения из телевизионных передач и компьютерных игр, более агрессивно ведут себя по сравнению с детьми, не знакомыми с этими средствами информации (см. т. 1, гл. 21). Гнев и агрессия родителей, суровое физическое наказание формируют модель поведения, которую дети могут имитировать в тот момент, когда им причиняют физическую или психологическую боль (когда они чувствуют обиду). Как отметил Льюис (Lewis), жестокое обращение родителей с ребенком может трансформироваться в следующих поколениях в несколько моделей поведения: дети имитируют агрессию, свидетелями которой они были; жестокое обращение может приводить к поражению мозга (которое, в свою очередь, служит предрасполагающим фактором к появлению у ребенка ярости и жестокости); в результате жестокого обращения с ребенком он часто перенимает данную модель проявления гнева.

*Кондуктивное расстройство* — это определенная нозологическая единица, проявляющаяся в виде нескольких различных форм асоциального поведения: воровство, ложь, поджоги, прогулы школы, порча имущества, жестокость по отношению к животным, насилие, применение оружия в драке, попрошайничество, физическая жестокость

по отношению к людям и повторные попытки убеждать из дома. Диагноз кондуктивного расстройства предполагает сохранение такого паттерна поведения не менее 6 мес. Симптомы этого расстройства выявляются у  $1/3$ – $1/2$  пациентов психиатрических клиник для подростков.

Диагноз *оппозиционно-девиантного расстройства* ставится при менее тяжелых нарушениях поведения, чем при кондуктивном расстройстве: вспышки гнева, постоянная тенденция к спору, открытое отрицание общественных норм, постоянное обвинение других людей, аффект гнева и обиды, злое (язвительное, недоброжелательное) и мстительное поведение и частое использование бранных слов. У некоторых детей возможны симптомы всех трех поведенческих расстройств: СГДВ, оппозиционно-девиантное и кондуктивное расстройство. Например, у  $1/3$  детей и подростков с психиатрическим диагнозом, находящихся на лечении в государственных клиниках, диагностируется оппозиционное поведение; дети с СГДВ значительно чаще отвечают критериям оппозиционно-девиантного расстройства, чем дети с другими нарушениями. У большинства детей, отвечающих диагностическим критериям расстройства в виде деструктивного поведения, другие нарушения не диагностируются. Факторы риска (со стороны ребенка, родителей и окружающей среды), связанные с кондуктивным расстройством, сходны с упомянутыми ранее факторами риска, ассоциирующимися со специфическими асоциальными и агрессивными формами поведения. Агрессивное поведение постоянно встречается в разных поколениях одной семьи. Пренебрежение родительскими обязанностями, а также атмосфера чрезмерно строгой дисциплины в семье ассоциируются с развитием кондуктивного расстройства в детском возрасте. Отмечено, что родители детей с кондуктивным расстройством проявляют меньше любви и тепла, поддержки и понимания по отношению к своим детям. Однако только у  $1/3$  детей с этим расстройством формируется асоциальное личностное расстройство во взрослом состоянии. Криминальные действия у взрослого предопределяются ранним дебютом кондуктивного расстройства, многими эпизодами и полиморфизмом асоциального поведения, криминальными поступками родителей и нарушением внутрисемейных отношений.

У многих детей (16–22 %) оппозиционное поведение может проявляться в форме *пассивно-*

*агрессивного поведения*. У этих детей жестокость носит ненаправленный характер и выражается как медлительность, упрямство и сопротивление (противодействие). Родители часто жалуются, что такие дети не слышат их и не отвечают на повторные вопросы. У этих детей часто снижена школьная успеваемость. Дети могут сознательно применять стратегию пассивно-агрессивного поведения по различным причинам: чтобы добиться независимости, находясь в зависимом состоянии, скрыть низкую самооценку, сохранить контроль и независимость в ситуации страха и тревоги, а также для того, чтобы отомстить. Эти дети боятся прямо проявить уверенность в себе, агрессию и враждебность. Манера обращения родителей с ребенком в этих случаях часто характеризуется запугиванием, критичностью и непостоянством или, с другой стороны, возможным потворством (излишняя терпимость, снисходительность) и вседозволенностью.

**Лечение.** Множество различных терапевтических подходов применяется в лечении детей и подростков с агрессивным поведением, кондуктивным расстройством и расстройством в виде оппозиционно-девиантного поведения. Индивидуальная терапия базируется на установлении доверительного контакта и создании партнерских отношений с ребенком, решении конфликтных вопросов, однако индивидуальная терапия не всегда эффективна для решения поведенческих проблем. Групповая терапия является перспективным методом лечения подростков с поведенческими проблемами. У детей более младшего возраста получены положительные результаты на фоне терапии, направленной на достижение контроля над гневом. Обучение навыкам решения проблем включает моделирование ситуации, ролевую игру и практические занятия, помогающие детям более успешно строить межличностные отношения. Этот метод иногда эффективен для модификации патологического стиля взаимоотношений и поведения. Хорошие результаты получены при применении программ для родителей, в рамках которых они обучались непосредственно установлению просоциальных норм поведения в семье и разумных ограничений на нежелательные деструктивные формы поведения. В случаях пассивно-агрессивного поведения родителям предлагается, например, установить четкие ограничения и ожидания по отношению к ребенку и достигнуть соглашения с ребенком в отношении важных для него заданий и ответственности. После этого стремление ребен-

ка к выполнению заданий, послушание, возрастзависимая уверенность в себе и самостоятельность поощряются и награждаются. Мультисистемная и внутрисемейная терапия с участием пациента, его родителей, сиблингов, сверстников, а также одноклассников, соседей и других окружающих людей оказались эффективными в лечении агрессивного и кондуктивного расстройства у детей и подростков. Такой многоуровневый подход определяется данными по варьирующему экологическому риску, связанному с кондуктивным расстройством.

Фармакотерапия агрессии или деструктивного и асоциального поведения в целом применяется как дополнение к семейной терапии, обучению родителей или мультисистемой терапии. Существует мало данных, позволяющих подтвердить эффективность изолированного применения фармакотерапии для уменьшения стойкой агрессии, оппозиционного или асоциального поведения. Однако у детей с биологической предрасположенностью (рецидивирующее психотическое расстройство, синдром дефицита внимания) улучшение может наступить при рациональной медикаментозной терапии. Специфические препараты для лечения асоциального поведения не разработаны. Литий, антипсихотические препараты, антиконвульсанты (вальпроевая кислота),  $\alpha_2$ -агонисты (клонидин) могут уменьшить выраженность агрессии у отдельных пациентов; однако эти препараты могут вызывать серьезные побочные эффекты (см. п. 612.2). У некоторых детей поведенческие нарушения выражены настолько серьезно, что для успешного исхода терапии требуется лечение в условиях психиатрической больницы.

## ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (Suppl.): 122S–39S.
- August G. J., Realmuto G. M., Joyce T. et al. Persistence and desistance of oppositional defiant disorder in a community sample of children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1262–70.
- Conseur A., Rivara F. P., Barnoski R. et al. Maternal and perinatal risk factors for later delinquency. *Pediatrics* 1997; 99: 785–90.
- DiMario F. J. Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001; 107: 265–9.

- Hennegler S. W., Schoenwald S. K., Pickrel S. A. G. *Multisystemic Treatment of Antisocial Behavior in Children and Adolescents*. — New York: Guilford, 1998.
- Kazdin A. Treatment for aggressive and antisocial children. *Child Adolesc Clin N Am* 2000; 9: 841–58.
- Leiberman A. F. *The Emotional Life of the Toddler*. — New York: Simon and Schuster, 2000.
- Lewis D. O. Conduct disorders. In: *Psychiatric Disorders in Children and Adolescents* / B. Garfinkel, G. Carlson, E. Weller (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1990.
- Rutter M. Introduction: Concepts of antisocial behaviour, of cause, and of genetic influences. In: *Genetics of Criminal and Antisocial Behaviour* / C. T. Bock, J. Goode (eds.). — Chichester: Wiley, 1996. — P. 1–20.
- Speltz M. L., McClellan J., DeKlyen M. et al. Preschool boys with oppositional defiant disorder: Clinical presentation and diagnostic change. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 838–45.
- Webster-Stratton C., Hammond M. Treating children with early-onset conduct problems: A comparison of child and parent training interventions. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 93–109.

## Глава 610

### Сексуальное поведение и его варианты

Ричард Дальтон (Richard Dalton)

См. также т. 2, гл. 151 и 152.

*Половой идентификацией* называют отождествление себя с представителем определенного пола (мужчиной или женщиной). *Половая роль* представляет собой тип поведения, ассоциирующийся с мужественностью или женственностью в рамках данной культуры. Таким образом, половая идентификация не нарушена, если биологический мужчина идентифицирует себя как мужчина, а биологическая женщина — как женщину. Если поведение мужчины ассоциируется с понятием мужественности в данной культуре, у него нет изменения половой роли. Однако если он чувствует дискомфорт в рамках поведения, ассоциирующегося с мужественностью в его культуре, считается, что у него есть нарушение половой роли. То же справедливо и в отношении женщин. Однако общество со временем меняется, и вместе с этим меняются и половые роли. По мере развития экономической жизни семьи половые роли также менялись. В прошлом

мужчина и женщина играли традиционные, строго очерченные для них общественным порядком мужскую и женскую роли. Как только экономическая ситуация в семейной жизни изменилась и лица обоих полов стали потенциально экономически (финансово) самодостаточны, половые роли (в отношении выбора работы и образа жизни) резко переменились или, в некоторых случаях, просто исчезли. Теперь значительно меньше поведенческих вариантов, строго специфичных для лиц определенного пола.

Дети идентифицируют себя как мальчики или девочки (т. е. происходит половая идентификация) примерно в возрасте 18 мес. В период от 18 до 30 мес. устанавливается *половая стабильность*, т. е. формируется идея о том, что мальчик станет мужчиной, а девочка станет женщиной. К 30 мес. ощущение постоянства (неизменности) своего пола прочно закрепляется и устойчиво к дальнейшим изменениям. Хотя существует множество теорий, предполагающих, что окружающая среда и биологические факторы имеют важное значение для усвоения прочной половой идентификации, до сих пор неясно, какие факторы играют наиболее важную роль у ребенка и требуют своевременной коррекции в каждом конкретном случае.

У ребенка существует естественный интерес к своему телу. 2-летнего ребенка необходимо научить правильно называть части своего тела, включая половые органы. Родители должны спокойно реагировать на то, что ребенок изучает свое тело и проводит манипуляции, доставляющие ему удовольствие. Однако открывая мастурбацию у детей более старшего возраста предполагает плохую осведомленность ребенка о принятых в обществе нормах поведения или недостаток контроля (воспитания) родителей. Родители должны объяснить детям, что *мастурбация* недопустима в общественных местах и возможна только в постели, когда ребенок находится наедине с собой. Чрезмерно эмоциональная реакция, попытки родителей отругать и наказать ребенка только усилит его интерес к мастурбации. Очень важно принять мастурбацию как нормальный аспект половой жизни ребенка и не допускать появления у него комплекса вины. В пубертатном возрасте ребенку нужно объяснить естественность процесса мастурбации, что необходимо совместить с объяснением (которое должно быть понятным для ребенка) сущности процессов эякуляции, оргазма и менструации как нормальных функций организма.

У детей дошкольного возраста достаточно распространены попытки обнять и поцеловать друг друга. Более явные проявления сексуального поведения, такие как оральный контакт, попытки симулировать половой акт или анальная стимуляция, вероятно, связаны с наблюдением или прямым вовлечением ребенка в половые контакты между детьми старшего возраста или взрослыми. В таких ситуациях необходима беседа с ребенком, направленная на выявление источников, из которых ребенок получил информацию такого рода, и принятие соответствующих мер (см. т. 1, гл. 22).

В возрасте 10–12 лет мальчики и девочки выясняют интересующие их сексуальные вопросы со своими лучшими друзьями (друзьями своего пола), рассматривая их как основной источник информации. Это следует расценивать не как предпосылки к гомосексуальности, а нормальную фазу развития, характерную для большинства детей. В любом возрасте компульсивная потребность в сексе служит защитой от лежащей в основе зависимости, одиночества, стремления к самостоятельности. Обычно дети осознают интерес к противоположному полу в подростковом возрасте. Реальный или воображаемый сексуальный опыт подростков играет важную роль в формировании окончательного варианта полового поведения, связанного с идентификацией своей половой роли.

*Транссексуализм* — убеждение индивидуума в его принадлежности к полу, не соответствующему его биологическому полу. Это наиболее распространенный вид нарушения половой идентификации. Подросток-транссексуал ощущает дискомфорт и чувство несоответствия своему биологическому полу. Иногда транссексуалы тратят целые годы, чтобы найти способ избавиться от первичных и вторичных признаков своего биологического пола. При этом транссексуал обычно принимает половую роль противоположного биологического пола.

Распространенность транссексуализма составляет 1:30 000 для мужчин и 1:100 000 для женщин. Транссексуалы обычно испытывают трудности в процессе своей социальной и профессиональной реализации. Отчасти причиной этого являются сопутствующие психопатологические состояния и депрессия, другой причиной служит социофобия. Процесс формирования транссексуализма не достаточно хорошо изучен. В анамнезе у большинства транссексуалов отмечено нарушение половой идентификации в детском и подростковом возрасте.

Предрасполагающим фактором служит чрезмерная женственность у мальчика. Некоторые транссексуалы вспоминают, что смущение по поводу своей половой идентификации возникло у них уже в возрасте 2 лет. В настоящее время невозможно точно предсказать, у каких именно женоподобных мальчиков в будущем разовьется транссексуальное поведение.

Лечение транссексуализма проводится в двух направлениях. Некоторые транссексуалы во взрослом возрасте предпринимают гормональную и хирургическую терапию для того, чтобы приобрести первичные и вторичные характеристики того пола, с которым они себя отождествляют. Катамнестические исследования с достоверностью подтверждают длительное сохранение дистресса после подобных терапевтических вмешательств. Применялись попытки длительной динамической и поведенческой терапии. Хотя существуют эпизодические сообщения об успешном восстановлении идентификации со своим биологическим полом, при отсутствии статистического контроля невозможно понять, является ли это ответом на терапию или спонтанными изменениями, которые возникли бы и без лечения. Возможны спонтанные ремиссии.

*Трансвестизм* — переодевание в одежду лиц другого пола — может возникать транзиторно у мальчиков дошкольного возраста, которые переодеваются в одежду матери, или принимает хроническое течение у мальчиков дошкольного или школьного возраста, которые приходят в состояние возбуждения, переодеваясь в женскую одежду. Переодевание у девочек редко расценивается как патология. Длительно сохраняющаяся склонность к переодеванию в одежду другого пола может указывать на лежащий в основе транссексуализм, хотя обычно причина бывает иной. Трансвестизм обычно свидетельствует о том, что роль другого пола может также быть проблематичной для индивидуума. Врач в беседе с родителями должен выяснить другие аспекты, связанные с половой идентификацией и половым поведением ребенка. Говорит ли ребенок о том, что он хотел бы принадлежать к противоположному полу? Отрицает ли он свои половые органы (указывающие на его принадлежность к определенному полу), или говорит пренебрежительно о них, или утверждает, что в будущем у него сформируются анатомические структуры противоположного пола? 3–6 % мальчиков и 10–12 % девочек школьного возраста часто ведут себя

как дети противоположного пола, но только менее 2 % мальчиков (и 2–4 % девочек) действительно хотели бы стать девочкой (мальчиком).

## 610.1. РАССТРОЙСТВО ИДЕНТИФИКАЦИИ ПОЛА

Десять видов атипичного полового поведения или более регистрируется у 22,8 % мальчиков и 38,6 % девочек школьного возраста. У большинства детей проявляется один или несколько видов атипичного полового поведения. Такие поведенческие проявления можно ожидать у большинства детей, и, как правило, они не указывают на нарушение половой идентификации. Однако стойко сохраняющийся дистресс по поводу принадлежности к своему биологическому полу в сочетании с выраженным интересом к половой роли противоположного пола или нежеланием признавать анатомические признаки своего биологического пола служит отличительным признаком нарушения половой идентификации. Расстройство идентификации пола включает в себя транссексуализм, трансвестизм и женственность (женоподобность) у мальчиков. Причина расстройства идентификации пола неизвестна. Некоторые исследователи полагают, что расстройство идентификации пола не следует рассматривать как психическую патологию. Несмотря на результаты исследований, доказывающих, что девочки чаще, чем мальчики, недовольны своим полом, в клинической практике расстройство идентификации пола постоянно более часто встречается у мальчиков, чем у девочек (7:1).

**Клинические проявления.** У многих детей с расстройством идентификации пола его клинические признаки появляются до 4-летнего возраста. У таких детей часто отмечаются нарушение контакта с ровесниками и расстройство социальной адаптации, что иногда приводит к развитию в дальнейшем депрессии. У 50 % мальчиков и более в подростковом или взрослом возрасте формируется гомосексуальная ориентация. Расстройство идентификации пола ассоциируется со множеством других нарушений, наблюдающихся в детском и подростковом возрасте. С использованием опросника поведения детей было показано, что у 84 % женоподобных мальчиков бывают поведенческие нарушения, сходные с регистрируемыми в популяции пациентов психиатрических клиник, у 60 % — нарушения контакта с ровесниками, эти

дети отвечают диагностическим критериям тревожного расстройства изоляции. Другие исследователи считают, что расстройство идентификации пола не связано с этническими признаками, религиозностью или уровнем образования. Хотя естественное развитие расстройства идентификации пола предполагает тесную взаимосвязь данной патологии и гомосексуальности, многие мужчины-гомосексуалы и женщины-лесбиянки отрицают проявления у себя в прошлом полового поведения, свойственного противоположному полу. Кроме того, у людей, переживающих расстройство идентификации пола в детском возрасте (10–30%), в дальнейшем формируется гетеросексуальное половое поведение, и это указывает на то, что расстройство идентификации пола не всегда служит ранним проявлением гомосексуальности.

**Лечение.** Взаимосвязь между расстройством идентификации пола, тревожным расстройством изоляции и другими нарушениями подтверждает важность психотерапии и возможную эффективность фармакотерапии при данной патологии. Показана также успешность других терапевтических подходов. Целесообразно применение техник модификации поведения ребенка посредством родительского контроля (в соответствии с ожидаемым поведением в определенной половой роли). Этот метод представляется перспективным в лечении значительной части детей с расстройством идентификации пола. Степень участия родителей в процессе лечения коррелирует с уменьшением выраженности у ребенка поведения, свойственного противоположному полу. Врач должен помочь родителям контролировать собственную фрустрацию и разочарование и свести к минимуму осуждение и негативное отношение (отторжение) по отношению к ребенку. Наказание, критика или попытки пристыдить ребенка не помогут ребенку бороться с существующим психологическим, личностным и социальным конфликтом. Проблемы в семье и нарушение взаимоотношений между ребенком и родителями, лежащие в основе данной патологии, требуют терапевтической коррекции.

## 610.2. ГОМОСЕКСУАЛЬНОСТЬ

Гомосексуальность — романтическое и физическое влечение к представителям своего пола — наблюдается примерно у 5% мужчин и женщин. Гомосексуальность существует на протяжении мно-

гих веков, и, по данным истории, это явление то принималось в обществе, то отвергалось в разных культурах. В настоящее время существует точка зрения, что гомосексуальность лучше рассматривать как альтернативный стиль жизни. Американская ассоциация психиатров больше не включает гомосексуальность в перечень психических расстройств.

**Этиология** гомосексуальности неизвестна. Многие исследователи придерживаются точки зрения о том, что гомосексуальность представляет собой нормальный вариант сексуального развития, другие указывают на взаимосвязь с нарушением отношений детей и родителей. Разработано множество психологических теорий, пытающихся объяснить гомосексуальность. Они включают проблемы половой идентификации у родителей, нарушение взаимоотношений между одним из родителей и ребенком, жестокое обращение, чрезмерно эротизирующий тактильный контакт, а также тревогу и аффективные нарушения у пациента, у которого в дальнейшем развивается гомосексуальное поведение. Хотя подтверждением каждой из теорий служат эпизодические сообщения и исследования отдельных случаев, ни одна из них не доказана в контролируемых исследованиях.

Рассматриваются также биологические причины гомосексуальности. Фокусируя внимание на сходстве гомосексуального поведения у людей и животных, исследователи предложили теорию «двойной возможности», утверждающую существование гипоталамических областей, регулирующих сексуальное поведение по мужскому и женскому типу. Предполагается, что чрезмерно низкая продукция андрогенов во время критического периода пренатального развития у мальчиков вызывает чрезмерную активацию формирования женского центра. Напротив, избыточная продукция андрогенов в этом периоде приводит к активации развития мужского центра у девочек. Защитники этой теории указывают, что у некоторых мужчин-гомосексуалистов «атипичный паттерн эстрогенного биоподкрепления», при котором в результате снижения уровня андрогенов введение эстрогенов вызывает патологическое повышение продукции лютеинизирующего гормона. Другие ученые отрицают эту теорию в связи с отсутствием ее достоверного подтверждения (например, такой ответ отсутствует у мужчин с генотипом ХУ при синдроме тестикулярной феминизации).

Данные ЛеВей (LeVay) о том, что у гомо- и гетеросексуальных мужчин отмечаются различия в структуре и размере гипоталамуса, также предполагают существование биологического субстрата сексуальной ориентации, хотя возможное влияние ВИЧ-инфекции на данные патоморфологического исследования делают результаты этого исследования менее достоверными. Другие исследователи отмечали, что передняя комиссура значительно больше по размеру у мужчин-гомосексуалистов, чем у мужчин с гетеросексуальной ориентацией. Эти анатомические различия коррелируют как с сексуальной ориентацией, так и с полом. Например, передняя комиссура также больше по размеру у гетеросексуальных женщин, чем у гетеросексуальных мужчин. Более того, Хамер (Hamer) и соавт. при исследовании небольшой группы пациентов открыли возможные генетические маркеры гомосексуальности у мужчин; в настоящее время проводятся поиски гена гомосексуальности. Многие ученые скептически относятся к данным биологическим теориям. Некоторые из них отмечают, что существующие в настоящее время доказательства участия биологических факторов в развитии сексуальной ориентации обоснованы не более, чем современные психологические теории.

Вероятно, существует многофакторный механизм, ведущий к формированию гомосексуальности в подростковом и взрослом возрасте. Очевидно также, что механизм развития гетеросексуальности сложен. В сексуальное развитие человека вносит вклад множество факторов — культуральные, биологические и психологические.

**Клинические проявления и диагностика.** Если у ребенка обнаружены признаки гомосексуального поведения, родители не должны сразу делать вывод о том, что ребенок уже стал гомосексуалистом. Сексуальное поведение в подростковом возрасте не всегда предопределяет сексуальную ориентацию в дальнейшем. Известно, что 6 % женщин и 17 % мужчин по крайней мере однажды имели опыт гомосексуальных отношений в подростковом возрасте. Дети исследуют сексуальную сферу жизни так же, как и другие составляющие окружающей среды. После того как у ребенка обнаружены проявления гомосексуального поведения, первая задача врача состоит в том, чтобы помочь ребенку почувствовать себя в безопасности и уменьшить чувство вины. Родителям не следует относиться к ребенку с подозрительностью, ругать, запугивать,

стыдить, пытаться вызвать у него чувство вины. Врач может представить родителям модель (пример) поведения, спокойно, с пониманием и вниманием относясь к чувствам и поведению ребенка. Врач должен ожидать отрицание со стороны ребенка, попытки уйти от разговора, смущение по поводу предмета разговора, однако беседа помогает ребенку понять, что сексуальное поведение свойственно всем людям, а сексуальные ощущения и интерес в этой области являются нормой. Важно понять, соответствует ли информация, полученная от ребенка, и его понимание сексуальных вопросов его возрасту и уровню развития.

Если в гомосексуальных отношениях участвует и второй ребенок в семье, те же терапевтические меры должны быть применены и ко второму ребенку. Если инициатором таких отношений является ребенок более старшего возраста, ему следует ясно и твердо объяснить, что его поведение недопустимо и он (она) обязан полностью отвечать за свои действия и контролировать свое поведение. С ребенком старшего возраста необходимо провести беседу семейному врачу или психологу, а при выявлении проблем, касающихся эмоциональной и социальной адаптации ребенка, направить его на консультацию к психиатру. Врачу не следует позволять своим собственным негативным эмоциям усиливать отрицательные эмоции родителей, которые они могут испытывать по отношению к старшему ребенку, считая его виновным в сложившейся ситуации, особенно если старший ребенок не является членом той семьи, к которой принадлежит младший ребенок. Возможно, врачу потребуется помочь родителям пострадавшего ребенка воздержаться от планов мести его обидчику. С другой стороны, если имеет место физическое или психологическое насилие (принуждение), показана как психиатрическая, так и юридическая (судебная) экспертиза.

В процессе сбора анамнеза о сексуальном поведении ребенка педиатру не следует предполагать, что у ребенка возможно только (и исключительно) гетеросексуальное поведение. Врач должен сохранять конфиденциальность, за исключением случаев сексуального насилия. В зависимости от предшествующего сексуального опыта пациента при физикальном обследовании следует иметь в виду заболевания, передающиеся половым путем. Все сексуально активные мужчины должны пройти лабораторное исследование для их исключения. Рекомендуется иммунизация против гепатита В

которая должна в обязательном порядке проводиться у всех мужчин, если предполагается гомосексуальный контакт. В этих ситуациях необходимы также исследование на ВИЧ-инфекцию и повторная консультация после него. Риск инфекций, передающихся половым путем, значительно ниже при гомосексуальных половых контактах у девочек подросткового возраста, чем у мальчиков. Однако во время полового акта у девочек-лесбиянок также возможно заражение этими инфекциями и СПИДом, особенно если одна из партнерш вступает в интимную связь с мужчинами.

Неудивительно, что там, где распространено общественное осуждение гомосексуализма, гомосексуальные чувства и желания приводят к психологическому конфликту у подростков. В соответствии с результатами исследований 3–30 % суицидов в подростковом возрасте связано с конфликтом, обусловленным сексуальной ориентацией. В одном из исследований (Миннесота) 28,1 % мужчин-гомосексуалистов/бисексуалов (соотношение 7:12) и только 4,2 % мужчин-гетеросексуалов того же возраста по крайней мере однократно совершали суицидальные попытки. Хотя больший процент суицидальных попыток также отмечается у подростков-лесбиянок, чем у гетеросексуальных женщин (20,5 % против 14,5 %), эти различия статистически недостоверны (см. гл. 608). Модель формирования гомосексуальности Тройдена (Troiden) показывает стадии формирования сексуальной ориентации. Они включают стадию осознания (ощущение своего отличия от других в связи с осознанием влечения к представителям своего пола), стадию смятения (смятение и замешательство в отношении восприятия своей сексуальной ориентации часто связаны с попыткой примирить свои чувства с негативной социальной стигматизацией в отношении гомосексуалистов), стадию принятия своей сексуальной ориентации (ясное осознание, признание, подтверждение своей гомосексуальной ориентации), стадию интеграции и закрепления (включение сексуальной ориентации в позитивную самооценку).

**Лечение.** Несмотря на некоторые эпизодические сообщения, вызывающие противоречивые мнения, очень немного можно сделать для изменения сексуальной ориентации человека. Даже в тех случаях, когда гомосексуалисты выражали желание изменить сексуальную ориентацию, эти изменения оказались возможными значительно реже,

чем в 50 % случаев, на фоне поведенческой и динамической терапии. Нередко попытки изменения сексуальной ориентации приводят только к дополнительному усилению чувства вины и дальнейшей стигматизации. Психотерапия более эффективна при сопутствующих заболеваниях (тревожное расстройство изоляции, кондуктивное расстройство, дистимическое расстройство, депрессия) и помогает справиться с конфликтом, который часто сопутствует осознанию и принятию собственной атипичной сексуальной ориентации. Как правило, необходима помощь членам семьи, чтобы принять это известие и справиться с гневом и разочарованием. Дети нуждаются в помощи, чтобы понять, как справиться с реакцией окружающих людей.

## ЛИТЕРАТУРА

- Allen L., Gorski R.* Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7199.
- Bailey J., Michael J., Neale M.* et al. Heritable factors influencing sexual orientation in women. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 217.
- Bradley S.J., Zucker K.J.* Gender identity disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 872.
- Byrne W., Parsons B.* Human sexual orientation: The biologic theories reappraised. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 228.
- Coates S., Person E.* Extreme boyhood femininity: Isolated behavior or pervasive disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985; 24: 702.
- Committee on Adolescence (American Academy of Pediatrics): Homosexuality and adolescence. *Pediatrics* 1993; 92: 631.
- DuRant R. H., Krowchuk D. P., Sinal S. H.* Victimization, use of violence, and drug use at school among male adolescents who engage in same-sex sexual behavior. *J Pediatr* 1998; 132: 13.
- Friedrich W. N., Fisher J., Broughton D.* et al. Normal sexual behavior in children: A contemporary sample. *Pediatrics* 1998; 101: E9.
- Hamer D., Magnuson V., Pattatucci A.* A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 1993; 261: 321.
- LeVay S.* *The Sexual Brain.* — Cambridge: MIT Press, 1993.
- Sundberg D., Meyer-Bahlburg H., Ehrhardt A.* et al. The prevalence of gender-atypical behavior in elementary school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 306.
- Troiden R.* Homosexual identity development. *J Adolesc Health Care* 1989; 9: 105.

## Глава 611

### Расстройства развития и психозы в детском возрасте

*Ричард Дальтон (Richard Dalton),  
Марк А. Форман (Marc A. Forman),  
Нил В. Борис (Neil W. Boris)*

К pervазивным расстройствам развития относятся аутизм, синдром Аспергера, дезинтегративное расстройство детского возраста (дезинтегративный психоз) и синдром Ретта.

#### 611.1. АУТИЗМ

Аутизм развивается до 36-месячного возраста и в типичных случаях диагностируется в возрасте 18 мес. Это расстройство характеризуется качественными нарушениями вербальной и невербальной коммуникации, образного мышления (воображения) и реципрокных социальных взаимодействий.

**Эпидемиология.** Распространенность аутизма в современных исследованиях оценивается как 10–20 случаев на 10 000 детского населения. Существуют противоречивые мнения по поводу повышения частоты аутизма в последние годы. Данное расстройство значительно чаще встречается у мальчиков, чем у девочек (соотношение 3–4:1). Аутизм может сочетаться с другими неврологическими нарушениями, особенно с эпилептическими приступами и реже с туберозным склерозом и синдромом ломкой X-хромосомы.

**Этиология.** Аутизм имеет мультифакторную природу. Важную роль в развитии аутизма играют генетические (наследственные) факторы. Уровень конкордантности по аутизму составляет 60–90 % среди монозиготных близнецов и всего 5 % среди дизиготных. В настоящее время неясно, какие именно компоненты аутизма имеют наследственную основу; речевые и когнитивные нарушения значительно чаще встречаются у родственников пациентов детского возраста с аутизмом, чем в общей популяции. В описаниях различных случаев аутизма у детей диагностированы аномалии во всех, кроме трех хромосом, но, возможно, наибольшее значение имеют делеции и дупликации хромосомы 15.

Существуют различные теории происхождения аутизма, придающие значение другим причинным факторам, особенно поражению мозга в пре- и перинатальном периодах. Методы нейровизуализации выявляют дефицит функции активирующих систем ретикулярной формации, нарушение структуры мозжечка, поражение переднего мозга и гиппокампа, нейрорадиологические аномалии в префронтальной области и зонах височной доли. У детей, страдающих аутизмом, обнаружено увеличение объема мозга в некоторых областях; кроме того, идиопатическая младенческая макроцефалия также ассоциируется с этим расстройством. Отмечаются анатомические изменения в передней поясной извилине — зоне мозга, играющей важную роль в процессе принятия решений, связанном с формированием ощущений и мыслей. С аутизмом также ассоциируются патологические нейрохимические изменения, вызванные изменением уровня и нарушением путей циркуляции дофамина, катехоламинов и серотонина. Однако данные литературы о структуре и функции мозга у детей с аутизмом противоречивы, а диагностические тесты (включающие данные нейровизуализации), позволяющие подтвердить (диагностировать) заболевание, отсутствуют.

В настоящее время опровергнуто популярное в прошлом представление о том, что аутизм у детей индуцируется родителями. Множество эпидемиологических исследований с большой достоверностью подтверждают отсутствие связи между вакцинацией против кори, паротита и краснухи и развитием аутизма.

**Клинические проявления.** К ранним диагностически значимым симптомам аутизма относятся нарушение зрительного контакта, маловыраженность символической игры, отсутствие внимания в общении и реакции на свое имя, ориентация на невербальную коммуникацию в сочетании с задержкой речевого развития (использования слов для общения). Характерны стереотипные движения тела, резкое ограничение (сужение) круга интересов и выраженное однообразие (постоянство, неизменность заведенного порядка). Такие дети часто замкнуты и склонны играть в одиночестве. Преобладает ритуальное поведение, отражающее потребность ребенка сохранять постоянство, неизменность и предсказуемость окружающего мира. Нарушение постоянного (рутинного) порядка вещей может сопровождаться вспышками гнева.

Зрительный контакт в типичных случаях минимален или отсутствует. Тенденция к визуальному исследованию движений рук и пальцев, потребность брать предметы в рот, пробовать их на вкус, потирать поверхность предметов может указывать на повышение чувствительности к некоторым стимулам; снижение реакции на боль, отсутствие старт-рефлекса на внезапные громкие звуки отражают уменьшение чувствительности к другим стимулам. Если речь формируется, то могут преобладать эхолалия, отсутствие (или замена) местоимений, бессмысленное рифмование и другие идиосинкратические речевые формы. Помощь в ранней диагностике аутизма у детей из группы риска оказывает применение специального опросника как скринингового инструмента. Исследования, анализирующие домашнюю видеозапись праздника по поводу первого дня рождения ребенка (в возрасте одного года), показали, что в этом возрасте можно надежно идентифицировать детей из группы риска по развитию аутизма. Эти дети не вступают в эмоциональный контакт со своими близкими, не проявляют интереса к общению и не удерживают внимание в момент общения.

Традиционное психологическое исследование уровня интеллекта обычно выявляет функциональную задержку развития, однако дефицит социализации и речевых навыков затрудняет точную оценку интеллектуального потенциала у детей с аутизмом. Некоторые из них хорошо справляются с выполнением невербальных тестов, и по мере развития речи уровень интеллекта у них может быть нормальным. Иногда аутичный ребенок может иметь изолированный выдающийся талант в какой-либо области.

Аутизм впервые был описан как социальное заболевание, последующие исследования сфокусировались на нарушении коммуникации и когнитивном дефиците у аутичных детей и, особенно, на разновидностях когнитивного дефицита, наиболее выраженных в эмоциональных ситуациях. Этим детям также свойствен дефицит понимания того, что другие люди могут думать или чувствовать, так называемое отсутствие «теории разума». По данным некоторых психологических исследований, дети с аутизмом уделяют больше внимания деталям, не воспринимая целостность объекта, выражая «отсутствие центральной связи (целости, согласованности)».

**Лечение.** В лечении аутизма, особенно в образовательной, психосоциальной и биологической

областях, достигнуты значительные успехи. Доказано, что эффективная поведенческая терапия, начинающаяся до 3-летнего возраста и направленная на формирование речи и вербальной коммуникации, улучшает как речевую функцию, так и социальное функционирование в дальнейшем. Лечение особенно успешно, если оно адаптировано к особенностям поведения и речевой функции конкретного пациента. Во всех случаях необходимы обучение и поддержка родителей; фармакотерапия может быть эффективной для лечения определенных симптомов расстройства.

Работа с семьей ребенка, страдающего аутизмом, имеет крайне важное значение для его адаптации. Эти дети требуют альтернативных обучающих подходов, даже при практически нормальном развитии речи. Такие службы и программы, способные обеспечить адекватную поддержку и длительную постоянную помощь детям с аутизмом, в целом недостаточно разработаны. Одной из успешных моделей образования является Программа лечения и образования детей с аутизмом и сходными нарушениями коммуникационных навыков<sup>1</sup>. Подчеркиваются следующие принципы лечения: применение объективных оценочных инструментов, таких как шкала аутизма у детей<sup>2</sup> для оценки поведения и поведенческих нарушений, развитие социальных навыков и адаптации этих детей в окружающей среде, применение терапевтических подходов, основанных на когнитивных и поведенческих теориях, использование визуальных структур (зрительных образов) для оптимизации процесса обучения, мультидисциплинарный тренинг для всех специалистов, работающих с такими пациентами. Реализация обучающих программ должна начинаться как можно раньше, предпочтительно — до 2–4 лет.

Детям старшего возраста и подросткам с относительно более высоким уровнем интеллекта, но со слаборазвитыми социальными навыками и выраженными психическими нарушениями (например, депрессия, тревога, симптомы ОКР) может потребоваться психотерапия, поведенческая или когнитивная и фармакотерапия. В типичных случаях поведенческая модификация является основной частью терапевтической программы у детей старшего возраста с аутизмом. Эти терапевтические

<sup>1</sup> TEACCH — program of the Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children.

<sup>2</sup> CARS — Childhood Autism Rating Scale.

процедуры включают подкрепление (награждение в подтверждении правильного выбора) и негативное подавление (наказание за неправильные действия). Этические проблемы, связанные с терапевтическими подходами, основанными на выработке интенсивных негативных установок, приводят к разработке специфических направлений. Обучение социальным навыкам также применяется в настоящее время как терапевтическая модальность. Доказана эффективность этого метода, особенно при групповой форме обучения.

К сожалению, в настоящее время необоснованно утверждается перспективность многих непробированных методов лечения аутизма, эффективность которых не была доказана в клинических исследованиях. Проводимые исследования дискредитировали технику «облегченной коммуникации» и показали, что терапевтический метод слуховой интеграции не дает значимого эффекта. Преимущество применения секретина — гормона белковой структуры, который стимулирует секрецию поджелудочной железы, не подтвердилось в клиническом исследовании. Заместительная диетотерапия посредством введения *N,N*-диметилглицина также оказалась неэффективной.

Поскольку у части детей с аутизмом проявляются психические нарушения, в этих случаях иногда проводится фармакотерапия с целью уменьшения таких поведенческих расстройств, как вспышки гнева, гиперактивность, физическая агрессия, аутоагрессивное поведение (нанесение себе повреждений), стереотипии и симптомы тревожных расстройств, особенно ОКР. Применение старых нейролептиков ограничено в связи с риском экстрапирамидных нарушений и поздней дискинезии. Открытые исследования новых атипичных нейролептиков (рисперидон, оланзапин) показали их эффективность в лечении перечисленных выше поведенческих расстройств; в некоторых случаях атипичные нейролептики способствуют также улучшению социального взаимодействия пациентов (см. п. 612.2).

Налтрексон — антагонист опиоидных рецепторов — считается эффективным препаратом при данной патологии, особенно в случаях с аутоагрессивным поведением, однако это не доказано. Кломипрамин — трициклический антидепрессант из группы ингибиторов обратного захвата серотонина эффективен для уменьшения компульсивных проявлений и стереотипий у детей с аутизмом. Однако этот препарат снижает порог судорожной го-

товности, может вызвать агранулоцитоз, обладает кардиотоксическим свойством, возможно его негативное влияние на поведение. Для лечения симптомов психических нарушений у детей с аутизмом применяют также психостимуляторы, ингибиторы обратного захвата серотонина и клонидин. Ингибиторы обратного захвата серотонина особенно эффективны для уменьшения гиперактивности, возбуждения, проявлений ОКР, хотя контролируемые исследования, доказывающие положительное действие этих препаратов при данных нарушениях, не проводились (см. п. 612.2).

**Прогноз.** Некоторые дети с аутизмом, у которых нормализуется речевая функция, могут впоследствии жить и обслуживать себя самостоятельно, иметь работу, достичь определенного уровня социальной адаптации, хотя остаются замкнутыми. Многие другие пациенты не могут самостоятельно себя обслуживать и требуют постоянного ухода со стороны членов семьи или находятся в специальных учреждениях. Своевременная (на ранней стадии заболевания) интенсивная терапия может способствовать улучшению социальных и речевых функций этих пациентов, поздняя диагностика может привести к ухудшению прогноза. Риск развития шизофрении во взрослом возрасте у аутичных детей не повышен, однако несвоевременная диагностика аутизма влечет за собой большие экономические затраты на протяжении всей жизни пациента. Такие факторы, как более высокий уровень интеллекта и речевой функции, меньшая выраженность эксцентричного (странного) поведения и других поведенческих и личностных нарушений, ассоциируются с более благоприятным прогнозом. Профиль симптомов может меняться у некоторых детей с аутизмом по мере роста ребенка, у детей старшего возраста чаще встречаются аутоагрессивное поведение и судороги.

## 611.2. СИНДРОМ АСПЕРГЕРА

У детей с этим расстройством имеются качественные нарушения реципрокных социальных взаимодействий, им часто свойственны стереотипное поведение и ограниченные, навязчивые патологические интересы. У них отсутствуют тяжелые речевые нарушения, характерные для аутизма. Эти дети кажутся окружающим необычными или эксцентричными. Распространенность заболевания составляет примерно 3:1000 детского населения, его можно представить как высоко функциональную форму

аутизма, хотя точность этого определения неоднозначна. Основным терапевтическим направлением служит групповая терапия (формирование социальных навыков), хотя у детей с синдромом Аспергера имеется высокий риск развития других психических заболеваний, особенно оппозиционно-девиантного расстройства и аффективных нарушений.

### 611.3. ДЕЗИНТЕГРАТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Это состояние, известное как деменция Геллера (Heller), представляет собой редкое заболевание. Этиология заболевания неизвестна. Расстройство характеризуется нормальным психомоторным развитием ребенка до 2–4 лет с последующей тяжелой деградацией (распадом) психических и социальных функций, с регрессией к крайне тяжелому аутистичному состоянию. Отмечается тяжелое нарушение речи, социальных навыков и образного мышления; возможна утрата контроля над функцией тазовых органов (мочевого пузыря и прямой кишки); часто наблюдаются двигательные стереотипии и судороги. Хотя это состояние может быть результатом лежащих в основе неврологических заболеваний, ни одно из этих заболеваний не идентифицировано. Прогноз всегда неблагоприятный.

### 611.4. СИНДРОМ РЕТТА

Это заболевание с X-сцепленным доминантным типом наследования развивается преимущественно у девочек; пораженный плод мужского пола, как правило, не жизнеспособен. Распространенность составляет 1:10 000. Психомоторное развитие соответствует возрастной норме примерно до 1–2 лет жизни; с этого времени наблюдается регресс моторных и двигательных навыков, формируется приобретенная микроцефалия. Характерны стереотипные «моющие» движения рук, атаксия, дыхательная дисфункция, бруксизм, сколиоз и выраженный интеллектуальный дефицит. Типично аутистичное поведение, однако со временем возможно улучшение навыков социального взаимодействия. Поражение нижних конечностей может прогрессировать, в результате больные могут быть прикованы к инвалидному креслу на поздних этапах заболевания. Патоморфологическое исследова-

ние выявляет значительное уменьшение размера и массы мозга, а также количества синапсов. Идентифицирован ген, ассоциированный с синдромом Ретта, который кодирует метил-SpG-связывающий протеин 2 (MeCP2).

### 611.5. ШИЗОФРЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Психотические реакции у детей старшего возраста имеют много общих черт с психозом у взрослых пациентов и отвечают тем же диагностическим критериям. Психозы, ассоциирующиеся с аффективными нарушениями, такими как биполярное расстройство, обсуждаются в гл. 607.

**Клинические проявления.** Основные симптомы *детской шизофрении* включают нарушение мышления, дезорганизацию речи, бред и галлюцинации. Последние два симптома в сочетании с более поздним дебютом, более высоким коэффициентом интеллекта и меньшей частотой осложнений в перинатальном периоде позволяют дифференцировать шизофрению от аутизма. Шизофрения вызывает тяжелые функциональные нарушения у детей. Возможны параноидный бред, агрессивное поведение, гебефреническое слабоумие, социальная изоляция и альтернирующие изменения настроения, не связанные с внешними стимулами.

Распространенность шизофрении у взрослых составляет 1 %. В типичных случаях заболевание дебютирует в позднем подростковом или раннем зрелом возрасте. Ранний дебют шизофрении (например, в препубертатном и раннем подростковом возрасте) встречается крайне редко. В анамнезе детей, страдающих шизофренией, отмечаются значительные социальные нарушения, включая замкнутость, социальную дезадаптацию, деструктивное поведение, задержку развития, речевые нарушения. Заболевание, как правило, развивается незаметно. Слуховые галлюцинации наблюдаются у 80 % детей. Бред и формальные нарушения мышления обычно не обнаруживаются до среднего подросткового возраста. У детей с ранним дебютом шизофрении возникают признаки прогрессирующего увеличения желудочковой системы, уменьшения общего объема мозга и снижения интеллекта (распад, деградация интеллектуальных процессов). Прогноз неблагоприятный. К симптомам у детей, предопределяющим психотические расстройства в зрелом возрасте, относится аффективное снижение

и нарушение межличностных взаимоотношений, т. е. проявления, противоположные таким симптомам, как бред и галлюцинации.

У пациентов с различными видами психозов часто ошибочно диагностируется шизофрения. В исследовании, посвященном изучению шизофрении с дебютом в детском возрасте, которое недавно проводилось Национальным институтом психического здоровья, было выявлено более 1300 детей с шизофренией. После скрининга и обследования примерно у 5 % из этих детей диагноз шизофрении с дебютом в детском возрасте был подтвержден, и они были включены в исследовательскую программу. У большинства пациентов, у которых изначально была ошибочно диагностирована шизофрения, в дальнейшем были выявлены такие заболевания, как биполярное расстройство, тяжелый депрессивный эпизод в сочетании с психозом, а также психозы неутонченной этиологии.

**Лечение.** В лечении шизофрении необходим мультимодальный терапевтический подход. Важно обучение родителей эффективным техникам модификации поведения ребенка для улучшения его социальной адаптации. Большое значение имеет индивидуальная терапия, направленная на установление позитивных взаимоотношений с больным ребенком. Работа в школьной и социальной среде помогает установить и поддерживать повседневный индивидуальный режим для пациента. Терапия нейрореплептиками часто эффективна в лечении галлюцинаций и психотического бреда. В настоящее время место галоперидола в большей степени заняли новые атипичные нейрореплептики (антипсихотики) рисперидон и оланзапин. При приеме этих препаратов ниже риск экстрапирамидных симптомов и поздней дискинезии, но часто повышается масса тела. Клозапин считается наиболее эффективным антипсихотическим препаратом в резистентных случаях, однако риск агранулоцитоза и судорог ограничивает его применение (см. п. 612.2).

## ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 (Suppl.): 32S–54S.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of

- children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (Suppl.): 4S–23S.
- American Academy of Neurology: Practice parameter: Screening and diagnosis of autism. *Neurology* 2000; 55: 468–79.
- Amir R. E., Van den Veyver I. B., Wan M. et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185–90.
- Baron-Cohen S., Wheelwright S., Cox A. et al. Early identification of autism by the checklist for autism in toddlers (CHAT). *J R Soc Med* 2000; 93: 521–5.
- Cook E. H. Jr. Genetics of autism. *Child Adolesc Psychiatry Clin of N Am* 2001; 10: 333–50.
- Dales L., Hammer S. J., Smith N. J. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA* 2001; 285: 1183–5.
- Eliez S., Reiss A. L. MRI neuroimaging of childhood psychiatric disorders: A selective review. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41: 679–94.
- Lombroso P. J. Genetics of childhood disorders: XIV. A gene for Rett syndrome: News flash. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 671–4.
- Posey D. J., McDougle C. J. The pharmacotherapy of target symptoms associated with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2000; 8: 45–63.
- Rapoport J. L., Inoff-Germain G. Update on childhood-onset schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2: 410–5.
- Rogers S. J. Interventions that facilitate socialization in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 399–409.
- Sandler A. D., Sutton K. A., DeWeese J. et al. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med* 1999; 341: 1801–6.
- Tanguay P. E. Pervasive developmental disorders: A 10-year review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 39: 1079–95.

## Глава 612

### Терапия психических расстройств у детей и подростков

Ричард Дальтон (Richard Dalton)

#### 612.1. БОЛЕЗНЬ И СМЕРТЬ

Все клинические феномены взаимосвязаны с изменениями на разных уровнях организации: молекулярном, анатомическом, физиологическом,

интрапсихическом, интерперсональном, семейном и социальном. Соответственно врач должен сфокусировать свое внимание на том дискомфорте, который вызывают у пациента клинические нарушения, а не стремиться классифицировать эти нарушения как органические или психологически обусловленные. Психологические аспекты заболевания должны оцениваться начиная с его дебюта, и врачи должны служить примером для родителей и детей, проявляя интерес к чувствам ребенка и демонстрируя, что обсуждать дискомфорт, вызываемый у ребенка его заболеванием, возможно и необходимо.

Детям, находящимся в больнице, может быть трудно справиться с разлукой с родителями (см. т. 1, гл. 20), адаптироваться к новым условиям, привыкнуть к многочисленному медицинскому персоналу, осуществляющему лечение и уход за ребенком, общаться с тяжело больными детьми и в некоторых случаях адаптироваться после дезориентации в процессе интенсивной терапии, анестезии, хирургической операции. Для того чтобы помочь ребенку справиться с потенциальными проблемами, во многих случаях большое значение имеет предварительное посещение больницы вместе с ребенком, чтобы он смог освоиться в новой обстановке, познакомиться с его будущими врачами и младшим медицинским персоналом, задать вопросы о том, что будет происходить с ним в больнице. Желательно, чтобы родители маленьких детей (до 5–6 лет) могли находиться в больнице вместе с ребенком. Большое значение имеют участие ребенка в творческой деятельности и различных занятиях для детей в свободное время, посещение родственников (в том числе братьев и сестер), возможность выразить в игре с куклами и другими игрушками свои переживания по поводу пугающих ребенка процедур. Очень важно доброжелательное, понимающее и сочувственное отношение персонала больницы к детям и родителям. Нередко в отношениях между персоналом больницы и родителями существует напряженность, осложняемая особенностями и трудностями внутрибольничного быта. Чувство вины и гнева может приводить к бессмысленному осложнению заведомо тяжелой ситуации (см. т. 2, гл. 119).

Амбулаторное лечение в условиях поликлиники или медицинского центра, где дети периодически проходят обследование и курс терапии, контактируя с многочисленными врачами, общение с кото-

рыми, как правило, ограничено, может вызвать ряд проблем. Родители часто теряются и не могут объяснить врачу основные проблемы своего ребенка. Соответственно рекомендации врача могут стать бесполезными и комплаентность лечения снижается. Важно, чтобы после любых диагностических или лечебных процедур родители и ребенок могли обсудить накопившиеся вопросы с основным лечащим врачом. При большом количестве пациентов несоответствие между ожиданиями родителей и потребностями ребенка, с одной стороны, и возможностями врачей — с другой, приводят к нарушению взаимопонимания. Однако, если проанализировать эти расхождения интересов критически, можно выработать пути повышения эффективности работы врачей.

Если в семье есть ребенок с хроническим или неизлечимым заболеванием, сами пациенты и их родители воспринимают каждый симптом как угрозу физическому состоянию и жизни ребенка. Чем серьезнее состояние, тем больше эмоций, связанных с болезнью (см. т. 1, гл. 20, 24 и 25). Имея дело с хроническим заболеванием, приводящим к сокращению продолжительности жизни, родители с самого начала нуждаются в помощи и поддержке врача для формирования понимания (относительно свободного от чувства вины) факта заболевания и рекомендаций по его лечению. Родители нуждаются в рекомендациях, помогающих им правильно отвечать на вопросы ребенка, связанные с болезнью. Родители тяжело или неизлечимо больных детей могут помогать друг другу во время совместных встреч и мероприятий под руководством опытных профессионалов — врачей, психологов и социальных работников. Маленькие дети получают основную часть информации от своих родителей. Родители детей более старшего возраста и, особенно, подростков должны быть готовы справиться с чувством гнева ребенка по поводу своей судьбы. Дети нуждаются, с одной стороны, в душевной и физической силе родителей и поддержке с их стороны, с другой — в возможности обратиться к своему врачу при первой необходимости и объективности с его стороны. Братьям и сестрам больного ребенка необходима информация о его болезни, а также внимание и поддержка родителей для удовлетворения своих потребностей.

Врач должен стремиться вселить надежду, уменьшить чувство дискомфорта, помогать родителям и детям избежать эмоционально травмирующих пси-

хологических осложнений. При *фульминантных* (*быстро прогрессирующих*) заболеваниях с летальным исходом тревога, вина и отчаяние родителей могут быть более выражены, чем при хроническом процессе (см. т. 1, гл. 20, 25, и т. 2, гл. 119; см. также т. 2, гл. 125, где обсуждаются вопросы трансплантации). Родители должны получить поддержку со стороны персонала больницы, в том числе врачей, младшего медицинского персонала, психологов и работников социальных служб. Основной лечащий врач ребенка должен быть осведомлен о состоянии ребенка и принимать участие в его лечении в условиях больницы.

После смерти ребенка родители должны иметь возможность обсудить свои чувства с врачом, одна из целей подобной беседы — помочь родителям избежать психологического погружения и «застывания» на переживаниях трагедии, связанной с потерей ребенка (см. т. 1, гл. 20). Врач должен иметь терпение выслушать родителей (в том числе как высказанные, так и подразумеваемые ими вопросы и ошибочные мнения), ответить на их вопросы и помочь семье в решении организационных вопросов (см. т. 1, гл. 20, 25, и т. 2, гл. 129).

## 612.2. ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Мнения по поводу приема лекарственных препаратов с целью модификации поведения ребенка противоречивы. Действие психотропных препаратов на поведение находится под влиянием уровня зрелости ЦНС, эндогенных (внутренних психических) и психосоциальных факторов, особенностей личности или харизмы врача, назначающего лечение, а также зависит от характера нарушений поведения и от многих других факторов (со стороны пациента, родителей, времени приема препарата и др.). Несмотря на потенциальную эффективность психотропных препаратов, все они могут вызывать очень серьезные побочные эффекты. Некоторые рекомендации по применению психотропных препаратов представлены в табл. 612.1, однако только опытный врач, имеющий соответствующие знания и опыт, имеет право назначать антипсихотические препараты (нейролептики), стабилизаторы настроения и трициклические антидепрессанты.

*Нейролептики* применяются в терапии галлюцинаций, бреда, расстройств мышления и тяжелой ажитации. Они показаны преимущественно детям и подросткам, страдающим шизофренией и шизоф-

реноподобными расстройствами, психотическими реакциями в структуре аффективных расстройств, аутистичным поведением в сочетании со стереотипиями и аутоагрессией и синдромом Жилье де ла Туретта. Препараты этого класса не следует назначать для лечения тревоги, кондуктивного расстройства без выраженной агрессии и расстройства в виде дефицита внимания.

Нейролептики подразделяются на типичные препараты со слабой, умеренной и сильной антипсихотической активностью и новые атипичные нейролептики (клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин и zipразидон). Тиоридазин (меллерил) — типичный нейролептик со слабой антипсихотической активностью (требующий назначения высокой дозы) — в настоящее время не применяется в связи с потенциальной гепатотоксичностью. Нейролептики этой группы требуют назначения более высокой дозы для купирования симптомов заболевания, чем другие нейролептики. Эти препараты чаще вызывают седативный, множественные холинергические эффекты. Однако экстрапирамидные симптомы при их применении выражены относительно меньше. Мезоридазин — пример препарата со средней антипсихотической активностью. Для препаратов этого подтипа более характерна тенденция вызывать экстрапирамидные симптомы, чем для нейролептиков с низкой антипсихотической активностью. Тиотиксин и галоперидол — препараты с высокой антипсихотической активностью, которые сравнительно чаще вызывают экстрапирамидные нарушения. Клозапин — атипичный нейролептик — эффективен в лечении негативных симптомов шизофрении. Однако он может вызывать опасные побочные эффекты, включая агранулоцитоз и судорожные приступы. Хотя этот препарат часто позволяет добиться терапевтического ответа в ситуациях, в которых другие препараты неэффективны, показания к его назначению часто ограничены резистентными случаями в связи с высокой токсичностью. Другие атипичные нейролептики имеют значительные преимущества по сравнению с типичными антипсихотическими препаратами не только в связи с их более высокой эффективностью, но и в связи с тем, что атипичные нейролептики реже вызывают позднюю дискинезию и экстрапирамидные симптомы. Однако удлинение интервала QT и повышение массы тела на фоне приема этих препаратов может представлять серьезную проблему для пациентов.

## Психофармакология

Класс медикаментозных препаратов	Показания	Доза	Побочные эффекты/токсичность/меры предосторожности	Схема обследования перед назначением терапии
<b>Антипсихотические препараты (нейролептики) — традиционные</b>	Для всех антипсихотических препаратов (обоих классов): тяжелая агитация, психоз, мания, стереотипные движения, аутоагрессия, крайне выраженная агрессивность, синдром Туретта		Все классы: седация, повышение массы тела, антихолинергические эффекты (сухость во рту, нарушение зрения, запор); реакции гиперчувствительности (поражение печени, кожная сыпь); гематологические нарушения; паркинсонизм; злокачественный нейролептический синдром; ортостатическая гипотензия; агранулоцитоз и судороги (особенно, при приеме клозапина) N.В. Тиоридазин (меллерил) в настоящее время не рекомендуется к применению в связи с гепатотоксичностью. N.В. Возможно развитие tardivной (поздней) дискинезии	Общий анализ крови, включая формулу крови, биохимический анализ крови (включая ферменты печени); тест на беременность; измерение роста-весовых показателей
<i>Слабое антипсихотическое действие/высокие дозы</i> Хлорпромазин (торазин)		Начальная доза: 10–30 мг/сут на один или несколько приемов. Поддерживающая доза: 100–900 мг/сут, доза делится на несколько приемов		
<i>Умеренное антипсихотическое действие/средние дозы</i> Мезоридазин (серентил)		10–75 мг/сут, доза делится на несколько приемов		
<i>Сильное антипсихотическое действие/низкие дозы</i> Галоперидол (галдол)		Начальная доза: 0,5–1,0 мг/сут на один или несколько приемов		
Трифлуоперазин (стелазин) Тиотиксин (наван)				
<b>Антипсихотические препараты — новые (атипичные)</b>			Побочные эффекты сходны с таковыми традиционных антипсихотических препаратов	Для всех препаратов: исключение патологии сердечно-сосудистой системы по данным анамнеза, ЭКГ; биохимический анализ крови, электролиты; тест на беременность; измерение роста-весовых показателей
Клозапин (клозарил)		Начальная доза: 12,5–25,0 мг/сут, затем дозу повышают по 25–50 мг/сут; поддерживающая доза: 250–500 мг/сут, доза делится на несколько приемов в сутки	Судороги, агранулоцитоз, повышение массы тела	Исключение судорог в анамнезе; общий анализ крови/лейкоцитарная формула
Рisperидон (риспердал)		Начальная доза: по 0,5 мг 2 раза в день, затем дозу повышают на 0,5 мг каждые 3–4 дня до 2–4 мг/сут	Повышение массы тела, умеренно выраженные экстрапирамидные нарушения, повышение уровня пролактина, удлинение интервала QT	
Кветиапин (сероквел)		Начальная доза: по 25 мг 2 раза в день, затем дозу повышают по 50–100 мг каждые 2–3 дня до 50–500 мг/сут	Седация, повышение массы тела	Офтальмологическое исследование

Продолжение таблицы 6

Класс медикаментозных препаратов	Показания	Доза	Побочные эффекты/токсичность/меры предосторожности	Схема обследования перед назначением терапии
Оланзапин (зипрекса)		Начальная доза: 2,5–5,0 мг, затем дозу повышают на 2,5 мг каждые 3–4 дня до 5–15 мг/сут	Седация, повышение массы тела, удлинение интервала QT	
Зипразидон (геодон)		40–80 мг/сут, доза делится на несколько приемов	Удлинение интервала QT	
<b>Психостимуляторы</b>	Для всех препаратов: СГДВ (с/без нарушения поведения); нарколепсия (метилфенидат, декстроамфетамин)		Снижение порога судорожной готовности, бессонница, снижение аппетита, возможно снижение массы тела, раздражительность и страх, боль в животе и головная боль, повышение систолического давления крови; дебут (провоцируют развитие) и ухудшение течения тиков; возможно субнормальное изменение росто-весовых показателей. Могут провоцировать гипоманию у пациентов с биполярным расстройством; пемолин (цилерт) в настоящее время не применяется в связи с гепатотоксичностью	Анамнез заболевания, частота сердечных сокращений, АД, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой (при длительном применении)
Метилфенидат (риталин, консерта, метадаг ER)		Риталин: 0,3–1,0 мг/кг/сут (доза делится на несколько приемов); Консерта: 18 мг однократно, повышение до 36 мг при необходимости, Метадаг ER: 10 мг, повышение до 60 мг/сут при необходимости		
Декстроамфетамин (декседрин, аддерал)		Декседрин: 0,2–0,6 мг/кг/сут, доза делится на несколько приемов; Аддерал: начальная доза 2,5–5,0 мг, повышение на 2,5–5,0 мг/сут до 60 мг/сут (нарколепсия)		
<b>Антидепрессанты</b> <i>Трициклические</i> Дезипрамин (норпрамин)	Большая депрессия в среднем и позднем подростковом возрасте, СГДВ (у детей 12 лет и старше), тревожное расстройство изоляции	Для лечения тяжелого депрессивного расстройства и тревожного расстройства изоляции: 2–3 мг/кг/сут, доза делится на несколько приемов (терапевтический уровень в плазме крови 100–250 мг/мл)	Возможна внезапная смерть при приеме в дозе более 3,5–5 мг/кг; гипертензия, ортостатическая гипотензия, сердечная аритмия, удлинение интервала PR или QRS на ЭКГ; передозировка приводит к летальному исходу	Подробный анамнез жизни и семейный анамнез для выявления патологии сердечно-сосудистой системы; ЭКГ в 12 отведениях, мониторинг уровня АД. Определение уровня препарата в крови после начала терапии показано только при слабом клиническом ответе

Класс медикаментозных препаратов	Показания	Доза	Побочные эффекты/токсичность/меры предосторожности	Схема обследования перед назначением терапии
Имипрамин (тофранил)	Все вышеперечисленное; энурез	Как указано выше, для лечения энуреза доза обычно составляет 25–50 мг на ночь (терапия продолжается по крайней мере 4–6 мес. после ремиссии энуреза)	Как указано выше	Как указано выше
Кломипрамин (анафранил)	ОКР	Начальная доза; 25 мг, затем дозу медленно повышают (каждые 2–3 нед.) до 100 мг или 3 мг/кг (наименьшей из них); доза делится на несколько приемов в сутки. После этого дозу повышают до максимальной — 250–300 мг	Судороги; передозировка приводит к смерти; изменения волн ST–T на ЭКГ, нарушения проводимости; психические расстройства, включая манию и спутанность сознания; повышение массы тела; гипертермия; головокружение; запор	Как указано выше
SSRI Флуоксетин (прозак)	Легкая и умеренная депрессия, тревога, ОКР	10–20 мкг/сут; для лечения ОКР возможны более высокие дозы	Флуоксетин и его основной метаболит имеют длительный период полувыведения (1–4 дня). Препарат может ингибировать свой собственный метаболизм; таким образом, повышение дозы может привести к диспропорциональному усилению побочных эффектов. Вступает в лекарственные взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются некоторыми изоэнзимами системы цитохрома P450 (особенно терфенадин, астемизол, цизаприд); желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея, рвота); побочные эффекты со стороны ЦНС (ажитация, расторможенность, головная боль, бессонница); тремор; серотониновый синдром (лихорадка, миоклонус, спутанность сознания, тахикардия, ригидность) при приеме совместно с ингибиторами MAO или L-триптофаном; мания; аутоагрессия, гиперактивность и нарушение контроля над поведением	
Пароксетин (паксил)	Все вышеперечисленное	10–30 мг/сут	Как указано выше, за исключением более короткого периода полувыведения (24 ч); симптомы отмены при резком прекращении приема	
Сертралин (золофт)	Все вышеперечисленное	25–50 мг/сут (принимать препарат во время еды)	Сходство с пароксетином, неактивный метаболит имеет больший период полувыведения; линейная зависимость между дозой и побочными эффектами	

Продолжение таблицы ↗

Класс медикаментозных препаратов	Показания	Доза	Побочные эффекты/токсичность/меры предосторожности	Схема обследования перед назначением терапии
Флувоксамин (лувокс)	ОКР	Начальная доза: 50 мг каждую ночь. Медленное повышение дозы до суточной — не более 300 мг/сут (доза делится на несколько приемов)	Сходство с сертралином; менее выражено взаимодействие с системой цитохрома P450	
Венлафаксин (эффексор)	Депрессия	37,5 мг/сут, с повышением не более чем на 37,5–75,0 мг/сут до максимальной 225 мг/сут, доза делится на несколько приемов, вместе с пищей	Все вышеперечисленное, за исключением слабо выраженных взаимодействий с системой цитохрома P450	
<b>Аминокетон</b> Бупропион (веллбутрин)	Депрессия, СГДВ	Начальная доза: 75–100 мг/сут медленно повышается до 200–300 мг/сут (доза делится на 2 приема); общая суточная доза не должна превышать 450 мг	Судороги, беспокойство, агитация, снижение массы тела, сыпь, никтурия, мания, гриппоподобные симптомы	
<b>Стабилизаторы настроения</b> Карбонат лития	Биполярные расстройства, типичные для подростков старшего возраста и взрослых, некоторые случаи униполярного расстройства, аффективный тип агрессии	600–1200 мг/сут (терапевтический уровень в крови — 0,6–1,2 мэкв/л)	Желудочно-кишечные расстройства, тремор, атаксия, спутанность сознания, кома, летальный исход; гипотиреоз. При возобновлении приема препарата после отмены эффективность лития часто снижается. Передозировка приводит к летальному исходу	Клиренс креатинина, исследование функции щитовидной железы, ЭКГ, биохимический анализ крови, электролиты крови, кальций, фосфор, тест на беременность, общий анализ крови и формула крови
Карбамазепин (тегретол)	Биполярное расстройство, в том числе при быстрой смене циклов, агрессивное поведение на органической основе	Начальная доза: 100–200 мг/сут, с повышением до 400–1000 мг/сут (терапевтический уровень в крови — 8–12 мкг/мл)	Лихорадка, ангина, гематологические нарушения (лейкопения), головокружение, сонливость, нарушение нервно-мышечной передачи, нечеткость зрения; передозировка приводит к летальному исходу	Физикальное обследование, анамнез заболевания, общий анализ крови и формула крови, азот мочевины крови, ферменты печени, ЭКГ, тест на беременность
Вальпроевая кислота (депакин)	Биполярное расстройство с быстрой сменой циклов, агрессия	Начальная доза: 125–250 мг/сут или 5–10 мг/кг/сут с повышением до 60 мг/кг/сут, доза делится на несколько приемов, терапевтический уровень препарата — 50–120 мкг/мл	Печеночная недостаточность (обычно в первые месяцы терапии, чаще у детей младшего возраста — до 10 лет, особенно до 2 лет, у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе, находящихся на политерапии (получающих несколько антиконвульсантов), у пациентов с тяжелыми эпилептическими приступами в анамнезе в сочетании с умственной отсталостью и с врожденными нарушениями метаболизма — эти категории пациентов относятся к группе повышенного риска).	Физикальное обследование, анамнез заболевания, общий анализ крови и формула крови, биохимический анализ крови, в том числе ферменты печени, амилаза, ЭКГ, ФСГ/ЛГ — для девочек

Класс медикаментозных препаратов	Показания	Доза	Побочные эффекты/токсичность/меры предосторожности	Схема обследования перед назначением терапии
			Ожирение, пороки развития плода (при приеме препарата во время беременности), возможны нарушение свертываемости крови, депрессия, тошнота, рвота диспептические расстройства (в начале терапии), сыпь; передозировка приводит к развитию комы, возможен летальный исход; панкреатит; синдром поликистозных яичников	
Ламотриджин (ламиктал)	Биполярная депрессия, особенно биполярная депрессия 2-го типа, дисфорическая мания, биполярное расстройство с быстрой сменой циклов	Начальная доза: 25 мг/сут в первые 2 нед., при необходимости доза повышается на 50 мг/сут каждую неделю до достижения максимальной дозы — 300–400 мг/сут N.B. В настоящее время препарат не рекомендуется назначать пациентам моложе 18 лет	Седация, тошнота, головная боль, сыпь у 10 % пациентов (риск синдрома Стивенса–Джонсона), одновременный прием с вальпроевой кислотой приводит к двукратному повышению уровня ламотриджина в плазме крови	Как и при приеме других стабилизаторов настроения
<b>Антигипертензивные препараты</b> Клонидин (катапрес)	Гиперактивность, агрессия в сочетании с СГДВ, препарат 2-й линии при тикозном расстройстве	0,1–0,25 мг/сут	Брадикардия, гипотензия, симптомы отмены; есть сообщения о случаях внезапной смерти на фоне приема психостимуляторов	Физикальное обследование, анамнез заболевания, АД, ЭКГ
Гуанфацин (тенекс)	Агрессия в сочетании с СГДВ, тикозное расстройство	0,5–1,0 мг/сут	Седация, головная боль (гипотензия выражена меньше, чем при приеме клонидина)	АД

Наиболее тяжелым побочным эффектом нейролептиков служит **поздняя дискинезия**. Это осложнение характеризуется хореоатетонидными движениями в конечностях, туловище, мышцах лица и развивается примерно у 20–30 % детей, получающих долговременную терапию нейролептиками. Дискинезия может развиваться на фоне лечения препаратом или уже после его отмены, в этих случаях она называется *дискинезией отмены*. Последний тип дискинезии, симптомы которого могут включать тошноту, рвоту, диарею, атаксию, оральную дискинезию и различные дистонические движения, в большинстве случаев обратим; дискинезия, развивающаяся на фоне приема препарата, может быть необратимой. Наилучшим инструментом для оценки патологических движений у детей и подростков служит шкала патологических непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale — AIMS). Лечение поздней дискинезии включает снижение дозы или отмену препарата (если это возможно), несмотря на имеющиеся наблюдения о том, что повышение дозы нейролептика вызывает временное уменьшение симптомов дискинезии. Рекомендуются также профилактические меры (включающие временную отмену препарата и введение в схему лечения дней, свободных от приема препарата), нацеленные на снижение вероятности поздней дискинезии.

*Экстрапирамидные симптомы*, включая паркинсоноподобный синдром (акатизия, брадикинезия, тортиколлис, слюнотечение и непроизвольные движения рук отмечаются наряду с другими симптомами), развиваются по крайней мере у 25 % детей, получающих нейролептики. Блокада дофаминергического действия, вызываемая антипсихотическими препаратами, нарушает баланс между активностью дофаминергической и холинергической систем в базальных ганглиях. Высокоактивные нейролептики, обладающие слабыми антихолинергическими свойствами, чаще вызывают экстрапирамидные симптомы. При лечении этого осложнения возможно снижение дозы нейролептика или дополнительное введение антихолинергического препарата (к которым относятся тригексифенидил (атран) и бензтропин мезилат (когентин)).

**Злокачественный нейролептический синдром** — редкий побочный эффект нейролептиков, который может привести к летальному исходу. Первыми симптомами этого грозного осложнения служат высокая лихорадка и «свинцовая скован-

ность» в конечностях. Активность креатинфосфокиназы (КФК) в крови значительно повышена. При появлении первых признаков синдрома необходимы немедленная отмена препарата и поддерживающая терапия.

*Психостимуляторы* применяются в лечении СГДВ (см. п. 613.2). Хотя механизм действия не достаточно ясен, эти препараты повышают способность к концентрации внимания, улучшают поведение в классе и приводят к более адекватному поведению ребенка в различных ситуациях. Психостимуляторы должны применяться совместно с индивидуальной, семейной и групповой терапией.

*Антидепрессанты и стабилизаторы настроения* применяются в лечении аффективных расстройств. Антидепрессанты в целом эффективны для лечения депрессии, литий, карбамазепин, вальпроаты и ламотриджин эффективны в лечении мании. У взрослых пациентов с би- и униполярным расстройством часто проводится длительная фармакотерапия, и этот метод лечения все больше распространяется также в детском и подростковом возрасте. В связи с тем, что трициклические антидепрессанты могут вызывать блокаду сердца, необходима регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) до начала терапии, а также периодически на фоне ее. Блокада сердца развивается, как правило, не ранее, чем через несколько недель после начала терапии. Хотя имеются сообщения о случаях летального исхода у детей школьного возраста, принимающих имипрамин, внезапной смерти в ассоциации с приемом иных трициклических антидепрессантов или антидепрессантов других классов не отмечено. Перед назначением трициклических антидепрессантов, и особенно, дезипрамина, врач должен собрать детальный анамнез, делая акцент на заболеваниях сердечно-сосудистой системы пациента и его родственников (включая синкопы неясной этиологии и синдром внезапной смерти). Если по данным анамнеза имеется подозрение на заболевание сердечно-сосудистой системы у ребенка или выявляются патологические изменения на ЭКГ, необходима консультация педиатра или кардиолога до назначения этих препаратов. Доза дезипрамина не должна превышать 3,5–5,5 мг/кг. Обследование перед назначением препаратов лития должно включать исследование функции щитовидной железы, почек и уровня электролитов. На фоне приема лития необходимо определять со-

держание препарата в крови. Длительный прием лития может привести к развитию гипотиреоза.

*Ингибиторы обратного захвата серотонина*, особенно флуоксетин (прозак), сертралин (золофт) и пароксетин (паксил), эффективны у пациентов с депрессией, тревожностью и компульсиями. Пароксетин применяется особенно часто, так как имеет относительно короткий период полувыведения и вызывает мало побочных эффектов. Клонидин отчасти эффективен в лечении детей с СГДВ, а также у пациентов с тиками в анамнезе (включая синдром Жилль де ла Туретта).

Карбамазепин, *антиэпилептический* препарат, эффективен в лечении мании и синдрома эпизодического нарушения контроля. *β-блокаторы* (надолол/коргард) способствуют уменьшению агрессивности у пациентов с умственной отсталостью. *Антагонисты опиоидных рецепторов* вызывают значительные изменения в поведении детей с аутизмом и перспективны в лечении аутоагрессивного поведения у пациентов с тяжелой умственной отсталостью. Кломипрамин (анафранил) эффективен в лечении ОКР. Однако зарегистрированы случаи развития судорог на фоне приема этого препарата.

Некоторые пациенты крайне негативно относятся к приему психотропных препаратов, и их мнение отличается стойкостью и непоколебимым характером. Если таким пациентам назначаются психотропные препараты, курс лечения должен быть настолько коротким, насколько это возможно. Как и при лечении любых других заболеваний, в начале терапии врач должен избегать назначения нескольких препаратов одновременно, не следует также менять препарат сразу после его назначения, если врач не видит немедленного терапевтического эффекта. Поскольку психотропные препараты оказывают значительное влияние на биохимические процессы растущего организма ребенка, важно объяснить ребенку и родителям цель и необходимость назначения препарата и дать рекомендации по рациональному его применению. Родители и дети должны иметь возможность обсуждать с врачом свои мысли и чувства по поводу психотропной терапии в целом и по поводу препарата, который назначен ребенку. Даже при расстройствах мышления, при которых важная роль психотропных препаратов в терапии не вызывает сомнения, медикаментозные средства назначаются не во всех случаях, хотя фармакотерапия и является единственно возмож-

ным методом лечения. Сложный характер эмоциональных состояний требует интегрированного подхода, включающего различные виды терапии: психодинамическую (индивидуальную, семейную или групповую), поведенческую, воздействие на окружение пациента, медикаментозную терапию, привлечение членов семьи, работников школы и общественных организаций к участию в лечении ребенка. Эти терапевтические возможности должны быть выявлены и проанализированы специалистом, который принимает решение о рациональном их использовании и координирует их в лечении ребенка, чтобы добиться наилучшего результата.

### 612.3. ПСИХОТЕРАПИЯ

После того, как выявлены психопатологические нарушения у ребенка или психопатологическая ситуация в семье, требующая терапевтической коррекции, педиатр может разработать и обеспечить выполнение терапевтического плана самостоятельно или направить ребенка на консультацию к психиатру. При этом консультант выбирает метод лечения, наиболее подходящий в данном случае, а лечащий врач должен поддерживать тесный контакт с консультантом и информировать об этом пациента и членов его семьи. Лечащий врач обязан контролировать изменения в состоянии ребенка в процессе терапии и следить за четким осуществлением терапевтического плана.

Существует много типов *индивидуальной психотерапии*. Большинство из них направлены на установление взаимопонимания с пациентом, что дает возможность подробно рассмотреть проблему, явившуюся причиной обращения к врачу. Дети младшего возраста часто выражают свои переживания и рассказывают о своих проблемах в процессе *игровой терапии* — специфического метода лечения, построенного на выражении ощущений и переживаний пациента в символической и метафорической форме. Дети старшего возраста и подростки более склонны выражать свои чувства в беседе с врачом в процессе терапии. *Динамическая терапия* построена на понимании мотиваций, лежащих в основе поведения ребенка, и направлена на разработку терапевтического плана в соответствии с полученной информацией. *Поведенческая и когнитивно-поведенческая терапия* особенно эффективны в лечении тревоги, депрессии и некоторых поведенческих нарушений. Существует

несколько методов *семейной терапии*: прямая, структурная, стратегическая и метод взаимодействия с объектом. При каждом из этих методов терапии врач строит свою работу преимущественно с семьей пациента для того, чтобы способствовать установлению взаимопонимания между ребенком и родителями и оказывать помощь по изменению внутрисемейной обстановки. Особым терапевтическим подходом является *тренинг родителей*, который очень эффективен в лечении поведенческих проблем. Этот метод заключается в обучении родителей, как правильно и последовательно реагировать на поведение ребенка.

*Групповая терапия* особенно эффективна в лечении детей с плохо сформированными социальными навыками. При проведении групповой терапии у детей препубертатного возраста изучается характер реагирования детей в процессе проигрывания различных социальных ситуаций и проводится работа по модификации поведения детей в этих ситуациях. Этот метод особенно эффективен в терапии социальных нарушений (проблем) у подростков.

Ограничением активного участия врача общей практики и педиатра в психотерапевтическом лечении ребенка является отсутствие времени и специальных знаний и навыков в этой области. Хотя психотерапия строится преимущественно на умении слушать и на построении беседы с пациентом, а эти навыки необходимы во всех областях медицины, тем не менее практический опыт играет очень важную роль и является необходимым в процессе психотерапии.

#### 612.4. ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР

При сильном возбуждении, эмоциональных расстройствах и других состояниях иногда бывает целесообразной или необходимой госпитализация ребенка по психиатрическим показаниям в больницу общего профиля, детскую клинику или психиатрический стационар; это может способствовать сохранению во многих случаях функциональных возможностей больного ребенка. У детей с многочисленными психосоматическими состояниями, при суицидальных попытках и наркотической зависимости у подростков госпитализация может

проводиться по медицинским, а также психиатрическим показаниям. Если пребывание ребенка в психиатрической больнице представляется необходимым, перед принятием этого решения обязательно консультация детского психиатра. Показания для госпитализации включают расстройства мышления, поведения и аффекта, которые настолько выражены, что терапия в амбулаторных условиях не представляется эффективной; сложные психиатрические проблемы, требующие постоянного наблюдения опытных специалистов и специального ухода; крайне тяжелые внутрисемейные взаимоотношения, которые усугубляют поведенческие расстройства ребенка или препятствуют проведению необходимой терапии; представляющее опасность поведение ребенка, которое не может корректироваться другими методами. Необходимость в госпитализации отражает декомпенсацию не только состояния ребенка, но часто и состояния семьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Dalton R., Forman M. A. Psychiatric Hospitalization of School-Age Children. — Washington, DC: American Psychiatric Press, 1992.
- Findling R., McNamara N., Gracious B. Paediatric uses of atypical antipsychotics. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2000; 1: 1935.
- Gadow K. D. Pediatric psychopharmacology: A review of recent research. J Child Psychol Psychiatry 1992; 33: 153.
- James A., Javaloyes A. Practitioner review: The treatment of bipolar disorder in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry 2001; 42: 439.
- Leonard H., March J., Rickler K. et al. Pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 725.
- Riddle M., Kastelic E., Frosch E. Pediatric psychopharmacology. J Child Psychol Psychiatry 2001; 42: 73.
- Schowalter J. E. Psychodynamics and medication. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1989; 28: 681.
- Special feature: Rating scales and assessment instruments for use in pediatric psychopharmacology research. Psychopharmacol Bull 1985; 24: 1.
- Sporn A., Rapoport J. Childhood onset schizophrenia. Child and Adolescent Psychopharmacology News 2001; 6: 1.
- Stallard P., Mastroyannopoulou K., Lewis M. et al. The siblings of children with life-threatening conditions. Child Psychol Psychiatr Rev 1997; 2: 26.
- Werry J. S., Wollersheim I. P. Behavior therapy with children and adolescents: A twenty-year overview. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1989; 28: 1.

## Глава 613

### Нарушения психомоторного развития у детей школьного возраста

#### 613.1. ПАТТЕРНЫ РАЗВИТИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

Дезмонд П. Келли (*Desmond P. Kelly*)

Психомоторное развитие отражает основной процесс и различия паттернов созревания нервной системы ребенка (включая сильные и слабые стороны этого процесса) и необходимо для обучения и социальной адаптации. Возможен широкий спектр индивидуальных различий, которые не обязательно свидетельствуют о патологии. Специфические расстройства развития отражают поражение нейроанатомических структур или нарушение психофизиологических функций и могут ассоциироваться с плохой школьной успеваемостью, расстройством поведения и проблемами социальной адаптации.

**Этиология.** Специфические расстройства развития определяются действием множества факторов и различных причин. Они включают наследственные, медицинские факторы, параметры внешней среды и социокультурные влияния. Молекулярно-генетические исследования позволили идентифицировать некоторые гены, которые вносят вклад в развитие этих расстройств. Установлено, что нарушение способности к чтению может иметь семейную и наследственную природу. Результаты научных исследований позволяют установить связь между нарушением способности к чтению у некоторых пациентов и специфическим генным локусом на коротком плече хромосомы 6. Хромосомные аномалии могут приводить к формированию специфического паттерна нарушений, как, например, нарушение зрительно-пространственной ориентации у девочек с синдромом Тернера и расстройства речи у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы. Перинатальные факторы риска, ассоциирующиеся с развитием проблем обучения в дальнейшем, включают глубокую недоношенность, тяжелую внутриутробную задержку роста и алко-

гольную интоксикацию в перинатальном периоде. Токсические факторы внешней среды, в том числе свинец, инфекции (включая менингит и СПИД), повреждение мозга в результате внутрижелудочкового кровоизлияния и травмы головы повышают риск нарушения обучения и расстройства внимания в дальнейшем. Существуют противоречивые сообщения по поводу значения длительно текущего среднего отита с выпотом и кондуктивным нарушением слуха в развитии речевых нарушений в последующем. Негативное действие факторов внешней среды и социокультурная депривация могут также служить причиной или, по крайней мере, потенцировать формирование специфических расстройств развития. В каждом конкретном случае, как правило, сложно определить конкретную причину данных нарушений.

**Патогенез.** Современные, более совершенные методы нейровизуализации позволяют подтвердить теорию о нейробиологической основе проблем обучения. Методы функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали снижение кортикальной активности в левой височно-теменной области в процессе выполнения фонологических заданий (рифмование) и снижение активности в затылочно-теменной экстрастриарной области во время выполнения орфографических заданий по подбору букв у детей с нарушением чтения (дислексия) по сравнению с детьми без этого нарушения. Результаты исследований с участием детей с дефицитом внимания продемонстрировали структурные изменения с вовлечением фронтостриарной системы, а также интра- и межполушарный проекций белого вещества. Количественные электроэнцефалографические исследования выявили патологические изменения у 25–45 % детей с проблемами обучения. Однако гетерогенность исследуемых популяций пациентов не позволяет сделать общие выводы и использовать эти результаты в клинической практике.

**Эпидемиология.** Можно предположить, что у всех людей имеется какая-либо форма специфических нарушений развития. У многих детей в школьные годы возникают проблемы при изучении какого-либо предмета, хотя в большинстве случаев эти затруднения преходящи. Только у небольшого числа детей имеющиеся специфические нарушения развития приводят к значительному снижению школьной успеваемости. Распространенность проблем обучения варьирует от 3 до 10 %,

а дефицит внимания встречается у 4–12 % детей школьного возраста. Эти цифры представляются неточными в связи с различиями в определениях и диагностических критериях, применяемых для классификации и диагностики, и зависят от методики обследования. При установлении диагноза применяются классификации *DSM по психическим заболеваниям Американской психиатрической ассоциации* и *Международной классификации болезней (МКБ) Всемирной организации здравоохранения*. В соответствии с DSM выделяют *проблемы обучения (нарушение определенных способностей)* (нарушение способности к чтению, к арифметическому счету и расстройство развития экспрессивного письма), которые отличают от *нарушений моторики и нарушений развития речи*. Неврологи предпочитают использовать такие диагностические термины, как «дислексия» (расстройство чтения), «дискалькулия» (нарушения способности к счету) и «дисграфия» (нарушение письма). В системе образования *специфические расстройства обучения* определяются как несоответствие между уровнем интеллекта (на основании результатов тестов на определение уровня интеллекта) и результатом тестов на оценку определенных способностей (психобразовательные тесты), применяемых с целью определения показаний к применению специальных образовательных программ.

**Клинические проявления.** Клинические проявления у детей школьного возраста со специфическими расстройствами развития отличаются значительной вариабельностью. Паттерны школьной успеваемости и поведения представляют общий конечный результат, суммарный вклад множества факторов, включая взаимодействие когнитивных функциональных способностей и дефицита, факторов внешней среды или культуральных факторов, темперамента, образования, индивидуальной способности к восстановлению затраченных сил.

Выделяют 8 компонентов *когнитивных функций*, исследование которых необходимо у детей с нарушением школьной успеваемости.

**Внимание** определяют как серию контрольных механизмов, посредством которых головной мозг регулирует поведение и обучение. Дети с нарушением внимания представляют собой гетерогенную группу с различными паттернами нарушения этих контрольных механизмов (см. также п. 613.2). В результате могут возникать нарушения обучения, поведения или социального взаимодействия. Эти

контрольные механизмы локализуются в различных областях мозга, включая ствол мозга и кору лобной доли, и отвечают за регуляцию следующих процессов:

1. *Умственная энергия* — активация, мобилизация ресурсов ЦНС и их распределение для выполнения умственной работы. У детей со сниженным уровнем активации чаще возникают признаки повышенной умственной утомляемости в классе. Они часто зевают, потягиваются, ерзают на стуле и дремлют на уроках. Иногда у них развивается гиперактивность как попытка установить более высокий уровень активации. Им бывает трудно засыпать и просыпаться вовремя. У них отмечается склонность к нарушению концентрации внимания, поэтому их усилия во время работы могут быть бесполезными и неконтролируемыми. *Школьная успеваемость* детей с этой формой нарушений *может быть крайне изменчивой*.

2. *Переработка* и регуляция поступающих стимулов. У детей с нарушением этого процесса могут возникать трудности при различении важной и менее важной информации (которое известно также как *селективное внимание*). Это приводит к тому, что в школе и дома эти дети концентрируют внимание на ненужных стимулах. Неумение выделять главное может мешать ученикам делать конспект, суммировать информацию и определять нужную информацию для подготовки к контрольной. Более выраженная форма нарушения контроля переработки информации приводит к патологической отвлекаемости различного типа, при этом ребенок может обращать внимание на посторонний шум вместо того, чтобы слушать учителя, смотреть в окно или постоянно думать о будущих событиях (мечтать). У этих детей часто концентрация внимания поверхностная, они не могут сфокусировать его в нужной степени, чтобы получить необходимую информацию. В результате ученик может не слышать объяснения учителя (и учитель должен повторять объяснения несколько раз, чтобы ребенок их услышал и понял) или пропускать наиболее важные детали этих объяснений. Возможны признаки затрудненной когнитивной активации, пассивной переработки информации и трудности при установлении взаимосвязей между новой информацией и знаниями и опытом, полученными в прошлом; в других случаях эти дети могут чрезмерно полагаться на прошлый опыт. Многие из них бывают беспокойными, им быстро становится

скучно, постоянно требуется более высокий уровень стимуляции или возбуждения.

3. *Продукция* — результат работы, проявления поведения и социальной активности. Дети с нарушением внимания склонны к совершению действий, не представляя их результаты и не обдумывая предварительно, что они собираются сделать (план действий). В результате их импульсивность может приводить к небрежным (связанным с невнимательностью) ошибкам в школьной работе и необъяснимому патологическому поведению. У них могут быть гиперактивность и затруднения при выполнении заданий с нужной скоростью. Такие дети не могут контролировать свои действия в процессе обучения и в отношении поведения. В результате они могут попадать в неприятные ситуации и не осознавать это. Наконец, эти дети, как правило, не реагируют нужным образом на наказания и похвалу (награды, поощрения).

Важно иметь в виду, что у детей с нарушением внимания часто отмечаются и другие формы специфических расстройств развития, что может оказывать значительное влияние на патологические симптомы у ребенка. Существуют противоречивые мнения и различные диагностические подходы по поводу терминологии в отношении детей с нарушением внимания. В *DSM-IV* используется термин «*дефицит внимания/гиперактивность*»<sup>1</sup> и предусматриваются различия между пациентами с доминированием дефицита внимания и теми, у которых преобладает гиперактивность и импульсивность. Возможно, существует множество подтипов дефицита внимания.

**Память.** По мере продолжения обучения ребенка в школе требования к эффективному использованию ресурсов памяти прогрессивно возрастают. От учеников требуется умение действовать избирательно, систематически и стратегически в процессе запоминания новых данных и овладения новыми навыками. Они могут стать профессионалами в области использования долговременной и кратковременной памяти, закладывая в память и извлекая из нее правила, факты, теоретические и практические навыки. Требования к ученикам в средней школе рассчитаны на способность к быстрому и точному вспоминанию необходимых фактов. Неудивитель-

но, что некоторые ученики тяжело переживают тот факт, что нарушения памяти мешают им получать хорошие оценки.

Некоторые дети испытывают затруднения при первичной регистрации информации в *кратковременной памяти*. Им трудно быстро определить, является ли новая информация важной, и изменить (сократить) эту информацию для того, чтобы в сжатом виде внести ее в кратковременную память. Некоторые дети с дефицитом внимания имеют значительные проблемы, связанные с избирательной и достаточно быстрой регистрацией в памяти значимой информации. Другие дети испытывают затруднения при регистрации новой информации на уровне (или глубине), необходимой для ее вспоминания в дальнейшем. Нарушение регистрации информации может быть высокоспецифическим. Некоторым ученикам бывает сложно запоминать зрительно-пространственную информацию, другим — информацию на слух. Известны трудности, связанные с установлением взаимосвязей между данными, хранящимися в кратковременной памяти.

Многие дети испытывают проблемы с функционированием *активной рабочей памяти*. У этих учеников временное сохранение в памяти информации, с которой они работают, является неэффективным. В норме активная рабочая память позволяет ученику удерживать в уме все различные компоненты, требуемые для выполнения задания (ряд математических правил). Ученик с дисфункцией активной рабочей памяти может, например, выполнить одну из частей задания и внезапно забыть полученный результат, необходимый для продолжения этого задания, или забыть дальнейшую программу действий, которую он планировал после выполнения данной части задачи. Активная рабочая память позволяет ребенку во время чтения помнить начало параграфа в тот момент, когда он достигает его конца. Она же позволяет ребенку помнить, что он собирался написать (текст предложения) в том момент, когда он вспоминает, где нужно поставить точку и как правильно пишется определенное слово. Активная рабочая память позволяет ребенку установить взаимосвязь между новой поступающей информацией, которую он удерживает в кратковременной памяти, и полученными ранее знаниями и навыками, которые хранятся в долговременной памяти.

Некоторые дети испытывают затруднения при попытках *консолидации* информации в долговре-

<sup>1</sup> В отечественной литературе преимущественно используется термин «синдром гиперактивности с дефицитом внимания» (Примеч. ред.).

*менной памяти.* Их попытки восполнить ранее полученные знания неэффективны, так как информация, хранящаяся в дальнем доступе, недоступна. Как правило, консолидация информации в долговременной памяти происходит с помощью одного или нескольких из следующих методов: 1) объединение двух частиц информации (например, сочетании буквы английского алфавита и соответствующего ей звука в английском языке); 2) сохранение в памяти порядка действий (происходит консолидация новых навыков как этапов решения математической задачи); 3) классификация данных по категориям (например, вся информация, касающаяся насекомых, хранится в памяти в одном месте); 4) установление взаимосвязей между новой информацией и определенными ранее правилами, закономерностями или организационными системами (так называемое изучение, основанное на правилах).

Некоторые дети способны к консолидации и регистрации в памяти фактов и последовательности действий, однако испытывают необычные сложности в процессе *поиска и извлечения из памяти* необходимой в данный момент информации. Они могут испытывать затруднения при вспоминании одной половины из пары ассоциаций (например, при попытке сопоставить имя с лицом или историческое событие с датой). Эти дети сталкиваются с проблемой при *одновременном вспоминании*, которое часто необходимо для того, чтобы одновременно вспомнить несколько фактов или действий. Наконец, у некоторых учеников *замедленная автоматизация*. Они не могут сразу вспомнить информацию, полученную в прошлом, без значительного расхода энергии. Такие навыки, как составление слов из букв, декодирование слов, оперирование математическими данными, должны стать автоматизированными для успешного обучения ребенка в школе.

**Речь.** Основная часть информации в процессе обучения передается посредством речи, и неудивительно, что дети с нарушением речевой функции обычно испытывают затруднения в процессе обучения.

Существуют многочисленные формы речевых нарушений. У некоторых детей выявляются нарушения *фонологии* (см. п. 613.3). У них нарушено четкое восприятие звуков речи (английского языка), т. е. имеется нарушение фонологического восприятия. Могут возникать затруднения при раз-

личении звуков родного языка. Звуки речи наиболее часто состоят из нескольких (более одного) акустических сигналов. Например, в английском языке есть взрывные согласные звуки, такие как в словах «puh» и «kuh». Анализу (переработке) этих звуков речи в головном мозге должен соответствовать очень быстрый переход (продолжительностью примерно 30 мс) от звука «k» к «uh» в процессе чтения слова «kuh». У некоторых школьников имеются проблемы с достаточно быстрой переработкой этих акустических сигналов, необходимой для восприятия звуков речи. Как правило, такое расстройство фонологического восприятия приводит к нарушению чтения. У таких учеников, вероятно, формируются нестабильные ассоциативные связи между этими звуками и зрительными символами (например, комбинации букв). Им может быть трудно понять, что слова состоят из речевых сегментов (фонем), поэтому у них нарушена способность разбивать слова на составляющие их звуки, соответственно у них может быть нарушено и составление из звуков слов при их произношении. Они могут также испытывать проблемы при мысленных манипуляциях со звуками и комбинировании звуков для составления слов.

*Семантический дефицит* также встречается достаточно часто. Ребенку сложно понять смысл новых слов и правильно использовать эти слова. Для таких детей особенно трудно четко различать оттенки значений при разных сочетаниях слов. Другие распространенные речевые нарушения включают нарушение *синтаксиса* (порядка слов), *построения речи* (параграфы и переходы), слабо развитое чувство языка (*металингвистическая слабость*) и невозможность делать правильные умозаключения, строить гипотезы, предположения (возмещая недостаток информации). У многих подростков высшие речевые функции плохо сформированы. Они испытывают проблемы с пониманием абстрактной или символической речи, высокотехнического лексикона, вербальных концепций, плотно упакованной вербальной информации в учебниках, проблемы, связанные с изучением иностранных языков и пониманием образной речи (включая метафоры и сравнения).

Часто различают *дисфункцию рецептивной и экспрессивной речи* (т. е., нарушение речевой продукции или коммуникации). У детей с преимущественным нарушением рецептивной речи могут возникать трудности при выполнении инструк-

ций при работе в классе, проблемы с пониманием устных объяснений и интерпретацией прочитанного материала. Нарушения экспрессивной речи включают ороторные проблемы, затрагивающие нарушение артикуляции и беглости речи. Некоторые ученики путают последовательность звуков в словах; другим трудно регулировать ритм или просодию речи. Их речь может быть неровной, неуверенной и иногда характеризуется неправильной интонацией. Проблемы, связанные с *вспоминанием слов*, могут нарушать беглость экспрессивной речи. Несмотря на достаточный словарный запас, дети испытывают затруднения, связанные с подбором правильных слов для выражения своих мыслей, например, при ответе в классе. Их речь кажется очень неуверенной, и они могут использовать замещающие определения (описание значений) слов, которых они не могут вспомнить в данный момент (парафраза, многоречивость). Другие дети с нарушением экспрессивной речи испытывают трудности при построении предложений, включая правильное применение грамматических конструкций и организацию устного (и, возможно, письменного) повествования. У некоторых учеников имеется взаимосвязь между нарушением экспрессивной речи и развитием асоциального (делинквентного) поведения. Это особенно актуально, если нарушение экспрессивной речи возникает в контексте социальной депривации или патологической обстановки в семье.

Ученики с хорошо развитой речью могут использовать свои лингвистические способности, чтобы преодолеть проблемы в других областях знаний. Например, школьник может пустить в ход свою способность к рассуждению в процессе изучения математики, скрывая тенденцию к затруднениям при понимании преимущественно невербальных концепций (таких, как пропорция, коэффициент, уравнение и диаметр).

**Пространственная ориентация.** Зрительная переработка информации требует понимания пространственных атрибутов. Восприятие формы и положения, относительного размера, взаимоотношения переднего и заднего плана и постоянства формы — некоторые из составляющих пространственной ориентации. Дети с нарушением пространственной ориентации могут испытывать трудности с распознаванием букв и слов. У этих детей возможно изменение произношения в связи с тем, что они часто испытывают затруднения, связанные

с воспоминанием зрительных конфигураций слов. В целом, однако, дети, которые путают пространственные атрибуты, редко сталкиваются с длительными или серьезными проблемами обучения, если нарушение пространственной ориентации не осложняется другим специфическим расстройством развития. Раньше считалось, что нарушение зрительно-пространственной ориентации — это частая причина хронического нарушения способности к чтению. Однако большинство исследований позволяет опровергнуть эту теорию.

Дети с нарушением пространственной ориентации могут поздно научиться отличать «правое» и «левое». Кроме того, у них могут быть признаки моторной неловкости, в связи с затруднением использования зрительно-пространственной информации для программирования двигательного ответа. Эти дети также могут испытывать проблемы при рисовании, им может быть сложно мастерить, лепить, делать аппликации, поделки и др.

**Причинно-следственная ориентация.** Правильное восприятие времени и последовательности событий — важная специфическая функция развития. Школьники должны уметь управлять (правильно распоряжаться) своим временем, чтобы планировать и осуществлять действия, состоящие из нескольких этапов, и развивать способность к запоминанию длительной последовательности фактов и действий (последняя функция включает сохранение в памяти серии последовательных действий, сюжетно-тематической картины или различных математических алгоритмов).

Дети с нарушением причинно-следственной ориентации могут поздно научиться правильно называть время. Они могут испытывать значительные затруднения при выполнении команд, состоящих из множества этапов, действий, включающих много компонентов, которые должны выполняться в нужной последовательности, при изучении и правильном назывании месяца года и при составлении рассказа. Эти дети могут испытывать проблемы при организации времени работы; они могут испытывать переживания в связи с невозможностью запомнить расписание, порядок уроков в школе и закончить работу в указанный срок.

**Нейромоторная функция.** Выделяют три различные, но взаимообусловленные формы нейромоторной функции, связанные с обучением в школе: скорость мелкой моторики, графологическая беглость и координация крупных двигательных актов.

Нарушение функции *мелкой моторики* может приводить к проблемам при занятиях художественной самодеятельностью и на уроках труда. Эти нарушения препятствуют обучению игре на музыкальных инструментах или управлению компьютерной мышкой. *Дискоординация движений глаз и руки* может проявляться в невозможности быстрой и точной интеграции зрительных стимулов со специфической моделью движений рук. Другие дети могут испытывать затруднения при попытке вспомнить последовательность тонких двигательных актов, таких как игра на музыкальных инструментах или завязывание шнурков. Термин «*диспраксия*» в целом относится к нарушению формирования идеомоторного плана, выполнению координированных двигательных актов и регулированию модели действий с целью исполнения определенного задания.

Термин «*графомоторная функция*» относится к специфическим двигательным компонентам письма. Выделяют несколько подтипов графомоторной дисфункции, нарушение которых приводит к значительному расстройству письма. У некоторых учеников *нарушена визуализация* в процессе письма. Они испытывают затруднения, связанные с изображением букв и слов при письме. Для этих детей характерен неразборчивый почерк с неравномерными и неадекватными промежутками между словами. У других детей нарушена *графомоторная память* — способность быстро и точно вспомнить форму букв и цифр. Они испытывают затруднения при написании отдельных букв и предпочитают пользоваться печатными, а не письменными буквами. У некоторых детей имеются признаки *пальцевой агнозии* или *нарушение графомоторной обратной связи*; им трудно определять расположение пальцев рук при письме. В результате они вынуждены приближать глаза очень близко к странице и стараются слишком сильно надавливать на карандаш. Другие школьники страдают дефицитом *графомоторной продукции*. Они испытывают затруднения при выполнении высококоординированной последовательности двигательных актов, необходимых в процессе письма. Хотя они могут понимать и представлять, что они собираются написать, но в то же время испытывают затруднения при назначении ролей различным мышечным группам кистей рук в процессе письма. Этот феномен также описан как *диспраксическая дисграфия*. Важно учитывать, что у ребенка может быть хорошая

скорость мелкой моторики (которая оценивается при выполнении механических действий), но при этом очень низкая графомоторная скорость (что сопровождается выраженным затруднением при письме или плохо разборчивым почерком).

У некоторых детей нарушены *двигательные акты*. Они могут испытывать проблемы при переработке внешней пространственной информации для совершения крупных двигательных актов. Дети с подобным нарушением не способны поймать или бросить мяч, так как они не могут точно оценить его траекторию в пространстве. У других детей изменено *чувство положения тела*, т. е. нарушено поступление или интерпретация проприоцептивной и кинестетической информации (импульсов) от периферических суставов и мышц. У этих детей особенно вероятна сложность выполнения таких видов деятельности, которые требуют поддержания равновесия и соответствующего контроля за движениями тела. У других детей не удовлетворяются требования, предъявляемые к моторному праксису при выполнении некоторых видов активности, в которых задействована крупная моторика. Этим детям трудно вспомнить или планировать выполнение сложных двигательных актов (необходимых, например, для того, чтобы танцевать, плавать или заниматься гимнастикой). Дети с нарушением крупной моторики могут испытывать значительные проблемы на уроках физкультуры. Расстройство крупной моторики у ребенка может привести к нарушениям взаимоотношений в коллективе, отчужденности и ощущению собственной неадекватности.

**Высшие когнитивные функции.** Эта группа функций включает способность к различным тонким и сложным мыслительным процессам, формирование концепций, критическое мышление, навыки решения проблем (задач), понимание и формулировку правил, поиск творческих идей, креативность и метакогнитивные способности (способность размышлять о мышлении).

Дети значительно различаются между собой по способности к пониманию *концептуальных основ навыков и областей содержания*. По мере обучения ребенка в школе и усложнения школьной программы концепции становятся все более абстрактными и сложными. Новые представления часто строятся на ранее изученных представлениях (концепциях). Некоторые дети имеют первазивное нарушение понимания концепций в целом, другие испытывают

затруднения только при восприятии понятий из высокоспецифичных областей (например, математика, история, социология или другие науки). Некоторые ученики предпочитают осмысливать различные понятия вслух, в то время как другим удобнее формулировать мысли без использования речи (например, посредством зрительного воображения). Многие из лучших учеников стремятся закреплять понятия при помощи вербальных и невербальных средств.

**Способность к решению проблем (задач)** — очень важная функция, необходимая при изучении математики и практически любого предмета в школе. Дети с развитыми навыками решения задач бывают отличными стратегами. Они могут великолепно предвидеть и оценить ситуацию, используют несколько альтернативных техник, выбирая наилучший метод в каждом конкретном случае, и контролируют свои действия, чтобы при необходимости применить альтернативную стратегию. С другой стороны, слаборазвитая функция решения задач ассоциируется со склонностью к ригидности или импульсивности; такой ученик не может планировать свои действия поэтапно и мудро справляться с имеющимися трудностями. Он может испытывать значительные затруднения при выполнении работы, требующей методичного применения стратегических подходов и гибкости в решении проблем.

**Поиск творческих идей** необходим при подготовке материала для сообщения или доклада, чтобы продумать наилучший способ представления проекта, и для решения различных учебных задач, требующих творческого подхода. Некоторые ученики не могут генерировать оригинальные идеи, предпочитая следовать точным инструкциям. Они испытывают выраженные затруднения при необходимости придумать тему доклада, применить свое воображение, представить аргументы или думать свободно и независимо.

**Способность к критическому мышлению** — еще одна высшая когнитивная функция, формирующаяся в школьные годы. Успешные ученики часто способны быстро оценивать утверждения, результаты работы и людей с помощью объективных критериев. Они также могут извлечь урок из своих собственных ошибок и оценить точку зрения других людей.

**Метакогнитивные способности** представляют собой возможность размышлять о мышлении. Дети с хорошими метакогнитивными способностями мо-

гут наблюдать за собой в процессе размышления или обучения. У них может формироваться понимание процесса мышления, которое позволяет им улучшить свою стратегию обучения и сделать последнее более активным и эффективным. Дети с недостатком метакогнитивных способностей испытывают затруднения при выполнении интеллектуальных задач. Как правило, они не могут выработать правильную технику, позволяющую им подготовиться к контрольной, написать доклад или решать другие сложные учебные задачи.

**Социальное мышление.** Способность школьника к общению в социальной среде требуется ему постоянно как в школе, так и после уроков. Накапливается все больше доказательств, что способность к социальному мышлению представляет отдельную область специфических функций развития. Социальное мышление включает множество различных навыков, в том числе способность налаживать новые отношения, планировать, организовывать и осуществлять процесс общения, а также адекватное реагирование и степень чувствительности к социальным сигналам обратной связи, способность к разрешению социальных конфликтов без агрессии, адаптивное применение речи в социальном контексте (*вербальный прагматизм*), способность установить истинные реципрокные (взаимные) отношения с другими людьми (особенно с ровесниками), способность преодолеть собственную внутреннюю эгоцентричность, чтобы оценить других людей или заботиться об окружающих. В дополнение к этим навыкам школьники должны сознательно относиться к формированию своего собственного имиджа и быть способными представить себя в выгодном свете перед ровесниками и взрослыми. К сожалению, некоторые дети не имеют никакого представления о том, какое неприятное впечатление они производят на окружающих. Дефицит социальных навыков может оказывать выраженное негативное влияние на контроль поведения, психическое здоровье и, безусловно, успешность карьеры.

**Академическая успеваемость.** Нарушение специфических функций развития, вероятно, проявляется в различных областях у разных детей. Комбинация дисфункций, как правило, приводит к нарушению академической успеваемости, часто снижая основные приобретенные навыки и их компоненты при чтении, письме и занятиях математикой.

**Чтение** (см. также п. 613.3). Нарушение способности к чтению, обозначаемое термином «дислексия», может иметь в основе расстройство специфических функций развития. В большинстве случаев у детей с дисфункцией чтения нарушена речевая функция. Первоначально у них чаще *нарушается фонологическое восприятие*, которое проявляется как затруднение узнавания и понимания звуков речи и выполнения манипуляций с ними (см. выше). В дальнейшем у них могут возникать выраженные проблемы с формированием в памяти ассоциаций между звуками английского языка и комбинациями букв, которые обозначают эти звуки. Это приводит к нарушению на уровне распознавания (декодирования) отдельных слов. У детей может быть замедлено формирование *визуального словаря* (совокупности слов, узнаваемых мгновенно). Если декодирование слов замедлено или значительно затруднено, это приводит в дальнейшем к выраженным нарушениям способности к чтению. Школьники с расстройством зрительно-пространственной ориентации также могут испытывать затруднения при обучении чтению, однако эти нарушения относительно редко служат причиной дислексии. Дети с нарушением причинно-следственной ориентации или активной рабочей памяти могут испытывать затруднения при разбивании слов на составляющие звуки (фонемы) и при воссоздании комбинаций звуков в правильной последовательности. Нарушение памяти может стать причиной проблем, связанных со чтением, — вспоминание и суммирование прочитанного материала, формирование памяти на ассоциации между звуком и буквенным символом, создание и расширение словарного запаса. Некоторые дети с дефицитом высших когнитивных функций испытывают трудности, связанные с пониманием прочитанного из-за неумения сформулировать основные идеи текста.

Дети с дислексией, как правило, не любят читать и стараются избегать чтения. Отсутствие практики нередко еще более усиливает проблемы, связанные с чтением. Таким образом, задержка формирования навыков чтения со временем становится все более выраженной.

**Правописание.** Нарушение правописания может принимать различные формы. Дети с речевым расстройством могут испытывать затруднения при использовании фонологических значений в процессе письма. Они могут чрезмерно полагаться на

свое зрительное восприятие слов (их конфигурацию) и поэтому делают орфографические ошибки, ошибочно заменяя в письме сходные по написанию, но различающиеся по звучанию и значению слова (например, «faght» и «fight»). Другим детям, напротив, трудно вспомнить конфигурацию слов. Если фонетические нарушения отсутствуют, эти дети могут заменять слова, одинаковые по произношению, но различающиеся по написанию, например, они могут заменить слово «fight» на «fite». У некоторых детей наблюдаются *морфологические* нарушения — у них не формируется понимание того, что некоторые комбинации букв изменяют значение слова, они могут не уделять внимание суффиксу, префиксу, корню слова, что находит отражение в специфическом паттерне орфографических ошибок. Например, ребенок может написать «played» вместо «plade». Дети с нарушением памяти могут правильно писать некоторые слова во время словарного диктанта, но делать орфографические ошибки в тех же словах, когда они входят в структуру текста. Нарушение памяти у этих детей приводит к невозможности выполнять несколько операций одновременно.

Некоторые ученики делают *сложные орфографические ошибки*, многие из которых не объясняются какими-либо орфографическими правилами (например, ребенок может написать комбинацию букв, никогда не встречающуюся в английском языке). Прогноз в отношении коррекции орфографических нарушений у таких детей наименее благоприятный. Анализ орфографических ошибок может предоставить ценную информацию о характере психомоторного нарушения развития у данного ребенка.

**Письмо.** По мере обучения ребенка в школе требования к объему и организации экспрессивного письма возрастают. Затруднения в процессе письма называют расстройством экспрессивного письма или *дисграфией*. У многих детей нарушение экспрессивного письма обусловлено графомоторной дисфункцией. В этих случаях графомоторная беглость ребенка не соответствует скорости мыслительного процесса и речевой продукции. Во время письма ребенок может забывать мысли или не до конца формулировать их в связи с тем, что механические усилия при письме отнимают слишком много энергии.

При сочетании данных расстройств с дефицитом памяти, который приводит к орфографическим

ошибкам, как правило, наблюдаются серьезные нарушения экспрессивного письма в целом. Дети пишут недостаточно быстро, при этом отмечается нарушение содержания текста и применения правил (пунктуация, употребление прописных букв, грамматические правила). Детям с нарушением причинно-следственных отношений может быть проще устно сформулировать свои мысли, чем записать их. Дети с дисфункцией экспрессивной речи иногда не способны выразить свои мысли на бумаге. Ученики с дисфункцией активной рабочей памяти могут испытывать затруднения при написании последовательного, логичного, связанного текста, так как в процессе письма они забывают мысли, которые хотели написать. Наконец, ученикам с дисфункцией внимания может быть трудно мобилизовать и поддерживать его и контролировать свои действия в процессе письма. Фактически нарушение экспрессивного письма представляет собой наиболее распространенную академическую проблему у детей с дефицитом внимания.

**Математика.** Нарушение способности к арифметическому счету, или дискалькулия, может особенно сложно поддаваться коррекции. В одном исследовании популяции школьников было обнаружено, что ни один из учеников, у которых отставание по математике сохранялось не менее 6 мес. в 6-м классе, в дальнейшем не догнал одноклассников; в другом, более позднем исследовании показана стойкость тяжелых арифметических нарушений у 50 % пораженных детей препубертатного возраста. Факторы, ассоциирующиеся со стойкостью нарушения, включали тяжесть функциональных расстройств, а также указание на проблемы, связанные с арифметическим счетом, у сиблингов пробанда. Таким образом, значительное снижение способностей к математике может стать практически непреодолимым, так как этот предмет характеризуется высококумулятивной структурой. Возможны различные формы нарушения математических способностей.

У некоторых детей проблемы с математикой обусловлены нарушением высших когнитивных функций. Они не способны к пониманию арифметических концепций. Ученики, хорошо успевающие в математике, могут задействовать как вербальные, так и невербальные пути для осознания таких математических понятий, как дроби, проценты, уравнения и пропорции. Напротив, детям с расстройством этой функции может быть трудно

эффективно применять известные математические понятия, систематически решать поставленные задачи или применять теоретические понятия в практической ситуации.

У некоторых детей нарушения памяти приводят к снижению математических способностей, другим — сложно автоматически запоминать математические понятия (например, выучить таблицу умножения). Одни испытывают затруднения при вспоминании необходимой в данной ситуации последовательности действий или *алгоритма* (например, последовательность шагов при решении длинного примера на деление). У других детей имеется нарушение активной рабочей памяти: они фокусируют внимание на одной части задачи (или примера) и в то же время забывают другие компоненты этой же задачи.

Некоторые ученики с нарушением речи испытывают затруднения при изучении математики, так как они плохо понимают устные объяснения учителя. Такие ученики могут испытывать фрустрацию при устном решении математических задач и при правильном использовании математических терминов. Многие ученики с дефицитом внимания испытывают проблемы на уроках математики в связи с невозможностью сфокусировать внимание на мелких деталях (таких, как знаки математических действий). Они могут предпринимать импульсивный подход к решению математических задач и плохо контролируют свои действия. Поэтому они часто совершают ошибки, связанные с невнимательностью. Занятия математикой требуют некоторой степени визуального контроля. Дети, которые не способны задействовать зрительное воображение в процессе обучения, могут испытывать затруднения при изучении математики. Для них может представлять большую сложность, например, изображать геометрические формы или мысленно проводить манипуляции с дробями.

Нередко у детей с нарушением математических способностей развивается фобия — страх перед уроками математики. Эта тревога и страх, связанные с изучением математики, могут, в свою очередь, усилить имеющиеся нарушения.

**Смежные дисциплины.** Дети с психомоторными нарушениями развития могут испытывать трудности в различных областях знаний, преподаваемых в школе. Изучение научных дисциплин может представлять особенную проблему в связи с необходимостью переработки большого объема вербальной

информации, представленной в учебниках в сжатом виде, и быстрого вспоминания фактов, относящихся к данной проблеме. Изучение социальных дисциплин часто предполагает применение сложных философских концепций и создание абстрактных вербальных понятий (например, демократия, либерализм, налогообложение). Ученики с нарушением высших когнитивных функций не могут правильно представить себе эти понятия.

Изучение иностранного языка может представлять серьезную проблему у детей с нарушением речи или памяти. Дети, у которых имеются проблемы (даже умеренно выраженные), связанные с изучением родного языка (расстройство фонологического восприятия, семантические или синтаксические нарушения), особенно часто могут сталкиваться с проблемами при изучении второго языка. У некоторых подростков неспособность к изучению иностранного языка становится серьезной проблемой, поэтому его изучение необходимо отложить до окончания школы или поступления в институт. Маленьким детям с проблемами обучения лучше заняться изучением иностранного языка в более старшем возрасте (в старших классах школы).

Некоторые ученики имеют выраженные *проблемы организации*, негативно влияющие на школьную успеваемость. Эти дети не способны выработать эффективную стратегию обучения. Некоторые слишком импульсивны и не могут использовать методы, облегчающие процесс обучения и повышающие продуктивность работы. Другие дети не могут регулярно заполнять дневник, следить за объяснениями и заданиями учителя, приходить на уроки во время, выполнять задания в указанный срок, находить нужные вещи, поддерживать порядок в своем шкафу и помнить, какие книги нужно забрать из школы домой. Многие неорганизованные ученики испытывают проблемы при подготовке к контрольной работе. Кажется, что они не представляют, что и как нужно учить и как долго. У них часто отсутствуют навыки самопроверки.

**Неакадемические нарушения.** Психомоторные расстройства часто приводят не только к академическим нарушениям, но и к проблемам в других областях жизни ребенка. Некоторые из неакадемических нарушений обусловлены непосредственно специфическим расстройством развития, другие представляют собой вторичные нарушения на фоне стойкой неуспешности ребенка

в различных сферах и фрустрацию. Импульсивность и нарушение эффективного самоконтроля у детей с дефицитом внимания могут приводить к неадекватным действиям, которые совершаются ребенком непреднамеренно. В некоторых случаях у детей с психомоторным нарушением выражены тревога по поводу своей неуспешности и клинически определяемая депрессия. Результатами могут быть плохое настроение, самоуничижительные высказывания, снижение самооценки, хроническая утомляемость, потеря интереса и даже суицидальные мысли. У некоторых детей утрачивается мотивация к обучению. Они склонны сдаваться («опустить руки») и проявлять полную *беспомощность в обучении*. Дети ощущают полную потерю контроля над собой и событиями своей жизни. Тем не менее они не чувствуют необходимости затратить какие-либо усилия для изменения сложившейся ситуации. В результате это неизбежно приводит к депрессии, пессимизму и потере амбиций.

**Диагноз (обследование).** Ребенок, который плохо учится в школе, требует внимательного мультидисциплинарного подхода. В оптимальной ситуации обследование такого ребенка должна проводить команда специалистов, включающая педиатра, психолога или психиатра и специалиста по психологии обучения или дефектолога, который может провести подробный анализ уровня ребенка в различных академических областях и оценить более тонкие функции школьника, необходимые для успешной успеваемости в школе. В отдельных случаях требуется участие и других специалистов, включая логопеда, невролога, реабилитолога и социального педагога.

Многие дети проходят обследование в необходимом объеме в школе. В США такое обследование отстающих школьников узаконено конституцией (статья 101-476) и проводится в рамках программы «Дети с проблемами обучения (IDEA)». Кроме того, дети с дефицитом внимания и другими нарушениями могут быть включены в специальные программы школьной адаптации в соответствии с разделом 504 Акта реабилитации от 1973 г.

Мультидисциплинарное обследование, проводимое на базе школ, обычно оказывает очень большую помощь в диагностике, однако не лишено диагностических ошибок и конфликтных ситуаций. Ограничения школьного бюджета в отношении финансирования необходимых специалистов могут негативно повлиять на качество обследова-

ния и вызвать сужение круга необходимых специалистов. В связи с подобными ограничениями возрастает потребность в консультации независимых специалистов и в повторном обследовании ребенка в независимом учреждении. В этих случаях в процессе обследования детей с нарушениями школьной успеваемости играют большую роль педиатры.

Работа педиатра необходима в сборе анамнеза, систематизации и организации данных, полученных в результате обследования детей с психомоторными нарушениями. Педиатр может получить необходимую информацию при помощи опросников, заполняемых родителями, школьным персоналом и ребенком (если он достаточно взрослый). Эти опросники позволяют своевременно получать новую информацию об особенностях поведения, академической успеваемости и проблемах, связанных с психомоторным расстройством. Кроме того, опросники помогают выявить данные, касающиеся анамнеза заболевания ребенка, семейного анамнеза и демографических особенностей, связанных с проблемами обучения ребенка. Для этих целей разработан системный опросник ANSER, используются также стандартизованные поведенческие опросники — опросник поведения детей (CBCL) и система оценки поведения у детей (BASC).

Обследование ребенка с подозрением на специфические нарушения развития должно включать полное физикальное обследование и осмотр невролога, а также исследование чувствительности для исключения ассоциированных патологических состояний, которые могут усугублять проблемы обучения. Специфическую причину, обуславливающую проблемы обучения у конкретного ребенка, удастся выявить только в редких случаях. Возможны полный неврологический осмотр и оценка уровня развития. Педиатр может оценить уровень развития ребенка, выявить нарушения внимания, памяти и речи с помощью шкалы раннего элементарного обследования для педиатров (PEEX II) и шкалы для определения готовности ребенка к обучению для педиатров (PEERAMID II). Обследование также включает наблюдение за поведением ребенка и выявление минимальных неврологических нарушений, иногда называемых *мягкой неврологической симптоматикой* (включая различные ассоциированные движения и другие феномены, часто связанные со специфическим нарушением развития) (см. также т. 1, гл. 16, 17, и гл. 614).

Обследование, как правило, включает *определение уровня интеллекта* (посредством общего коэффициента интеллекта — IQ). Это исследование может иметь важное значение при сравнении уровней по специфическим субтестам с другими диагностическими данными, что помогает идентифицировать специфические нарушения развития.

*Психообразовательные тесты* могут предоставить важную диагностическую информацию, особенно если обследование направлено на точное определение дисфункций, лежащих в основе проблем, связанных с чтением, правописанием (орфографией), экспрессивным письмом и математикой. Специалист в области психологии обучения, анализируя информацию, полученную из разных источников, может помочь педиатру сформулировать специфические рекомендации для школьных учителей и педагогов, проводящих факультативные занятия.

Психиатр может выявить внутрисемейные психологические проблемы, которые могут усугублять проявление специфических расстройств развития.

**Лечение.** Лечение детей с психомоторными нарушениями часто требует мультидисциплинарного подхода. Большинству детей необходимы следующие мероприятия.

**Прояснение.** Многие дети с психомоторными нарушениями развития не имеют ясного представления о природе и причинах своих расстройств. После проведенного обследования очень важно объяснить ребенку причину его проблем и в то же время подчеркнуть его возможности и способности. Беседу с ребенком нужно проводить простым и понятным ему языком, не используя специальные термины. В процессе беседы необходимо вселить в ребенка чувство оптимизма, установить с ним доверительный контакт, предложить ему помощь и поддержку.

**Обходная стратегия (аккомодация).** Разработано множество методов, позволяющих ребенку свести к минимуму внешние проявления специфических нарушений развития. Такие обходные стратегии, как правило, применяются в процессе регулярных занятий в школе; индивидуальные формы терапевтической коррекции направлены на укрепление дефицитных функций. Примеры обходной стратегии включают использование калькулятора при решении математических задач, карманного электронного словаря в процессе написания текстов, подготовку устных докладов

вместо письменных, решение меньшего количества математических задач. Можно посадить ребенка с дефицитом внимания ближе к учителю, чтобы свести к минимуму действие отвлекающих факторов, предложить ребенку зрительные демонстрационные модели для правильного решения математической задачи, не ограничивать время выполнения контрольной работы. Обходная стратегия — это не лечение психомоторных нарушений развития, а метод, позволяющий свести к минимуму их академические и неакадемические эффекты.

**Педагогическая коррекция.** Коррекционные мероприятия могут проводиться в школе и в домашней обстановке для того, чтобы ликвидировать слабые места в процессе обучения. Преподаватели чтения, математики и других предметов могут использовать данные, полученные в процессе обследования, для выбора метода, наиболее соответствующего уровню и возможностям ученика, с целью улучшения навыков чтения, письма или способностей к математическому счету. В процессе педагогической коррекции не следует фокусировать внимание исключительно на одной специфической академической проблеме. Многим ученикам нужна помощь специалиста для того, чтобы выработать навыки обучения, продуктивной организации своей работы и овладеть когнитивными стратегиями.

Педагогическая коррекция может проводиться непосредственно в школе, в специально отведенном для этих целей классе или в центре обучения. В школе на эти занятия направляются ученики, классифицированные как *отстающие в обучении*. Для этого в процессе обследования должно быть документировано значительное расхождение между IQ и академическими навыками ребенка. К сожалению, у некоторых отстающих учеников со значительным психомоторным нарушением такого расхождения не выявляется. С другой стороны, в настоящее время возрастает число школ и организаций, занимающихся коррекционной работой с отстающими школьниками, которые отказываются от этих обязательных критериев и оказывают помощь всем детям с проблемами обучения.

Педагогическая коррекция, проводимая в домашних условиях, может включать тренировку, нацеленную на автоматизацию определенных навыков, например запоминание некоторых арифметических данных и буквенных конструкций.

**Развивающая терапия.** Существуют противоречивые мнения по поводу эффективности лече-

ния, направленного на усиление и развитие слабых функций. Отсутствуют убедительные доказательства возможности значительного улучшения навыков тонкой моторики ребенка, памяти, способности к решению проблем или установления причинно-следственных связей. Тем не менее некоторые формы развивающей терапии получили широкое распространение. *Логопеды*, как правило, предлагают программу лечебных мероприятий для детей с различными формами речевых нарушений. *Реабилитологи* стремятся улучшить моторные навыки некоторых учеников с нарушением экспрессивного письма или моторной скованностью.

**Модификация учебного плана.** Для многих детей с психомоторным нарушением требуется изменение учебного плана (школьной программы). Это особенно актуально в процессе обучения в средней школе. Например, для учеников с нарушением памяти может потребоваться выбирать учебные предметы и модифицировать учебный план так, чтобы избежать неординарной кумулятивной нагрузки на память в любом из семестров. Для подростков с такими проблемами определение времени для изучения иностранного языка, выбор программы изучения математики и естественно-научных дисциплин имеет очень большое значение.

**Укрепление сильных сторон.** Склонности, потенциальные возможности и таланты детей с проблемами школьной успеваемости должны четко идентифицироваться и широко использоваться. Важно укрепить сильные стороны ученика с целью исправления имеющегося дефицита. Успехи в физкультуре, актерские способности, талант к рисованию, музыке и в других творческих областях, способности в технике и другие таланты могут выявляться у учеников с нарушением школьной успеваемости. Родители и школьный персонал должны создавать условия, в которых ученики с такими проблемами должны развивать свои способности и получать ободрение и похвалу своим усилиям. Развитие индивидуальных способностей каждого ребенка может в конечном итоге оказать большое влияние на всю его дальнейшую жизнь, включая выбор профессии или института.

**Индивидуальные и семейные консультации.** В тех случаях, когда трудности в обучении могут осложняться семейными проблемами или диагностированными психическими нарушениями, может быть показана психотерапия. Клинический психолог или детский психиатр может предложить

длительный или кратковременный курс терапии с участием только самого ребенка или всей семьи. Однако необходимо, чтобы врач имел полное представление о характере и причинах психомоторных нарушений у ребенка.

**Дискутабельные методы терапии.** Эффективность многих из предлагаемых методов терапии в научных исследованиях не доказана. К ним относятся диетотерапия (витамины, жирные кислоты, исключение из рациона некоторых пищевых добавок или потенциальных аллергенов), нейромоторные методы терапии, направленные на устранение вестибулярной дисфункции, упражнения для глаз, применение фильтров, цветных линз, метод биологической обратной связи и др. Все эти методы обычно требуют значительных затрат времени и средств, поэтому родителей следует предупредить о том, что их эффективность не доказана. В некоторых случаях невозможно отличить, вызвано ли улучшение состояния ребенка повышенным вниманием и поддержкой окружающих или обусловлено эффектом применяемого метода.

**Медикаментозная терапия.** Некоторые психофармакологические агенты могут быть особенно эффективны для уменьшения выраженности многих психомоторных нарушений (см. гл. 612 и 613.2). Наибольшее распространение получило применение психостимуляторов в лечении детей с дефицитом внимания. Однако они не являются панацеей, так как большинство детей с дефицитом внимания страдают ассоциированными расстройствами, включая нарушение речи, памяти, моторики, дефицит социальных навыков. Тем не менее такие медикаментозные препараты, как метилфенидат (риталин или конерта, метадат — препарат пролонгированного действия) и декстроамфетамин (декседрин или аддерал) могут играть важную дополнительную роль в процессе лечения, так как в некоторых случаях улучшают селективную концентрацию внимания и позволяют детям контролировать свою импульсивность. Особенности терапии психостимуляторами, показания к их назначению, схема приема и медикаментозные осложнения описаны в п. 613.2. Если в клинической картине выражены признаки депрессии или тревоги, может быть целесообразно назначение антидепрессантов или анксиолитиков (см. гл. 606 и 607). Другие препараты могут улучшать поведенческий контроль (см. гл. 612). Дети, получающие медикаментозную терапию, требуют регулярного катамнестического

наблюдения для контроля побочных эффектов, изменений клинической картины (поведением ребенка), полного физикального обследования и коррекции дозы препаратов. Рекомендуется периодически отменять препарат, чтобы определить, сохраняет ли он свою эффективность у данного пациента.

**Роль педиатра.** Педиатр должен играть центральную роль в организации и осуществлении терапевтической программы при лечении детей с психомоторными нарушениями. В процессе длительного наблюдения за ребенком и его семьей педиатр имеет возможность критически оценить данные медицинского, семейного анамнеза и историю развития ребенка, чтобы выявить детей группы риска. Педиатр может определить, являются ли нарушения раннего развития ребенка вариантом нормы или признаками, угрожающими обучению в будущем. Регулярное наблюдение за ребенком в процессе его обучения в школе дает возможность педиатру идентифицировать проблемы обучения, участвовать в организации обследования ребенка, координировать терапевтические мероприятия и играть роль консультанта и защитника прав ребенка. Для того чтобы педиатр мог эффективно справляться с этими задачами, ему необходимо поддерживать базовый уровень знаний о клинических проявлениях специфических нарушений развития у детей, методах их диагностики и лечения, диагностических и терапевтических возможностях, существующих в системе школьного образования и лечебных учреждениях данного региона, и юридических правах отстающих школьников в отношении модификации, аккомодации и педагогической коррекции.

Система скрининга и наблюдения должна стать частью регулярных визитов к врачу, для того чтобы ускорить раннее выявление проблем обучения. Она должно включать применение стандартных опросников для скрининга проблем обучения или прямой опрос родителей в отношении любых проблем, связанных с обучением ребенка. Обнаружив какие-либо проблемы, педиатр должен исключить медицинские причины, которые могут спровоцировать поведенческие нарушения, и принимать участие в описанной выше программе обследования. Врач может посоветовать и помочь родителям организовать необходимые исследования в школе или обратиться к независимым специалистам. Педиатр должен участвовать в обсуждении полученных данных и координировать лечение ребенка, если в

нем принимают участие различные специалисты. Он также может играть наиболее важную роль при лечении ребенка, которому требуется фармакотерапия как компонент терапевтического плана.

В процессе взаимоотношений с родителями и ребенком педиатр может дать ценные советы по разрешению стрессовых ситуаций, ассоциированных с проблемами обучения ребенка (например, отказ ребенка от выполнения домашних заданий), и посоветовать, как наиболее полно и рационально использовать возможности и способности ребенка в процессе обучения. Дети (и их родители) со специфическими расстройствами развития должны знать о своих юридических правах. Они нуждаются в защите этих прав в школе и в обществе. Педиатр может оказать особую помощь при защите прав ребенка в школе. Например, на некоторых детей оказывают очень неблагоприятное воздействие попытки оставить их на второй год. Врач может предотвратить ограничение прав ребенка, а также способствовать организации учебной помощи ребенку в школе и в модификации его учебного плана. Педиатр может обратиться к общественным организациям, оказывать большое влияние на деятельность местных органов управления и выделение средств для школьников со специфическими проблемами обучения.

**Катамнестическое наблюдение.** У всех детей с психомоторными нарушениями поддержка и руководство куратора или ментора — профессионала, который всегда может дать ценный совет и постоянно наблюдать за развитием ребенка в течение многих лет, могут привести к значительному улучшению их состояния. Эти функции с большим успехом может взять на себя врач-педиатр. Со временем, по мере роста ребенка и изменения его состояния, уровня развития и способности к обучению неизбежно возникают новые вопросы, требующие разрешения. Поскольку дети со специфическими расстройствами развития представляют собой крайне гетерогенную группу, все они требуют лечения по индивидуально разработанному плану, и невозможно с уверенностью предсказать в возрасте 7 лет, какого уровня развития достигнет ребенок и в каких терапевтических мерах он будет нуждаться к 14 годам. Следовательно, больные дети (и члены их семей) нуждаются в постоянном катамнестическом наблюдении и индивидуальной коррекции терапевтического плана по мере изменения состояния ребенка.

## Литература

- American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis and evaluation of the child with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2000; 105: 1158–70.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities: The pediatrician's role in development and implementation of an Individual Education Plan (IEP) and/or an Individual Family Service Plan (IFSP). *Pediatrics* 1999; 104: 124–7.
- Chabot R. J., di Michele F., Pritchep L. et al. The clinical role of computerized EEG. in the evaluation and treatment of learning and attention disorders in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 171–86.
- Levine M. D. *Developmental Variation and Learning Disorders*, 2nd ed. — Cambridge, MA: Educators Publishing Service, 1999.
- Levine M. D. *The Pediatric Assessment System for Learning Disorders-Revised (Questionnaires and Neurodevelopmental Examinations)*. — Cambridge, MA: Educators Publishing Service, 1996.
- Shalev R. S., Gross-Tur V. Developmental dyscalculia. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 337–42.
- Temple E., Poldrack R., Salidis J. et al. Disrupted neural responses to phonological and orthographic processing in dyslexic children: An fMRI study. *NeuroReport* 2001; 12: 299–307.

## 613.2. СИНДРОМ ГИПЕРАКТИВНОСТИ С ДЕФИЦИТОМ ВНИМАНИЯ

Марк Д. Симмс (Mark D. Simms)

Синдром гиперактивности с дефицитом внимания (СГДВ) — наиболее распространенное нарушение поведения в детском возрасте, одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей школьного возраста и наиболее активно изучаемое психическое расстройство детского возраста. В *DSM-IV* СГДВ характеризуется такими симптомами, как дефицит внимания (включая повышенную отвлекаемость и трудность концентрации внимания — неспособность длительно поддерживать внимание), плохой импульсивный контроль и снижение чувства (способности) самосохранения, моторная гиперактивность и двигательное беспокойство (см. *Диагностические критерии СГДВ по DSM-IV*). Эти симптомы первазивны и нарушают способность индивидуума к нормальному функционированию в повседневной жизни. В соответствии

**Диагностические критерии СГДВ по DSM-IV****A. 1 или 2**

1. Шесть (или более) следующих симптомов дефицита внимания сохраняются не менее 6 мес., степень их выраженности приводит к нарушению адаптации и не соответствует уровню развития пациента.

*Дефицит внимания*

(а) Часто не обращает внимания на детали и делает ошибки, связанные с небрежностью в школьной работе, в работе или в других видах деятельности.

(б) Часто испытывает затруднения при поддержании внимания в процессе выполнения заданий или в игровой деятельности.

(в) Часто не слышит, что ему говорят (обращаясь к нему непосредственно).

(г) Часто не следует инструкциям и не может закончить школьную работу, повседневные дела или обязанности по работе на рабочем месте (не из-за стремления противоречить или дефицита понимания).

(д) Часто испытывает затруднения при организации выполнения заданий и в других видах деятельности.

(е) Часто избегает, не любит или неохотно соглашается на выполнения заданий, требующих длительной умственной работы (например, занятия в школе или домашняя работа).

(ж) Часто теряет вещи, необходимые для выполнения заданий или других видов деятельности (например, игрушки, школьный дневник, карандаши, книги или инструменты).

(з) Часто легко отвлекается на внешние стимулы.

(и) Часто забывает вещи, нужные для повседневной деятельности.

2. Шесть (или более) следующих симптомов гиперактивности/импульсивности сохраняются не менее 6 мес., степень их выраженности приводит к нарушению адаптации и не соответствует уровню развития пациента:

*Гиперактивность*

(а) Часто теребит руками или ногами, ерзает на месте.

(б) Часто встает с места в классе или в других ситуациях, когда необходимо долго сидеть на одном месте.

(в) Часто чрезмерно много бегает или залезает на разные предметы в ситуациях, в которых это недопустимо (у подростков и взрослых может замещаться субъективным чувством беспокойства).

(г) Часто испытывает затруднения при необходимости (тихо, спокойно) играть или заниматься какой-либо деятельностью в тишине.

(д) Часто находится «на взводе» или действует так, как будто в него вставлен мотор.

(е) Часто слишком много говорит.

*Импульсивность*

(ж) Часто отвечает, не дослушав вопроса.

(з) Часто испытывает затруднения при ожидании своей очереди.

(и) Часто прерывает других или мешает другим (например, вмешивается в разговоры или игры).

**Б.** Некоторые патологические симптомы гиперактивности/импульсивности или дефицита внимания выявлялись у пациента до 7-летнего возраста.

**В.** Нарушение социального функционирования, вызванное симптомами заболевания, происходит у пациента в различной (не менее двух различных ситуаций) окружающей обстановке (например, в школе/на работе и дома).

**Г.** Необходимо четкое доказательство клинически значимых нарушений, вызванных симптомами заболевания, в социальной, академической (образовательной) и профессиональной сфере деятельности пациента.

**Д.** Симптомы заболевания не вызваны исключительно первичным расстройством развития, шизофренией или другим психотическим расстройством и не могут быть обусловлены другим психическим заболеванием (например, расстройство настроения, тревожное расстройство, диссоциативное расстройство или расстройство личности).

Код, в зависимости от типа заболевания:

314.01. Расстройство в виде дефицита внимания/гиперактивности, комбинированный тип — критерии A1 и A2 сохраняются в течение 6 мес.

314.00. Расстройство в виде дефицита внимания/гиперактивности, тип с преобладанием дефицита внимания — в течение последних 6 мес. выявляются критерии A1 и отсутствуют критерии A2.

314.01. Расстройство в виде дефицита внимания/гиперактивности, тип с преобладанием гиперактивности/импульсивности — в течение последних 6 мес. выявляются критерии A2 и отсутствуют критерии A1.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth Edition, Text Revision. — Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. Copyright 2000 American Psychiatric Association; печатается с разрешения.

с DSM-IV выделяют три типа СГДВ: с доминированием симптомов гиперактивности и импульсивности, с доминированием симптомов нарушения внимания и комбинированный тип. У детей с СГДВ часто встречаются проблемы школьной успеваемости, нарушение межличностных взаимодействий с членами семьи и ровесниками и низкая самооценка. СГДВ также сочетается с другими эмоциональными, поведенческими, речевыми расстройствами и проблемами обучения (см. п. 613.1). К счастью, в настоящее время разработано множество методов психосоциальной, поведенческой и фармакологической терапии для лечения основных симптомов этого расстройства.

**Этиология.** СГДВ — гетерогенное состояние, имеющее мультифакторную природу. Существуют доказательства, что генетические и экзогенные факторы в процессе внутриутробного и постнатального развития играют определенную роль в возникновении СГДВ в раннем детском возрасте. При СГДВ идентифицированы как морфологические, так и функциональные изменения в головном мозге, включая умеренное уменьшение мозолистого тела, базальных ганглиев и лобных долей и гиподифункцию фронтостриарных дофаминергических путей. Более того, СГДВ часто развивается у детей с последствиями поражения ЦНС (например, недоношенность или травматическое поражение мозга) и токсического воздействия (например, фетальный алкогольный синдром или отравление свинцом), у детей с нарушением развития (например, в структуре синдромов, проявляющихся в виде задержки психического развития) и с последствиями инфекционного поражения ЦНС. Данный синдром возможен и у здоровых детей (не имеющих других нарушений). Близнецовые и семейные исследования предполагают значительную роль генетических факторов в развитии СГДВ; молекулярно-генетические исследования позволили идентифицировать ряд генных аномалий у пациентов с СГДВ — аномалии в гене — переносчике дофамина, в гене, кодирующем D4-рецептор, а также в гене, кодирующем  $\beta$ -субъединицу тиреоидного гормона.

**Эпидемиология.** Хотя в соответствии с данными DSM-IV распространенность СГДВ среди детей школьного возраста оценивается как 3–5 %, при исследовании различных популяций детей школьного возраста частота этого расстройства варьировала от 4 до 12 %. СГДВ примерно в 3–4 раза чаще встре-

чается у мальчиков (9,2 %), чем у девочек (2,9 %), однако подтип с преобладанием дефицита внимания более распространен среди девочек. Факторы внешней среды, включая психосоциальные стрессовые, нарушение контакта с родителями и одноклассниками могут ухудшать течение СГДВ, но не являются причиной развития данного синдрома. Вопреки распространенному мнению, эпидемиологические исследования позволяют предположить, что частота СГДВ в общей популяции недооценивается (многие случаи не диагностируются), поэтому дети с СГДВ часто не получают адекватного лечения.

**Клинические проявления.** Диагностические критерии СГДВ по DSM-IV были разработаны на основании результатов исследований, включающих, главным образом, детей в возрасте 5–12 лет. Эти критерии подчеркивают несколько аспектов диагностики СГДВ. Отклонения в поведении должны быть статистически значимыми с учетом возраста и уровня развития ребенка, заболевание должно начинаться до 7-летнего возраста, его симптомы должны сохраняться по крайней мере 6 мес. Симптомы должны быть первазивными по своей природе и проявляться в различных условиях (в двух или более ситуациях, например в школе и семье) и нарушать способность ребенка к нормальному функционированию. Кроме того, симптомы СГДВ не должны быть обусловлены другим заболеванием.

По мере роста ребенка клинические проявления могут меняться: преобладание двигательного беспокойства, агрессивности и деструктивного поведения у детей дошкольного возраста сменяется неорганизованностью, отвлекаемостью и невнимательностью в старшем подростковом и зрелом возрасте. СГДВ труднее диагностировать у дошкольников, которые в норме часто бывают активными и беспокойными, а также у детей с когнитивными нарушениями, поведение которых часто характеризуется незрелостью и намерения которых бывает трудно оценить.

**Диагностика.** Диагноз СГДВ ставится, преимущественно, на основании клинической картины после тщательного обследования, включающего применение поведенческих оценочных шкал, клиническое интервью, физикальное обследование и исследование неврологического статуса.

**Поведенческие оценочные шкалы.** Несколько стандартизованных оценочных поведенческих

шкалы широко применяются и позволяют выявить значительные отличия между детьми с СГДВ и здоровыми детьми. К ним относятся, например, оценочная шкала Коннера (Conner), индекс СГДВ, опросник Свансона (Swanson), Нолана (Nolan) и Пенхама (Penham) (SNAP), ADD-H, образовательная оценочная шкала для учителя (AcTERS). Другие опросники широкой направленности, такие как опросник поведения детей Ахенбаха (Achenbach) (CBCL), применяются для скрининга сопутствующих проблем, не включающих проявления СГДВ (например, тревога, депрессия, расстройства поведения и др.). Важно собрать информацию из разных источников, в типичных случаях — провести беседу с родителями, учителями и, при необходимости, с другими людьми, часто общающимися с ребенком, чтобы определить выраженность симптомов и их влияние на различные сферы жизни ребенка. Оценочные шкалы также играют роль для установления выраженности и распространенности симптомов, однако диагноз СГДВ не может быть установлен только на основании их результатов.

**Клиническое интервью.** Основная цель клинического интервью состоит в том, чтобы оценить, какие именно симптомы могут быть результатом других состояний, по своим проявлениям маскирующих СГДВ. Оценка состояния здоровья, уровня развития ребенка, социального и семейного анамнеза должна способствовать выделению факторов, которые могут влиять на развитие и нормальное функционирование нервной системы, выявлению признаков хронических заболеваний, сенсорных нарушений или сведений о применении лекарственных препаратов, которые могут оказывать действие на функционирование организма. Негативные социальные факторы, такие как развод родителей, стрессовые ситуации, жестокое обращение или пренебрежение родительскими обязанностями, могут приводить к формированию гиперактивного поведения или тревожных нарушений у ребенка. Наличие в семейном анамнезе указаний на СГДВ, расстройства настроения или тревожные расстройства, проблемы обучения, асоциальное поведение, алкогольную или наркотическую зависимость у родственников I линии родства может указывать на повышенный риск СГДВ и/или коморбидных нарушений у ребенка.

**Физикальное обследование.** Специфические лабораторные тесты, позволяющие диагностировать СГДВ, отсутствуют. Однако тщательное об-

следование может выявить хронические заболевания, сенсорные нарушения, пороки развития или наследственные синдромы, которые могут вносить вклад в развитие поведенческих расстройств и проблем обучения. Наличие гипертензии, двигательных тиков, атаксии или заболеваний щитовидной железы может служить противопоказанием к назначению психостимуляторов, применяемых в лечении СГДВ, и требует дополнительных диагностических мероприятий. Легкие координационные расстройства или другие «мягкие» неврологические симптомы встречаются часто, однако не обладают значительной специфичностью и поэтому не оказывают помощь в диагностике СГДВ. Важно отметить, что поведение ребенка в новой обстановке может не соответствовать его обычному поведению в школе и дома. Если делать выводы, основываясь на поведении ребенка в кабинете врача, это может привести к ошибочному диагностическому заключению.

**Нейропсихологическое исследование.** Применение стандартизованных тестов, определяющих общий интеллектуальный уровень и оценивающих школьную успеваемость (специфические проблемы обучения) — психообразовательные тесты, может выявить признаки умственной отсталости или специфических проблем обучения. Несовпадение между школьными требованиями и способностями ребенка приводит к невнимательности или неадекватному поведению. Тесты на способность к длительному поддержанию внимания могут оказать помощь в диагностике СГДВ, однако нельзя основываться только на их результатах при подтверждении или исключении диагноза СГДВ.

**Дифференциальная диагностика.** Хронические заболевания диагностируются примерно у 20 % детей в США и могут нарушать поведение ребенка и школьную успеваемость (например, мигренозная головная боль, приступы абсансов, астма и другие аллергические заболевания, гематологические нарушения, ювенильный диабет, онкологические заболевания и др.). Это может быть обусловлено, с одной стороны, влиянием самого заболевания, с другой — побочными эффектами терапии (например, лекарственные препараты, применяющиеся в лечении бронхиальной астмы, кортикостероидные гормоны, антиконвульсанты, антигистаминные препараты). У детей старшего возраста и подростков субстанционная зависимость может приводить к снижению школьной успеваемости и дефициту внимания.

Нарушения сна, включая расстройства, вызванные обструкцией верхних дыхательных путей в результате увеличения миндалин и аденоидов, часто вызывают симптомы поведенческих и эмоциональных нарушений. С другой стороны, эти расстройства могут служить причиной нарушения паттернов сна.

Депрессия и тревожные расстройства могут приводить к появлению симптомов, встречающихся при СГДВ (например, невнимательность, беспокойство, неспособность сфокусировать внимание и сконцентрироваться на работе, плохая организация, забывчивость), в то же время эти заболевания могут выявляться как коморбидные состояния сочетаться с СГДВ. Проявления ОКР зачастую напоминают симптомы СГДВ, особенно в том случае, если рецидивирующие, стойкие навязчивые мысли, импульсы и образы приводят к нарушению нормальной повседневной активности пациента.

Расстройства адаптации, вызванные серьезными стрессовыми ситуациями (например, смерть близкого родственника, развод родителей, жестокое обращение в семье, субстанционная зависимость у родителей, переезд и др.), или нарушение отношений детей и родителей, приводящее к конфликтам в семье, жестокое обращение с ребенком, пренебрежение родительскими обязанностями или гиперпротекция могут приводить к проявлениям, сходным с СГДВ.

Хотя считается, что СГДВ представляет собой первичное нарушение внимания, импульсивного контроля и двигательной активности, другие расстройства часто выступают как коморбидные состояния: оппозиционно-девиантное поведение или кондуктивное расстройство (35 %), депрессия и другие расстройства настроения (18 %), тревожное расстройство (25 %), проблемы обучения (10–25 %).

**Лечение.** Психосоциальные меры, поведенческая терапия и медикаментозное лечение эффективны в терапии различных проявлений СГДВ. Совместное мультицентровое мультимодальное исследование терапии у детей с СГДВ, проводимое Национальным институтом психического здоровья, продемонстрировало эффективность психостимуляторов в лечении центральных симптомов СГДВ. В то же время психосоциальные методы и поведенческая терапия эффективны в лечении многих коморбидных расстройств, часто наблюдающихся у детей с СГДВ.

**Психосоциальные методы.** Если установлен диагноз СГДВ, необходимо объяснить ребенку и родителям, как СГДВ может влиять на обучение, поведение, самооценку, социальные функции и взаимоотношения в семье. Следует стремиться к улучшению взаимоотношений ребенка с родителями, сиблингами, учителями и ровесниками, к уменьшению проявлений деструктивного поведения, улучшению способности ребенка самостоятельно выполнять домашние задания, повышению его самооценки. Поведенческая терапия должна включать обширный план модификации физического и социального окружения, а также поведения ребенка. Например, окружающие в школе и дома возможно, должны будут адаптироваться к стилю обучения ребенка и уменьшить воздействие отвлекающих факторов.

**Методы поведенческой терапии.** Поведенческий тренинг может состоять из 8–12-недельных индивидуальных или групповых занятий. Родители изучают принципы поведенческой терапии с акцентом на последовательность ее проведения, а дети работают над улучшением взаимоотношений с ровесниками и повышением самооценки. Идентифицируются специфические изменения поведения (на которые должно быть направлено терапевтическое воздействие), мешающие ребенку в повседневной жизни (например, несоблюдение определенных правил в школе и дома, деструктивное поведение, невыполнение домашних заданий и др.). После этого родители и учителя должны выработать специфическую технику награждения ребенка за проявления желаемого поведения (положительное подкрепление) и продумать реакцию в случаях, когда ребенок не достигает поставленной цели (негативное подавление). Семейная и индивидуальная терапия бывает необходима в сложных случаях или с целью лечения таких психических расстройств, как депрессия, тревога, социальная изоляция, школьные фобии и др. Поведенческая терапия может осуществляться психологами, сотрудниками школы, психиатром или терапевтом, однако многие врачи предпочитают направлять родителей к специалистам социальных служб, так как это лечение требует больших временных затрат, а также специальных навыков и обучения. Такие национальные организации, как CHAD (Общество детей с расстройством в виде дефицита внимания) и ADDA (Ассоциация больных с расстройством в виде дефицита внимания), могут также оказать

значительную помощь и поддержку больным детям и членам их семей.

**Медикаментозное лечение.** Наиболее эффективными психотропными препаратами в лечении СГДВ являются психостимуляторы, однако в сложных случаях возможно применение препаратов некоторых других групп. Психостимуляторы применяются более 60 лет и показали отличный профиль безопасности. Научные исследования доказали, что психостимуляторы эффективны в лечении основных симптомов заболевания — невнимательности, импульсивности и гиперактивности. Кроме того, на фоне приема психостимуляторов наблюдается улучшение таких симптомов, как невыполнение врачебных назначений, импульсивная агрессия, а также улучшение социальных взаимоотношений с ровесниками и членами семьи, школьной успеваемости и аккуратности. Напротив, психостимуляторы неэффективны в лечении таких симптомов, как нарушение способности к чтению, снижение школьной успеваемости и асоциальное поведение.

Два основных класса психостимуляторов включают метилфенидат и его производные (риталин, конерта, метадаг СД и метилин) и амфетамин и его производные (декседрин и аддерал). Препараты обоих классов выпускаются в виде форм короткого и пролонгированного действия. Все формы психостимуляторов равноценно эффективны, однако индивидуальная реакция детей на разные препараты может широко варьировать, врач может выбрать препарат, максимально соответствующий по фармакологическим критериям особенностям стиля жизни и потребностям ребенка. При последовательном применении психостимуляторов примерно у 80 % детей отмечается терапевтический ответ на один из препаратов и значительное уменьшается выраженность основных симптомов заболевания (СГДВ).

Психостимуляторы имеют мало противопоказаний; побочные эффекты, как правило, предсказуемы и умеренно выражены. К наиболее распространенным кратковременным (транзиторным) побочным эффектам относятся потеря аппетита, снижение массы тела (в начале лечения), дискомфорт в животе, дисфория и нарушение сна. Может отмечаться небольшое увеличение частоты сердечных сокращений. Реже у детей, начинающих принимать психостимуляторы, бывают тики. Эти побочные эффекты обычно уменьшаются при снижении дозы

или при замене препарата на другой психостимулятор или препарат иной группы. Трициклические антидепрессанты (имипрамин и десмипрамин) и бупропион (веллбутрин) считаются препаратами второго выбора в лечении СГДВ, особенно у детей с сопутствующей депрессией. Блокаторы  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов, такие как клонидин (катапрес) и гуанфацин (тенекс) также эффективны при СГДВ и часто применяются в монотерапии и в комбинации с психостимуляторами. В табл. 613.1 представлены дозы психостимуляторов и антидепрессантов.

Вопреки широко распространенному ошибочному мнению, длительное применение психостимуляторов по показаниям не приводит к развитию наркотической зависимости (т. е. не отмечается развитие толерантности, зависимости, синдрома отмены), развитие у пациентов с СГДВ субстанционной зависимости в данном случае маловероятно. Существуют доказательства, что у подростков и пациентов молодого возраста, принимающих психостимуляторы для лечения СГДВ, распространенность наркоманий и алкоголизма значительно ниже, чем у пациентов, не получающих адекватной терапии. Кроме того, психостимуляторы не вызывают агрессивное и враждебное поведение, не повышают риск судорог, не являются причиной синдрома Туретта и не усугубляют течение тревожных расстройств.

**Прогноз.** По крайней мере у 80 % детей с СГДВ симптомы заболевания сохраняются в подростковом и зрелом возрасте. С возрастом гиперактивность, как правило, уменьшается, в то время как невнимательность, импульсивность, неорганизованность и нарушение взаимоотношений с окружающими часто сохраняются и становятся более выраженными. В отсутствие своевременной диагностики и адекватной терапии СГДВ на протяжении всей жизни у пациентов сохраняется повышенный риск соматических и психосоциальных патологических состояний, включая травмы (несчастные случаи), проблемы обучения, профессиональные проблемы (связанные с получением образования и профессиональной реализацией), сексуальные нарушения (сексуальное поведение, сопряженное с риском) и криминальные (преступные) действия. Однако доказано, что комбинация медикаментозной, психосоциальной и поведенческой терапии приводит к значительному улучшению большинства симптомов у детей с СГДВ.

## Препараты, применяемые в лечении СГДВ

Класс дженериков (торговое название)	Количество приемов в сутки	Продолжительность действия (ч)	Режим дозирования
<i>Психостимуляторы (препараты первого выбора)</i>			
Метилфенидат			
Короткого действия (риталин, метилин)	2-3	3-5	5-20 мг 2 или 3 раза в сутки
Средней продолжительности действия (риталин SR, метадат ER, метилин ER)	1-2	3-8	20-40 мг 1 раз в сутки или 40 мг утром и 20 мг в первой половине дня
Длительного действия (консерта, метадат CD, риталин LA*)	1	8-12	18-72 мг 1 раз в сутки
Амфетамины			
Короткого действия (декседрин, декстростат)	2-3	4-6	5-15 мг 2 раза в сутки или 5-10 мг 3 раза в сутки
Средней продолжительности действия (аддерал, декседрин)	1-2	6-8	5-30 мг 1 раз в сутки или 5-15 мг 2 раза в сутки
Длительного действия (аддерал XR)	1		10-30 мг 1 раз в сутки
<i>Антидепрессанты (препараты второго выбора)</i>			
Трициклические антидепрессанты			
Имипрамин, десипрамин	2-3		2-5 мг/кг/сут**
Бупропион			
(Веллбутрин)	1-3		50-100 мг 3 раза в сутки
(Веллбутрин SR)	2		100-150 мг 2 раза в сутки

\* На период публикации препарат не одобрен FDA к применению.

\*\* Информация по применению препарата и наблюдению за пациентом представлена в «Настольном справочнике врача» (Physicians Desk Reference).

## Литература

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Summary of the practice parameter for the use of stimulant medication in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1352-5.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Clinical practice guideline: Diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000; 105: 1158-70.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Clinical practice guideline: Treatment of the school-aged child with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2001; 108: 1033-44.
- Barkley R. A., Murphy K. R., Kwasnik D. Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1996; 98: 1089-95.
- Biederman J., Wilens T., Mick E. et al. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyper-activity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999; 104: e20.
- Jensen P. S., Kettle L., Roper M. et al. Are stimulants overprescribed? Treatment of ADHD in four U. S. communities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 797-804.
- Liebson C. L., Katusic S. K., Barbaresi W. I. et al. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2001; 285: 60-6.
- MTA Cooperative Group: A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-86.
- Pliszka S. R., Greenhill L. L., Crismon M. L. et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 908-19.
- Pliszka S. R., Greenhill L. L., Crismon M. L. et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. Part II: Tactics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 920-7.
- Wolraich M. L., Greenhill L. L., Pelham W. et al. Randomized controlled trial of OROS Methylphenidate once a day in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2001; 108: 883-92.

### 613.3. СПЕЦИФИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО ЧТЕНИЯ (ДИСЛЕКСИЯ)

Г. Рейд Лайн (G. Reid Lyon), Салли Э. Шейвитц (Sally E. Shaywitz), Беннет А. Шейвитц (Bennet A. Shaywitz)

Дислексия характеризуется нарушением чтения у детей и взрослых, при котором имеются все данные, считающиеся необходимыми для овладения навыками правильного и быстрого чтения (нормальный уровень интеллекта, мотивация, способность к обучению). Дислексия — наиболее распространенная и всесторонне изучаемая специфическая проблема обучения, встречающаяся по крайней мере у 80 % детей с проблемами обучения. При чтении вслух у большинства детей и взрослых с дислексией наблюдаются выраженные затруднения в распознавании и произнесении слов, при этом характерны неуверенность при чтении, нарушения произношения и повторные попытки произнести незнакомые слова. Характерно несоответствие между затруднением, которое испытывают пациенты при чтении простых слов, и нормальным словарным запасом, а также сохранностью других высших корковых (когнитивных) функций, участвующих в процессе восприятия и обучения.

**Этиология.** На когнитивно-лингвистическом уровне дислексия отражает дефицит специфического компонента речевой системы — фонологического модуля, участвующего в произнесении звуков речи. В соответствии с этой моделью пациенты, страдающие дислексией, испытывают трудности в понимании того факта, что слова (как произносимые, так и написанные) могут быть сегментированы (разделены) на более мелкие элементарные единицы (звуки). Для чтения слов, обозначенных буквенными символами (как, например, в английском языке), необходима способность к установлению взаимосвязи между напечатанными буквенными символами и звуками. Существует множество доказательств того, что лингвистическая способность, связанная с обучением чтению, включает фонологию, а развитие дислексии предопределяет главным образом дефицит фонологического восприятия. Теория о том, что дислексия связана с дефицитом зрительных систем или дефицитом анализа зрительных и слуховых стимулов, не име-

ет достоверных доказательств (подтвержденных в исследованиях).

Дислексия может быть как семейной, так и наследственной. Отягощенность по дислексии в семейном анамнезе представляет один из наиболее важных факторов риска; она может развиваться примерно у 50 % детей, если дислексией страдает один из родителей, а также у 50 % сиблингов пациента с дислексией и может быть в 50 % случаев у родителей, ребенок которых страдает дислексией. Генетические исследования, посвященные анализу групп сцепления, предполагают локализацию аномальных генов, отвечающих за формирование фонологического дефицита и последующее нарушение чтения, на хромосомах 1, 2, 6 и 15. Специфический механизм, посредством которого генетические факторы предрасполагают к развитию дислексии, неясен.

Результаты ряда нейробиологических исследований, включая посмертные патологоанатомические исследования, морфометрию головного мозга и диффузно-взвешенные изображения МРТ, позволяют предположить существование различий в височно-теменно-затылочных областях мозга у людей с дислексией по сравнению со здоровыми людьми. Результаты нейровизуализации головного мозга у детей и взрослых с дислексией указывают на функциональную недостаточность задних отделов левого полушария во время чтения в сочетании с повышением активации лобных областей. Эти данные показывают, что, в отличие от нормального функционирования и интеграции систем чтения у здоровых детей, у детей с дислексией выявляется нарушение функционирования систем чтения в задних отделах полушарий большого мозга и попытка компенсировать их за счет смещения активации к другим дополнительным системам (например, активация передних областей мозга, таких как нижняя лобная извилина, и некоторых зон правого полушария). Эти данные позволяют предположить, что у людей с дислексией изменение функционирования задних систем чтения лежит в основе нарушения развития навыков чтения; в то время как активация дополнительных систем мозга делает возможным точное, но не автоматическое чтение слов.

**Эпидемиология.** Дислексия — вероятно, наиболее распространенное нейропсихологическое нарушение, встречающееся в детском возрасте. Распространенность дислексии варьирует от 5 до 10 %

в клинических и школьных выборках и достигает 17,5 % в общей популяции. Наряду с артериальной гипертензией и ожирением дислексия — компонент пространственной модели, в которой способность и неспособность к чтению имеет широкий диапазон значений, а дислексия находится на нижней границе нормального распределения способности к чтению. В отличие от традиционных представлений, результаты нескольких исследований указывают сходное количество лиц мужского и женского пола среди пациентов с дислексией. Как проспективные, так и ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что дислексия — это персистирующее хроническое состояние, а не транзиторная задержка развития. В дальнейшем дети, страдающие дислексией и испытывающие проблемы с чтением, по мере взросления сохраняют относительно постоянное место в ряду распределения способности к чтению. Однако результаты применения терапевтических подходов, включающих целенаправленную, раннюю и интенсивную коррекцию дислексии, позволяют надеяться на возможность изменения этих тенденций.

**Клинические проявления.** Затруднения декодирования и понимания слов при чтении могут варьировать в зависимости от возраста и уровня развития. Основным признаком дислексии у детей школьного возраста и у взрослых служат ошибки и затруднения при декодировании, распознавании слов и чтении текста. Восприятие информации на слух, как правило, не нарушено. В нескольких исследованиях у детей с дислексией в старшем возрасте отмечено повышение правильности чтения, однако существенного улучшения беглости чтения не отмечено и скорость чтения остается низкой. Трудности, связанные с произношением, в типичных случаях представляют собой фонологические нарушения, наблюдаемые при чтении вслух. При сборе анамнеза в раннем возрасте у детей, страдающих дислексией, часто выявляются легкие речевые нарушения. Во многих случаях в анамнезе детей, у которых была диагностирована дислексия в начальных классах школы, отмечены затруднения при игре в ритмичные игры; этим детям было сложно выучить названия букв и цифр в дошкольном возрасте и в период посещения детского сада. Современные исследования показывают, что оценка речевых навыков ребенка в детском саду помогает предвидеть нарушения чтения в дальнейшем. Родители также часто отмечают, что, хотя их ребенку

нравится, когда ему читают вслух, сам он отказывается читать вслух для родителей или читать самостоятельно. Дислексия может сочетаться с СГДВ. Хотя комбинация этих нарушений встречается как в специальных выборках (40 % случаев при коморбидных расстройствах), так и в общей популяции (15 %), они представляют собой отдельные заболевания.

**Диагностика.** В любом возрасте дислексия диагностируется на основании клинических признаков. С помощью сбора анамнеза, наблюдения за пациентом и нейропсихологического обследования врач может выявить 1) неожиданные затруднения при чтении (т. е. затруднения при чтении, не соответствующие интеллектуальному возрастному уровню пациента, уровню образования или профессиональному уровню) и 2) ассоциированные речевые нарушения на уровне фонологического анализа. Отсутствует единый метод исследования, патогномичный для дислексии. Диагноз дислексии должен ставиться на основании подробного изучения всех имеющихся данных. Дислексия отличается от других похожих состояний, напоминающих нарушения чтения, по уникальным, характерным особенностям фонологического дефицита, который не вписывается в другие типы речевых и когнитивных нарушений. Семейный анамнез, знакомство с учителем и обстановкой в классе, исследование речевой функции (особенно фонологии), чтения и произношения играют основную роль в диагностике дислексии у детей; дополнительные тесты на интеллектуальные способности, внимание, память, общие речевые навыки и способности к математике могут применяться как отдельные компоненты в рамках более обстоятельного подхода к оценке когнитивных, речевых и академических функций пациента.

**Лечение.** Лечение дислексии необходимо в течение всей жизни больного; с самого начала основное внимание должно быть сфокусировано на коррекции проблем, связанных с чтением. Новые данные о важности приобретения речевых и фонологических навыков в раннем возрасте могут предотвратить серьезные проблемы, связанные с чтением, даже у предрасположенных детей. Когда ребенок становится старше и начинает посещать среднюю школу, проводя в школе больше времени, очень важную роль начинает играть адаптация ребенка в школьной среде. До недавнего времени подходы к коррекции навыков чтения в школе не

базировались на строгих научных доказательствах, и в целом были недостаточны, неконкретны и не систематизированы. Национальной комиссией по проблемам чтения в настоящее время разработаны программы коррекции чтения в школе, основанные на научных доказательствах. Эффективные терапевтические программы являются сбалансированными, они обеспечивают систематические рекомендации по развитию фонематического восприятия, применению фонетических методов при обучении чтению, развитию беглости чтения, словарного запаса и понимания прочитанного текста, а также предоставляют обширные возможности получения информации по проблемам чтения и письма из литературных источников. Воздействуя поочередно на каждый компонент процесса чтения, эффективные программы коррекции улучшают фонематическое восприятие, способность фокусировать внимание на фонемах (звуки речи) и манипулировать ими при произнесении слогов и слов. Отмечено, что улучшению фонематического восприятия, чтения и произношения в большей степени способствуют обучение детей правильно сопоставлению фонем и букв, начиная с выполнения наиболее простых заданий, обучение детей в небольших группах, систематические и четкие инструкции. Инструкции в процессе фонематического анализа необходимы, однако их недостаточно для того, чтобы научить ребенка читать. Эффективные программы коррекции включают применение фонетических методов при обучении чтению, при этом необходимо убедиться, что начинающий читатель понимает, каким образом слова складываются в звуки, формируя звуко-буквенные аналоги, имеющие определенные правила произношения. Для эффективного развития фонематического восприятия необходима уверенность в том, что инструкции четкие и систематизированные; применение фонетических методов улучшает результаты при обучении чтению у детей, особенно при их регулярном и систематическом применении (а не использовании бессистемно, от случая к случаю или между делом). В отчете Национальной комиссии по проблемам чтения также представлена информация по стра-

тегиям развития беглости чтения, словарного запаса и понимания прочитанного текста. Коррекция дислексии у учащихся средней школы, колледжа и института в типичных случаях базируется на улучшение адаптационных возможностей пациента, а не на терапевтической коррекции. Учащимся колледжей с дислексией в анамнезе (в период обучения в средней школе) требуется больше времени при чтении, выполнении письменных заданий, в том числе и на экзаменах. В подростковом и зрелом возрасте часто становится возможным улучшение точности чтения, что, однако, не сопровождается соответствующим повышением скорости чтения. Другие эффективные вспомогательные методы включают применение компьютеров со «звучащими» клавишами, использование аудиокниг на уроках (в дополнении к конспектам лекций), система консультаций, возможность выбора метода контроля знаний учащимся и выполнение заданий на контрольных и экзаменах в изолированном тихом помещении.

## Литература

- Lyon G.* Toward a definition of dyslexia. *Annals of Dyslexia* 1995; 45: 3–27.
- Report of the National Reading Panel (2000). *Teaching Children to Read: An Evidence Based Assessment of the Scientific Research Literature on Reading and its Implications for Reading Instruction* (Vol. NIH Pub. No. 00-4754). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Child Health and Human Development.
- Shaywitz B. A., Shaywitz S. E., Pugh K. R.* et al. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia (submitted).
- Shaywitz S.* Current concepts: Dyslexia. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 307–12.
- Shaywitz S. E., Fletcher J. M., Holahan J. M.* et al. Persistence of dyslexia. The Connecticut Longitudinal Study at adolescence. *Pediatrics* 1999; 104: 1351–9.
- Torgesen J., Wagner R., Rasholte C.* et al. Preventing reading failure in young children with phonological processing disabilities. Group and individual responses to instruction. *J Educ Psych* 1999; 91: 579–94.

## Глава 614

### Неврологическое обследование

Роберт Г. А. Хаслам  
(Robert H. A. Haslam)

Неврологическое обследование проводится для того, чтобы оценить состояние ЦНС с помощью подробного сбора анамнеза и физикального обследования и определить локализацию (и этиологию) поражения.

#### Анамнез

Анамнез — наиболее важный компонент обследования ребенка с неврологическими нарушениями. При сборе анамнеза важно подробно зафиксировать в хронологическом порядке дебют симптомов, описать их частоту, продолжительность и другие характеристики. Большинство детей старше 3–4 лет могут оказать врачу помощь в сборе анамнеза, особенно в отношении фактов, связанных с настоящим заболеванием. Необходимо получить сведения о функциональном состоянии всех систем органов и их взаимодействии, так как нарушение функции нервной системы может первоначально проявляться в виде клинических симптомов, позволяющих предположить поражение других органов

(например, рвота, боль, запор, нарушение функции мочевыделительной системы). Подробный анамнез позволяет предположить, что рвота у ребенка связана с повышением ВЧД, что боль, локализованная за глазным яблоком, может возникать во время приступа мигрени или служить симптомом рассеянного склероза, а запор и выделение мочи по каплям — проявлением опухоли спинного мозга.

Очень важно начать с краткого описания основных жалоб в контексте уровня развития ребенка. Например, родители могут быть обеспокоены тем, что их ребенок не говорит. Серьезность этой проблемы зависит от многих факторов, в том числе возраста пациента, нормального уровня речевого развития в данном возрасте, взаимоотношений между родителями и ребенком, функции системы слуха и уровня интеллектуального развития ребенка. Всесторонняя оценка уровня развития необходима для того, чтобы оценить относительную важность данных, представленных родителями (см. т. 1, гл. 9–16).

После того как выявлены основные жалобы и собран анамнез настоящего заболевания, следует получить сведения о течении беременности и родов, особенно при подозрении на врожденное заболевание (порок развития) (см. т. 1, гл. 33–49). Были ли у матери ребенка контакт с вирусными инфекциями во время беременности и каков иммунный статус матери в отношении вирусов краснухи и СПИДа, а также сифилиса? Анамнез, кроме того, должен включать сведения о количестве выкурен-

ных во время беременности сигарет, потреблении алкоголя, воздействии токсинов и приеме лекарств (незаконном, самопроизвольном приеме или по назначению врача), обладающих тератогенным свойством. Снижение или отсутствие активности плода может быть обусловлено врожденной миопатией или другими нервно-мышечными заболеваниями. Возникающие в некоторых случаях судороги у плода позволяют предположить плацентарную недостаточность или редкие врожденные метаболические нарушения, такие как пиридоксиновая зависимость. Судорожную активность плода трудно выявить, особенно во время первой беременности. Предположение о судорогах у плода во время беременности часто возникает ретроспективно, после того как мать видит судороги у ребенка в младенческом возрасте. Состояние здоровья матери после родов может предоставить информацию о причинах неврологических нарушений у ребенка (например, такие симптомы, как лихорадка, лекарственная зависимость у матери, везикулярные высыпания в области влагалища или шейки матки (простой герпес), кровотечение, петехиальная сыпь или аномалия плаценты).

Особенно важны такие данные, как масса тела, длина и окружность головы при рождении. Возможно, потребуется получить информацию из медицинских документов, заполненных в родильном доме, об окружности головы ребенка, особенно если предполагается врожденная микроцефалия, и выяснить оценку по шкале Апгар при подозрении на асфиксию в родах. Анамнез помогает выявить несколько достоверных указаний на нарушение функции нервной системы во время периода новорожденности. Тот факт, что доношенный ребенок не мог дышать самостоятельно и потребовалась ИВЛ, может указывать на нарушение функции ЦНС. Слабые, некоординированные сосательные движения или необычное вынужденное увеличение продолжительности периодов кормления у доношенного новорожденного позволяют предположить заболевание нервной системы, требующее подробного обследования. Необходимость в зондовом питании в периоде новорожденности практически всегда указывает на серьезные проблемы со стороны нервной системы. Все перечисленные выше нарушения часто могут встречаться у недоношенных детей, особенно у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении, и в этих случаях необязательно указывают на плохой про-

гноз в отношении функции ЦНС. Дополнительная важная информация о периоде новорожденности включает наличие желтухи, ее степень и проводимое лечение. Врач должен попытаться оценить на основании истории болезни активность ребенка, модель (паттерны) сна, характер крика и общее состояние в периоде новорожденности.

Для невролога наиболее важным компонентом анамнеза служит оценка развития ребенка (см. т. 1, гл. 7 и 16). Тщательная оценка этапов развития ребенка, как правило, позволяет определить глобальную задержку речевого развития, формирования крупной или мелкой моторики либо социальных навыков, а также задержку на определенной стадии развития. Нарушение развития с рождения предполагает действие неблагоприятных факторов во внутриутробном или перинатальном периоде. За медленное приобретение новых навыков позднее, в младенческом или детском возрасте, позволяет предположить приобретенную патологию нервной системы. Постепенная утрата приобретенных навыков (регрессия) четко указывает на дегенеративное заболевание нервной системы. Способность родителей точно вспомнить, в каком возрасте их ребенок приобретал те или иные навыки, значительно варьирует. Некоторые родители предоставляют очень надежную информацию, другие — ненадежные, сомнительные данные, особенно если у пациента установлено выраженное нарушение развития. В табл. 614.1 представлены некоторые ориентиры относительно нормального формирования различных навыков, которые, как правило, помнят родители; отсутствие формирования определенных навыков, в норме свойственных данному возрасту, должно насторожить врача. Во многих случаях для оценки раннего развития может помочь просмотр фотографий ребенка, сделанных в более раннем возрасте. Если ребенок отстает в развитии, родители (особенно матери) обычно знают об этом, поэтому врач должен с вниманием отнестись к сведениям, предоставляемым родителями.

Семейный анамнез играет большую роль в оценке неврологического развития ребенка. Иногда родители не хотят рассказывать о родственниках с тяжелыми заболеваниями нервной системы или могут не знать об этих заболеваниях у членов их семей, особенно если те находятся в специальных лечебных учреждениях. Однако большинство родителей могут получить информацию о состоянии здоровья родственников, обратившись к другим

Таблица 614.1

**Схема тестирования задержки развития (верхние возрастные границы нормального формирования навыков)**

Возраст (мес.)	Двигательное (моторное) развитие	Развитие мелкой моторики	Социальные навыки	Речевое развитие
3	Лежа на животе, держит голову, поднимаясь с опорой на предплечья	Спонтанно раскрывает кисти рук	Осмысленно улыбается	Гулит, смеется
6	Сидит в течение короткого времени	Передает предметы из одной руки в другую	Показывает, что ему нравится и не нравится	Формируется лепет
9	Пытается встать	Пинцетообразный захват предметов (с противопоставлением большого пальца)	Играет в «ку-ку» (в прятки), в «ладушки»	Имитирует звуки
12	Ходит с поддержкой за одну руку	Выпускает предмет из руки по команде	Откликается на свое имя	Произносит 1–2 слова (осмысленно)
18	Поднимается по лестнице с помощью взрослых	Ест ложкой	Изображает (имитирует) действия других людей	Произносит не менее 6 слов
24	Может бегать	Строит башню из 6 кубиков	Играет с другими людьми	Произносит предложения из 2–3 слов

членам семьи, особенно если это может иметь важное значение для их ребенка. При сборе семейного анамнеза необходимо указать возраст и состояние здоровья всех близких родственников, наличие неврологических заболеваний, включая эпилепсию, мигрень, инсульт, задержку развития и наследственные заболевания. Необходимо выяснить пол и возраст плода, если предыдущие беременности оканчивались выкидышами, а также пол, возраст и результаты патоморфологического исследования в случае смерти сиблингов, родившихся живыми, так как эта информация может иметь прямое отношение к состоянию здоровья пациента. Также необходимо определить, имеются ли родственные связи между родителями ребенка, так как частота метаболических и дегенеративных заболеваний с поражением ЦНС значительно повышается у детей от близкородственных браков.

В заключение необходимо попытаться составить представление о личности пациента. Поведение ребенка в школе, его успеваемость, контакт с учителями и одноклассниками может пролить свет на диагноз, особенно если эти характеристики резко изменились. Описание характера ребенка до и после дебюта симптомов может помочь понять причину заболевания. В некоторых случаях няня или воспитатель в детском саду могут описать поведение ребенка более подробно и предоставить важную информацию, о которой не имели представления родители.

### Неврологический осмотр

Исследование неврологического статуса ребенка начинается уже во время сбора анамнеза. Наблюдение за ребенком в период его общения с родителями, во время игры или когда на него не обращают внимания, может предоставить важную информацию (см. т. 1, гл. 16 и 17). При этом можно отметить особенности лица ребенка, необычную позу или нарушения двигательной функции (нарушение походки или гемипарез). Кроме того, многое можно узнать из наблюдения за поведением ребенка во время беседы с родителями. В норме любознательный ребенок или младенец грудного возраста может играть самостоятельно, но вскоре захочет участвовать в общении с взрослыми. Ребенок с дефицитом внимания может вести себя неадекватно в кабинете врача, в то время как ребенок с поражением нервной системы может выглядеть вялым, сонливым и безучастным или не показывает никакой реакции на окружающую среду. Необходимо отметить характер и степень взаимодействия между родителями и ребенком. Поскольку неврологический осмотр новорожденных или недоношенных значительно отличается от обследования детей более старшего возраста, в этой главе рассматриваются особенности осмотра детей обеих возрастных групп (см. также т. 1, гл. 6 и 34).

Осмотр нужно проводить таким образом, чтобы он не пугал ребенка и был приятен для него. Чем

больше неврологический осмотр будет напоминать игру, тем лучше будет взаимодействие между ребенком и врачом. Возможно, ребенок будет чувствовать себя наиболее комфортно, когда он находится на руках у родителей или на полу в кабинете врача. Неразумно настаивать, чтобы ребенок сидел во время осмотра на смотровом столике или полностью раздеть ребенка в начале осмотра. Установление контакта с ребенком необходимо для подробного неврологического осмотра; если доверие ребенка к врачу возрастает, ребенок полноценно участвует в осмотре и качество осмотра повышается. Применяются различные методики оценки *психического статуса, когнитивных функций и уровня сознания* в зависимости от возраста ребенка. Можно использовать простые загадки, задавать вопросы. Способность ребенка рассказать историю или нарисовать рисунок часто служит важным методом оценки когнитивных функций или определения уровня развития. Способы, с помощью которых ребенок играет с игрушками или исследует функцию нового предмета, а также характер игры являются важными индикаторами интеллектуального развития. Уровень реакции новорожденного на окружающую среду зависит от многих факторов, включая время последнего кормления, температуру в комнате и гестационный возраст. Оценка состояния младенца в зависимости от действия этих факторов имеет большое значение для выявления изменений функций нервной системы. У недоношенных младенцев или новорожденных, рожденных на сроке менее 28 нед. гестации, не всегда можно вызвать состояние бодрствования, в то время как ребенка, рожденного на более позднем сроке гестации, легкая физическая стимуляция будит ото сна и вызывает короткий период бодрствования. Паттерны сна и бодрствования формируются в зависимости от возраста ребенка.

Врач должен выбрать ту последовательность осмотра, которая наиболее оптимальна в данной ситуации. Если обстоятельства позволяют, исследование мышечной силы и тонуса или функции мозжечка предшествует исследованию функции черепных нервов. Однако если на основании данных анамнеза предполагается, что важна оценка слуха, в первую очередь внимание следует обратить на эту часть осмотра, пока достигнут контакт с ребенком и не потерян интерес ребенка к осмотру.

**Осмотр головы.** Необходима правильная оценка *размера и формы* головы. Башенная голова или

оксифалический череп предполагает преждевременное закрытие швов и ассоциируется с различными формами врожденного краниостеноза (см. п. 615.12). Широкий лоб может указывать на гидроцефалию, а маленький размер головы — на микроцефалию. У пациента с черепом квадратной формы следует предполагать хроническую субдуральную гематому, так как длительное присутствие жидкости в субдуральном пространстве вызывает увеличение средней черепной ямки. При исследовании головы необходимо обращать внимание на характер венозного рисунка, так как повышение ВЧД и тромбоз верхнего сагиттального синуса могут приводить к выраженному расширению вен.

При рождении у ребенка выявляются два *родничка*: открытый передний родничок в форме ромба, расположенный посередине соединения венечного и сагиттального швов, и задний родничок, расположенный в месте соединения затылочной и теменной костей, который может быть закрыт при рождении или, в большинстве случаев, не полностью закрыт (пропускает кончик пальца). Задний родничок обычно закрыт и не пальпируется после первых 6–8 нед. жизни. Открытый задний родничок у ребенка более старшего возраста позволяет предполагать гидроцефалию или врожденный гипотиреоз. Размер переднего родничка значительно варьирует, однако чаще составляет примерно 2×2 см. Передний родничок закрывается в среднем в 18 мес., однако в норме может закрыться уже в 9 мес. Очень маленький или отсутствующий передний родничок при рождении может указывать на преждевременное заращение черепных швов или микроцефалию, в то же время очень большой родничок может быть симптомом множества различных заболеваний. *В норме передний родничок слегка западает и пульсирует, он лучше определяется, если ребенка держат в вертикальном положении во время сна или кормления.* Выбухающий родничок — надежный индикатор повышения ВЧД, однако во время сильного плача у здорового ребенка также возможно выбухание родничка.

*Пальпация* черепа новорожденных нередко выявляет наложение костей черепа друг на друга в первые несколько дней жизни в результате внешнего давления на череп в процессе родов. Выраженное наложение костей черепа спустя несколько дней после родов — причина для беспокойства, так как позволяет предполагать поражение мозга. Пальпация может выявить дефекты черепа или *кранио-*

*табес* (характерное размягчение теменной кости, при осторожном давлении возникает ощущение надавливания на мячик от пинг-понга). Краниотабес часто ассоциируется с недоношенностью.

*Аускультация* головы — важное дополнение к неврологическому осмотру. *Краниальный шум* наиболее выражен в зоне переднего родничка, в височной или глазничной области и лучше прослушивается через диафрагму стетоскопа. Слабый симметричный шум может прослушиваться у здоровых детей до 4 лет или при заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой. Артериовенозная мальформация средней мозговой артерии или вены Галена может вызывать громкий краниальный шум. Шум, исходящий из сердца или крупных сосудов, нередко также прослушивается в области головы. Шум в области черепа часто обнаруживается у ребенка с тяжелой анемией, при этом он исчезает после коррекции анемии. Повышение ВЧД вследствие гидроцефалии, опухоли, субдурального выпота или гнойного менингита часто сопровождается выраженным внутричерепным шумом. *Наличие грубого или локализованного шума обычно имеет важное значение и требует дальнейшего исследования.*

Важное значение имеет правильное *измерение окружности головы*. Оно должно проводиться у каждого пациента при каждом визите к врачу и фиксироваться в соответствующей карте роста окружности головы. Для измерения окружности головы необходимо использовать неэластичную сантиметровую ленту, которую прикладывают к средней части лобной области и охватывают голову по окружности, накладывая на наиболее выступающую часть затылочной кости для того, чтобы измерить наибольший размер черепа, если размер окружности головы ребенка не укладывается в нормальные границы. Необходимо также зафиксировать размер головы родителей и сиблингов. При измерении головы новорожденных часто встречаются ошибки, вызванные отеком мягких тканей головы, наложением костей черепа друг на друга, венозной инфильтрацией или кефалогематомой. Средний прирост окружности головы у здорового недоношенного составляет 0,5 см в первые 2 нед., 0,75 см — на 3-й неделе, 1 см — на 4-й неделе и далее до 40-й недели жизни. Окружность головы здорового доношенного новорожденного при рождении составляет 34–35 см, 44 см — в 6 мес., 47 см — в возрасте 1 года (см. т. 1, гл. 9 и 10).

### Черепные нервы

**Обонятельный нерв (I).** Аносмия, потеря обоняния, наиболее часто встречается у детей при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей и поэтому представляет собой транзиторное нарушение. Перелом основания черепа и решетчатой пластинки решетчатой кости, так же как и опухоль лобной доли, может служить причиной аносмии. Иногда в период выздоровления после гнойного менингита или при развитии гидроцефалии у детей может отмечаться снижение обоняния. В редких случаях аносмия бывает врожденной. Хотя исследование обоняния и не является компонентом рутинного неврологического обследования, достоверный результат может быть получен уже на 32-й неделе гестации. При исследовании обоняния у детей необходимо использовать такие обонятельные стимулы, которые знакомы ребенку, например кофе, мята и др.; не следует применять сильные ароматические вещества.

**Зрительный нерв (II).** Исследование диска зрительного нерва и сетчатки — важный компонент неврологического обследования. Для того чтобы произвести осмотр значительной части сетчатки, необходимо вызвать расширение зрачка. Чтобы вызвать мидриаз (расширение зрачка), одну каплю раствора, состоящего из комбинации 1% циклопентолата гидрохлорида, 2,5% фенилэфрина гидрохлорида и 1% тропекамида, закапывают в глаз 3-кратно с интервалом в 15 мин. Мидриатики не следует использовать, если необходимо исследовать реакцию зрачка пациента для определения уровня сознания или если диагностирована катаракта. При исследовании сетчатки у детей грудного возраста в поле зрения ребенка должен попасть сосок (грудь) или соска, при этом голову поворачивают в одну сторону. Если глаза ребенка закрыты, то врач осторожно хлопывает малыша, чтобы разбудить его. Обследование детей раннего возраста проводится на коленях у родителей, при этом во время обследования внимание ребенка привлекают яркими предметами или игрушками. Цвет зрительного нерва оранжево-розовый в норме у пациентов детского возраста, серовато-белый — у новорожденных, особенно блондинов. Эти различия, существующие в норме, могут привести к неправильным выводам и ошибочной диагностике атрофии зрительного нерва.

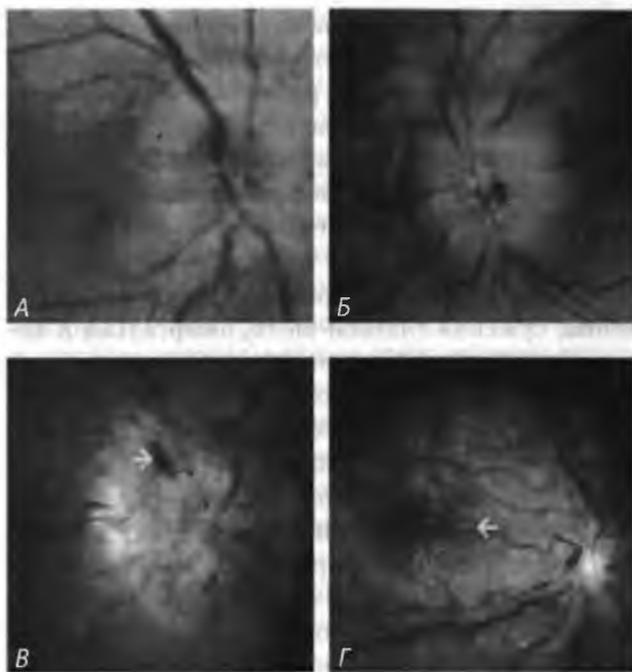
*Отек диска зрительного нерва* редко бывает у грудных детей, так как при увеличении объема моз-

га в этом возрасте возможно увеличение размеров черепа за счет расхождения черепных швов. Отек диска зрительного нерва можно диагностировать у детей более старшего возраста на основании следующих прогрессирующих изменений диска зрительного нерва и окружающей его сетчатки при исследовании глазного дна (рис. 614.1):

- 1) диск зрительного нерва становится гиперемированным;
- 2) мелкие капилляры, в норме пересекающие зрительный нерв, не визуализируются в связи с их сужением;
- 3) расширение (дилатация) вен и сопровождающих их артериол;
- 4) границы диска зрительного нерва становятся нечеткими, неотличимыми от окружающей сетчатки, особенно вдоль височного края диска;
- 5) на сетчатке вокруг диска зрительного нерва появляются кровоизлияния под стекловидное тело в форме язычков пламени;
- 6) в некоторых случаях в результате отека сетчатки в области макулы формируется макулярная звезда; острота зрения и цветовое зрение при остром отеке диска зрительного нерва, в отличие от неврита зрительного нерва, не нарушаются, однако слепое пятно увеличивается в размере при обоих этих состояниях.

Кровоизлияния в сетчатку выявляются у 30–40 % всех доношенных новорожденных, чаще после родов через естественные родовые пути, чем после родов путем кесарева сечения, и не ассоциируются с родовой травмой и неврологическими осложнениями. Они исчезают спонтанно через 1–2 нед.

**Зрение** (см. также ч. XXXII). В норме недоношенный новорожденный, рожденный в 28 нед. гестации, моргает при направлении яркого света прямо в глаза, а в возрасте 32 нед. гестации младенец держит глаза закрытыми до тех пор, пока источник света не будет удален. В 37 нед. в норме недоношенный новорожденный поворачивает глаза и голову по направлению к слабому источнику света. Доношенный новорожденный фиксирует и может следить глазами за ярким предметом. В период бодрствования у новорожденных возможен оптикинетический нистагм. Острота зрения у доношенных новорожденных составляет примерно 20/150<sup>1</sup> и достигает уровня взрослых (20/20<sup>2</sup>) при-



**Рис. 614.1.** (А) Отек диска зрительного нерва легкой степени. Гиперемия краев диска и венозный застой. (Б) Отек диска зрительного нерва умеренной степени. Диск отечный и выбухает. Сосуды в области зрительного нерва не просматриваются. (В) Отек диска зрительного нерва тяжелой степени. Кровоизлияния в области диска (стрелка) и микроинфаркты (участки размягчения, мягкие экссудаты) в фиброзном слое нерва. (Г) Макулярная звезда (стрелка) с сохранением отека в слое Генле макулы. См. также цветную вкладку

близительно в возрасте 6 мес. У маленьких детей, которые не способны называть буквы на стандартной таблице, применяемой для определения остроты зрения (оптометрическая таблица Снеллена), возможно использование «игры Е»: можно научить ребенка указывать пальцем в направление, по которому находится буква «Е». Дети в возрасте 2–3 лет с нормальным зрением могут узнавать предметы на таблице Аллена на расстоянии 4,5–6,0 м. Исследование периферического зрения у младенцев можно проводить, постепенно перемещая предмет сзади вперед, в поле зрения пациента, что в норме вызывает ответную реакцию зрительного узнавания (зрительный ответ). Врач, проводящий исследование, должен быть уверен, что зрительный ответ вызвал именно предмет, а не издаваемый им звук.

Исследование зрачков затруднено у недоношенных детей вследствие слабой пигментации радужной оболочки и сопротивления при попытке рас-

<sup>1</sup> VIS = 0,13.

<sup>2</sup> VIS = 1,0.

крыть веки. Зрачки начинают реагировать на свет в возрасте 29–32 нед. гестации. На равномерность зрачков с двух сторон, их размер и реакцию на свет может влиять применение некоторых лекарственных препаратов, объемные образования головного мозга, метаболические заболевания и патологические процессы в области среднего мозга и зрительных нервов.

**Синдром Горнера** характеризуется сочетанием миоза, сужения глазной щели, энофтальма и ангидроза на той же стороне лица. Синдром может быть врожденным или возникать в результате поражения, вовлекающего симпатическую нервную систему в области ствола мозга, шейного отдела спинного мозга или симпатического сплетения в области сонной артерии. Локализация поражения в симпатической нервной системе определяется с помощью ряда лекарственных препаратов местного действия, включая кокаин, эпинефрин, гидроксиамфетамин, фенилэфрин. Исследование полей зрения у младенцев можно проводить, постепенно перемещая яркий (красный) предмет сзади (из-за головы ребенка) вперед, в периферическое поле зрения, при этом отмечают, когда ребенок в первый раз посмотрит на предмет. Для того чтобы исключить фиксацию внимания ребенка на руке экзаменатора, предмет подвешивают на нитке или на веревке.

**Глазодвигательный (III), блоковый (IV) и отводящий (VI) нервы.** Движение глаз осуществляется с помощью наружных глазных мышц, которые иннервируются глазодвигательным, блоковым и отводящим нервами. Глазодвигательный нерв иннервирует верхнюю, нижнюю и внутреннюю (медиальную) прямые мышцы глаза, а также нижнюю косую мышцу и мышцу, поднимающую верхнее веко. Полный паралич мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом, вызывает птоз, расширение зрачка, девиацию (поворот) глаза кнаружи и вниз, и нарушение движения глаза внутрь (к носу, в сторону здорового глаза) и вверх. Блоковый нерв иннервирует верхнюю косую мышцу, и изолированное поражение блокового нерва вызывает девиацию глаза вверх и кнаружи, часто в сочетании с наклоном головы. Отводящий нерв иннервирует латеральную прямую мышцу глаза. Паралич этой мышцы вызывает девиацию глаза внутрь (к носу) и невозможность поворота глаза кнаружи в горизонтальной плоскости. У детей старшего возраста для оценки поражения наружных мышц глаза при-

меняется *тест красного стакана*. Красный стакан помещается над одним глазом пациента, при этом пациента просят следить за источником белого света во всех направлениях поля зрения. Ребенок видит только один красный/белый свет во всех направлениях движения глаз, которое обеспечивается функцией здоровых мышц, но замечает разделение красного и белого образов, наиболее выраженное в зоне действия пораженной мышцы. *Межъядерная офтальмоплегия* возникает при поражении ствола мозга, ее проявления включают паралич медиальной прямой мышцы глаза, выполняющей приведение (движение внутрь, к носу), и нистагм яблока, осуществляющий отведение (движение кнаружи) при движении глаз в горизонтальной плоскости. *Внутренняя офтальмоплегия* включает расширение зрачка, отсутствие реакции зрачка на свет и аккомодацию без нарушения функции наружных мышц глаза. *Наружная офтальмоплегия* представляет собой птоз и паралич всех наружных мышц глаза с сохранением реакций зрачка. *Нистагм* — произвольные быстрые движения глаза, может быть горизонтальным, вертикальным, ротаторным, маятникообразным или смешанным. Выделяют быструю и медленную фазу нистагма. Как правило, горизонтальный нистагм возникает при поражении периферического лабиринта, вестибулярной системы ствола мозга или мозжечка и как реакция на применение некоторых лекарственных препаратов, особенно фенитоина. Вертикальный нистагм указывает на дисфункцию ствола мозга.

Содружественные движения глаз можно определить уже в 25 нед. гестации с помощью *феномена кукольных глаз*. Этот метод применяется для исследования движения глаз в горизонтальной и вертикальной плоскости у младенцев или у пациентов, не вступающих в контакт либо находящихся в коматозном состоянии. При внезапном повороте головы направо глаза симметрично поворачиваются в левую сторону. Затем голова поворачивается влево, и исследуют горизонтальное движение глаз в противоположном направлении (вправо). Вертикальные движения можно оценить сходным образом с помощью быстрого сгибания и разгибания головы. Здоровые младенцы и пациенты детского возраста следят глазами за игрушкой или интересующим их предметом во всех направлениях. Быстрое закрывание глаз в ответ на яркий (мигающий) свет служит надежным тестом сохранения зрительной реакции у детей, не вступающих в контакт. Врач исследует

объем и характер движения глаз, определяет наличие или отсутствие и направление нистагма, в том числе маятникообразный нистагм, наличие диплопии, опсоклонуса (хаотичные, неритмичные подергивания, колебательные движения глаз, часто ассоциирующиеся с нейробластомой или вирусной инфекцией), или другие аномальные положения глаз. У недоношенных детей в период отдыха возможно небольшое разностояние глазных яблок, при этом один глаз смещается относительно другого на 1–2 мм в горизонтальной плоскости. Разностояние глазных яблок в вертикальной плоскости (косоглазие в вертикальной плоскости) всегда является патологией и требует обследования. Страбизм обобщается в гл. 694.

**Тройничный нерв (V).** Зона чувствительной иннервации лица делится на три области: глазничная (офтальмическая), верхнечелюстная и нижнечелюстная области. Чувствительность в каждой из трех областей исследуется с помощью легких прикосновений или уколов; возможно сравнение чувствительности с двух сторон. Чувствительность роговицы исследуется при прикосновении к роговице небольшим ватным тампоном — в ответ на прикосновение глаз закрывается. Наилучший метод исследования функции тройничного нерва у недоношенных детей — наблюдение за изменением выражения лица (появление гримасы на лице) в ответ на укол кожи (вне зоны видимости глаза) или при щекотании ноздрей маленьким кусочком ваты. Для оценки функции двигательной порции тройничного нерва жевательную, крыловидную и височные мышцы пальпируют во время жевания, а также исследуют нижнечелюстной рефлекс.

**Лицевой нерв (VII).** Уменьшение произвольных движений в мышцах нижней части лица и сглаженность носогубной складки на той же стороне указывают на поражение центральных двигательных нейронов или корково-ядерного пути. Поражение периферических нейронов (ядра лицевого нерва) вызывает равномерное нарушение функции мышц верхней и нижней части лица. Паралич мышц, иннервируемых лицевым нервом, может быть врожденным или вторичным вследствие травмы, инфекции, внутричерепной опухоли, внутричерепной гипертензии, воздействия токсинов, при миастении. Вкус на передних  $2/3$  языка можно исследовать у ребенка, адекватно реагирующего на осмотр и хорошо выполняющего команды, капая раствор соли или глюкозы на одну сторону языка,

высунутого изо рта. В норме дети могут определить вещество практически без труда.

**Слуховой нерв (VIII).** Исследование слуха — важный компонент неврологического осмотра, так как родители не всегда замечают снижение слуха у ребенка (см. гл. 707). Здоровые новорожденные на короткий период прекращают сосание, если во время кормления слышат звук колокольчика. Однако после нескольких повторений этого звукового стимула ребенок привыкает к нему и не прекращает сосание при дальнейшем предъявлении стимула. У младенцев с поражением нервной системы не вырабатывается привычка к звуковым стимулам. Грудные дети с нормальным слухом поворачивают голову в сторону звука (звон колокольчика, треск, стук или шуршание бумаги) и с возраста 3 мес. смотрят в направлении источника звука. Дети первых лет жизни с нормальным интеллектом и нарушением слуха адекватно отвечают на физические стимулы за счет компенсации недостатка слуха зрением. Раздражительность, вспышки гнева и нарушение речи — частые симптомы у ребенка с нарушением слуха. Аудиометрия или исследование вызванных слуховых потенциалов ствола мозга необходимы у всех детей, у которых подозревается или диагностировано нарушение слуха (см. гл. 707). Факторы риска, указывающие на необходимость исследования слуха в первые месяцы жизни, включают случаи тугоухости (глухота) в семейном анамнезе, недоношенность, тяжелую асфиксию, применение ототоксических препаратов в периоде новорожденности, гипербилирубинемия, врожденные аномалии головы или шеи, бактериальный менингит или внутриутробные инфекции, такие как краснуха, герпес, токсоплазмоз и ЦМВ-инфекция. Беспокойство родителей по поводу слуха у ребенка часто обосновано и требует подробного обследования.

Для исследования вестибулярной функции можно применять *калорическую пробу*. В наружный слуховой проход с помощью шприца вводят примерно 5 мл холодной воды, при этом голова пациента приподнята на 30° над горизонтальной плоскостью. У пациента с нарушением сознания (оглушенность, кома) при сохранении функции ствола мозга данная проба вызывает девиацию глаз в сторону стимула. У пациентов, находящихся в сознании, в состоянии бодрствования необходимо использовать значительно меньшее количество холодной воды (0,5 мл). В норме введение холод-

ной воды вызывает нистагм, быстрый компонент которого направлен в противоположную сторону (относительно лабиринта, стимуляция которого осуществляется с помощью холодной воды). Отсутствие реакции указывает на тяжелое поражение ствола мозга и медиального продольного пучка. Если отоскопическое исследование выявляет нарушение целостности барабанной перепонки, проведение пробы на этой стороне запрещается.

**Языкоглоточный нерв (IX).** Данный нерв иннервирует шилоглоточную мышцу. Изолированное поражение IX черепного нерва встречается редко. Для определения функции нерва исследуют глоточный рефлекс (рвотный рефлекс, возникающий в ответ на тактильную стимуляцию задней стенки глотки). Для исследования чувствительной порции языкоглоточного нерва определяют вкус на задней трети языка.

**Блуждающий нерв (X).** Одностороннее поражение блуждающего нерва вызывает паралич мягкого нёба на стороне поражения, что приводит к его асимметрии, голос становится хриплым вследствие паралича голосовой связки. Билатеральное поражение блуждающего нерва может вызвать дыхательные нарушения вследствие как паралича голосовых связок, так и регургитации жидкости через нос, попадания секрета в дыхательные пути, паралича мягкого нёба. Изолированное поражение блуждающего нерва может развиваться в послеоперационном периоде после торакотомии вследствие поражения возвратного гортанного нерва и нередко встречается в неонатальном периоде у детей с аномалией Киари типа II. Если предполагается поражение блуждающего нерва, необходим осмотр голосовых связок. Для исследования кашлевого рефлекса у новорожденных и грудных детей врач осторожно надавливает на область трахеи в надгрудной ямке.

**Добавочный нерв (XI).** Паралич и атрофия грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидных мышц возникают в результате поражения добавочного нерва. Грудино-ключично-сосцевидная мышца имеет два места прикрепления: грудина и ключица; исследование функции мышцы проводится с помощью форсированной ротации головы и шеи, преодолевая сопротивление руки врача. К наиболее распространенным заболеваниям, вызывающим слабость и атрофию мышц, иннервируемых XI нервом, относятся болезни мотонейронов, миотоническая дистрофия и миастения.

**Подъязычный нерв (XII).** Подъязычный нерв иннервирует язык (мышцу языка). Исследование языка включает определение подвижности, размера и формы, наличия атрофии и фасцикуляций в языке. Нарушение функции ядра подъязычного нерва или самого нерва вызывает атрофию, слабость и фасцикуляции в языке. При двустороннем поражении высывание языка невозможно, может быть дисфагия. Болезнь Верднига—Гоффмана (младенческая спинальная мышечная атрофия, или спинальная мышечная атрофия I типа) и врожденные аномалии в области большого затылочного отверстия — основные причины поражения подъязычного нерва.

**Исследование двигательной системы.** Исследование двигательной сферы включает оценку функции скелетно-мышечной системы и выявление патологических движений, которые могут указывать на заболевания периферической или центральной нервной системы. Компонентами исследования двигательной сферы служат оценка мышечной силы, трофики и тонуса мышц, объем пассивных и активных движений, исследование глубоких сухожильных рефлексов и выявление патологических рефлексов (если они присутствуют).

**Мышечная сила.** Исследование мышечной силы проводится по стандартной методике, если ребенок вступает в контакт с врачом и выполняет команды. Вначале ребенка можно попросить крепко сжать пальцы врача, сгибать и разгибать руки в лучезапястных и локтевых суставах, отводить и приводить плечи, преодолевая сопротивление врача. Исследование силы мышц плечевого пояса у новорожденных и грудных детей можно проводить, взяв ребенка под мышки и приподняв. Дети со слабостью мышц плечевого пояса не способны удерживать массу тела и соскальзывают сквозь руки врача (предплечья поднимаются и голова больного «тонет» между ними). Силу мышц дистального отдела конечностей у грудных детей можно исследовать с помощью ладонного захвата предметов; ребенок со слабостью кистей рук не может удерживать предметы в руках, или у него наблюдаются нарушения при манипуляции с предметами. В процессе общения со здоровым 3–4-летним ребенком можно оценивать сгибание и разгибание ноги в голеностопном, коленном и тазобедренном суставах. При исследовании силы мышц тазового пояса и проксимального отдела нижних конечностей

наблюдают, как ребенок поднимается по лестнице и встает из положения лежа на животе. Слабость этих мышц приводит к тому, что ребенок поднимается ступенчато, «лесенкой», с помощью рук. Этот прием называют *симптомом Говерса* (рис. 614.2). Слабость мышц нижних конечностей у детей грудного возраста приводит к снижению спонтанной двигательной активности в ногах, при этом ребенок не может удерживать массу тела, опираясь на ноги при поддержке под мышки. Важно не только оценить силу в отдельных группах мышц, но также сравнить силу мышц верхней и нижней конечностей на одной стороне и силу мышц противоположных конечностей. Силу мышц у контактного ребенка оценивают по 5-балльной шкале: 0 — отсутствие сокращения мышцы, 1 — кратковременное слабое сокращение мышцы, 2 — активные движения без преодоления силы тяжести конечности, 3 — активные движения с преодолением силы тяжести конечности, 4 — активные движения с преодо-

лением силы тяжести и сопротивления, 5 — нормальная мышечная сила. Определение мышечной силы должно включать исследование дыхательных мышц. Необходимо отметить двигательную активность межреберных мышц, движение диафрагмы, участие вспомогательных мышц в акте дыхания. В заключение необходимо оценить массу и тургор мышц. Мышечная слабость может ассоциироваться с мышечной атрофией и фасцикуляциями. Поскольку у большинства детей грудного возраста избыточно развита жировая клетчатка, мышечные фасцикуляции и атрофия в этой возрастной группе наиболее часто выявляются при денервации мышц языка.

**Мышечный тонус.** Для исследования мышечного тонуса оценивается степень сопротивления при выполнении пассивных движений в суставах. Тонус значительно изменяется и принимает различные формы в зависимости от возраста. У недоношенных новорожденных выявляется отно-



Рис. 614.2. Симптом Говерса. Мальчик со слабостью мышц тазового пояса вследствие мышечной дистрофии Дюшенна

сительная мышечная гипотония по сравнению с детьми более старшего возраста. Тонус в этой возрастной группе исследуется с помощью различных приемов (см. т. 1, гл. 37). Когда руку здорового новорожденного осторожно тянут по направлению через грудную клетку, локоть в норме не достигает середины грудины (*симптом «шарфа»*). У младенцев с гипотонией локоть без затруднения удается перевести за середину грудины. Измерение подколенного угла — важный метод определения тонуса нижних конечностей у новорожденного. Врач сгибает ногу (в тазобедренном суставе) ребенка к животу и пытается разогнуть ногу в коленном суставе. В норме у доношенного новорожденного разгибание в коленном суставе возможно примерно на  $80^\circ$ . Нарушение мышечного тонуса включает спастичность, ригидность и гипотонию.

*Спастичность* характеризуется сопротивлением в начале пассивного движения с последующим внезапным расслаблением, названным феноменом «*складного ножа*». Она наиболее часто обнаруживается в мышцах-сгибателях верхней конечности и разгибателях нижней. Спастичность ассоциируется с повышением сухожильных рефлексов и появлением патологических разгибательных стопных рефлексов, клонуса, уменьшением активных движений и диффузной атрофией. *Клонус* в нижних конечностях можно продемонстрировать, резко сгибая тыльную часть стопы, при этом нога должна быть частично согнута в коленном суставе. Несмотря на то что клонус всегда служит патологическим симптомом, у новорожденных (5–10 клонических подергиваний) он может выявляться и в норме, за исключением тех случаев, когда клонус стоп асимметричен с двух сторон. Спастичность возникает в результате поражения, вовлекающего центральные мотонейроны и пирамидный путь, и может быть как одно-, так и двусторонней. *Ригидность* развивается в результате поражения базальных ганглиев и характеризуется сопротивлением мышц, постоянно сохраняющимся на протяжении пассивного движения как в мышцах-сгибателях, так и разгибателях. При выполнении пассивных движений в конечности можно ощутить характерный симптом «*зубчатого колеса*» (вызванный наложением экстрапирамидного тремора на ригидность). Ригидность сохраняется при повторных пассивных сгибаниях и разгибаниях в суставе, не исчезая и не уменьшаясь, в отличие от спастичности. Дети со спастичностью в нижних конечностях с усилием

подтягивают (волочат) ноги, с трудом отрывая их от пола (походка солдата) или ходят на цыпочках. При выраженной спастичности или ригидности развивается поза *опистотонуса*, при которой пациент опирается на голову и пятки и выгибается дугой (рис. 614.3). *Децеребрационная ригидность* характеризуется выраженным повышением тонуса разгибателей конечностей в результате дисфункции или поражения ствола мозга на уровне верхних холмиков четверохолмия. *Гипотония* представляет собой патологическое снижение мышечного тонуса и является наиболее частым видом нарушения мышечного тонуса у недоношенных или доношенных новорожденных с поражением нервной системы. Гипотония возможна при локализации поражения в полушарии мозга, мозжечке, спинном мозге, мотонейронах передних рогов, периферических нервах, нервно-мышечных синапсах или мышцах. Необычная поза у ребенка грудного возраста служит отражением нарушения мышечного тонуса. У младенцев с гипотонией наблюдается синдром *вялого ребенка*: он не удерживает голову и не может сидеть прямо. У таких детей грудного возраста в положении на спине может возникать *поза лягушки*. У недоношенных младенцев в возрасте 28 нед. гестации имеется тенденция к разгибанию всех конечностей в спокойном состоянии, в возрасте 32 нед. появляется сгибательная поза и особенно выражена тенденция к сгибанию нижних конечностей. Поза здорового доношенного новорожденного характеризуется сгибанием всех конечностей.

*Пассивные и активные движения.* У недоношенных новорожденных, рожденных на сроке ме-



Рис. 614.3. Опистотонус у ребенка грудного возраста с поражением мозга

нее 32 нед. гестации, выявляются беспорядочные медленные червеобразные движения, чередующиеся с быстрыми, напоминающими миоклонические сокращения, движениями конечностей. В возрасте старше 32 нед. гестации двигательная активность наблюдается преимущественно в мышцах-сгибателях. Движения, напоминающие ползание, ходьбу или бег, могут быть проявлением двигательных нарушений, большинство из которых, как правило, возникает при движении и исчезает во сне или в покое. *Атаксия* представляет собой нарушение координации движений или нарушение равновесия. Она может быть преимущественно туловищной или выявляться только в конечностях. Туловищная атаксия характеризуется неустойчивостью в положении сидя или при стоянии и возникает главным образом при поражении червя мозжечка. Поражение полушария мозжечка в типичных случаях служит причиной интенционного тремора, не зависящего от зрительного контроля. Для выявления атаксии проводится пальценосовая и пяточно-коленная пробы, ходьба приставным шагом и ходьба по одной линии. Для выявления патологии в грудном возрасте необходимо наблюдать за движениями ребенка, когда он берет игрушки и играет с ними. Другие симптомы, возникающие при поражении мозжечка, включают дисметрию (ошибки при определении расстояния), феномен обратного толчка (неспособность к подавлению мышечной активности; для исследования этого феномена врач пытается разогнуть руку пациента в локтевом суставе и просит пациента сопротивляться, когда врач неожиданно отпускает руку, больной непроизвольно ударяет рукой по лицу) и дисдиадохикинез (нарушение выполнения быстрых чередующихся движений). Гипотония, дизартрия, нистагм и снижение сухожильных рефлексов — частые симптомы поражения мозжечка. Сенсорная атаксия выявляется при заболеваниях спинного мозга и периферических нервов. При этих заболеваниях *симптом Ромберга* становится положительным (больной неустойчив в позе Ромберга при закрытых глазах, но при открывании глаз координационные нарушения исчезают) и часто обнаруживаются ассоциированные нарушения глубокой чувствительности, включая суставно-мышечное чувство и вибрационную чувствительность.

*Хорея* представляет собой непроизвольные движения в крупных суставах, мышцах туловища и лица в виде быстрых подергиваний. У детей,

страдающих хореей, гиперкинез всегда бывает в верхних конечностях при вытягивании рук вперед. Когда дети держат руки над головой, выявляется тенденция к пронации рук. Кисти рук то сжимаются, то расслабляются (*симптом джарки*), речь носит взрывной характер, артикуляция нарушена; при исследовании сухожильного коленного рефлекса голень разгибается и на некоторое время задерживается («застревает») в этом положении; у пациента может возникать затруднение при просьбе высунуть язык и удержать его в этом положении. *Атетоз* представляет собой медленные червеобразные движения, которые часто ассоциируются с нарушением мышечного тонуса. Атетоз наиболее выражен в дистальных отделах конечностей и усиливается при выполнении произвольных движений или при отрицательных эмоциях. Возможно нарушение речи и глотания. Хорея и атетоз возникают в результате поражения базальных ганглиев, по клинической картине эти гиперкинезы трудно различить. Оба вида гиперкинеза могут сочетаться у одного пациента. *Дистония* — непроизвольные, медленные, вращательные движения, вовлекающие главным образом проксимальные отделы верхних конечностей, мышцы шеи и туловища.

**Исследование глубоких сухожильных и подошвенного рефлексов.** Глубокие сухожильные рефлексы наблюдаются у большинства младенцев и детей. У недоношенных и доношенных новорожденных наиболее часто бывают сгибательно-локтевой, коленный и ахиллов рефлексы. Выраженность рефлексов варьирует от 0 (рефлекс отсутствует) до 4 (выраженная гиперактивность рефлекса — гиперрефлексия), при этом 2 балла соответствуют нормальной выраженности рефлекса. Ахиллов рефлекс при постукивании по ахиллову сухожилию в этой возрастной группе вызывается с трудом. Осторожное тыльное сгибание стопы и постукивание молоточком по подошвенной поверхности стопы, как правило, вызывает рефлекторный ответ. При исследовании коленного рефлекса на одной ноге у младенцев может возникать рефлекторная реакция на другой ноге (перекрестный рефлекс) — постукивание молоточком по сухожилию вызывает сокращение противоположной конечности. Этот симптом в норме может быть до 6–7-месячного возраста. Глубокие сухожильные рефлексы отсутствуют или снижаются при первичном поражении мышц (миопатия), нервов (невропатия) и нервно-мышечного синапса, а также при поражении мозжечка. Сухо-

жильные рефлексы в типичных случаях повышаются при поражении центральных мотонейронов. Асимметрия сухожильных рефлексов указывает на латерализацию поражения. Подошвенный рефлекс вызывается при раздражении наружной части подошвенной поверхности стопы по направлению от пятки к основанию пальцев путем надавливания на стопу большим пальцем исследователя. *Рефлекс Бабинского* характеризуется разгибанием большого пальца стопы, при этом остальные пальцы веерообразно расходятся. При слишком сильной стимуляции пациент может отдернуть ногу, что иногда ошибочно расценивают как рефлекс Бабинского. У большинства новорожденных сгибается большой палец стопы при раздражении подошвы. Как и у взрослых, асимметрия подошвенных рефлексов с двух сторон служит весомым признаком латерализации поражения у младенцев и пациентов детского возраста.

#### **Безусловные (примитивные) рефлексы.**

Безусловные рефлексы последовательно появляются и исчезают в определенные периоды развития ребенка (табл. 614.2). Отсутствие рефлекса или его сохранение дольше того возрастного периода, во время которого он должен выявляться, указывает на нарушение функции ЦНС. Некоторые безусловные рефлексы, такие как хоботковый или *поисковый*, исчезают в пожилом возрасте или при некоторых дегенеративных заболеваниях с поражением коры головного мозга. Хотя описано множество безусловных рефлексов, наибольшее значение имеют рефлекс Моро, хватательный, тонический шейный и рефлекс парашюта. Чтобы вызвать *рефлекс Моро*, ребенку придают полувертикальное положение. При этом голова на мгновение отклоняется (падает) назад и сразу поддерживается рукой врача. Ребенок симметрично отводит и разгибает верхние конечности и сгибает большие пальцы рук с последующим сгибанием и приведением верхних конечностей. Асимметричный рефлекс Моро может указывать на перелом ключицы, травму плечевого сплетения или гемипарез. Отсутствие рефлекса Моро у доношенных новорожденных — тревожный симптом, указывающий на тяжелое нарушение функции центральной нервной системы. *Хватательный рефлекс* исследуют, помещая палец или предмет в открытую ладонь ребенка поочередно с двух сторон. В норме младенец захватывает предмет, а при попытке отнять его ребенок еще сильнее сжимает руку в кулак. Для исследования *тониче-*

*ского шейного рефлекса* голову ребенка, лежащего на спине, поворачивают в сторону. При этом возникает сгибание руки на стороне, в которую повернуто лицо, в сочетании со сгибанием контралатеральных конечностей. Стойкий тонический шейный рефлекс, при котором младенец постоянно сохраняет позу фехтовальщика, всегда является патологическим и указывает на поражение ЦНС. Для исследования *рефлекса парашюта* в позе подвешивания ребенка поддерживают за туловище и внезапно наклоняют горизонтально лицом вниз (как при падении); при этом он спонтанно разгибает руки, как бы пытаясь защититься от падения. Рефлекс парашюта появляется до формирования навыка ходьбы.

Таблица 614.2

#### **Возраст, в котором выявляются безусловные рефлексы**

Рефлекс	Дебют	Максимальная выраженность	Сохранность
Ладонный хватательный	28 нед.	32 нед.	2–3 мес.
Поисковый рефлекс	32 нед.	36 нед.	Менее выражен после 1 мес.
Рефлекс Моро	28–32 нед.	37 нед.	5–6 мес.
Тонический шейный	35 нед.	1 мес.	6–7 мес.
Рефлекс парашюта	7–8 мес.	10–11 мес.	Сохраняется на протяжении жизни

**Исследование чувствительности.** Исследование чувствительности затруднено у детей грудного возраста и у неконтактных пациентов. Более того, даже дети, способные принять участие в исследовании, быстро устают, так как исследование чувствительности требует значительной концентрации внимания для выполнения повторяющихся и не представляющих для детей интереса заданий. Чем больше этот компонент неврологического осмотра будет напоминать игру, тем больше вероятность, что ребенок примет активное участие в исследовании. К счастью, заболевания нервной системы с поражением системы чувствительности у детей встречаются реже, чем у взрослых. Поэтому эта часть неврологического исследования менее важна у младенцев и детей, чем у подростков и взрослых. В то время как внимание младенца переключено на

родителя или интересную игрушку, врач прикасается к коже ребенка кусочком ваты или кончиком шпателя. Реакция здорового ребенка на чувствительные раздражители проявляется в виде прерывания игры, отдергивания конечности, плача; в других случаях ребенок смотрит на то место, к которому прикасался врач, и дотрагивается до него. К сожалению, ребенок быстро теряет терпение и вскоре перестает обращать внимание на врача. Однако, если исследование чувствительности вызывает диагностические трудности и принципиально важно у данного пациента, можно повторить его позже, в более подходящий момент.

Исследование чувствительности у ребенка грудного возраста с поражением спинного мозга может представлять значительные трудности. Осмотр может выявить изменения цвета кожи, температуры и потоотделения, при этом кожа кажется более прохладной и сухой ниже места поражения спинного мозга. Легкое прикосновение к коже выше этого уровня провоцирует реакцию на прикосновение: как правило, ребенок выгибается, пытается отодвинуться. Кожные брюшные рефлексы могут отсутствовать. У ребенка с поражением спинного мозга можно выявить признаки нарушения функции тазовых органов (слабость сфинктера прямой кишки): зияющий анус в сочетании с отсутствием анального рефлекса (при уколе кожи в области заднего прохода не происходит сокращения сфинктера) и отсутствие сокращения анального сфинктера во время ректального исследования. У мальчиков важным признаком служит наличие кремастерного рефлекса. У детей в возрасте 4–5 лет возможна детальная оценка чувствительности, включая исследование суставно-мышечного чувства, чувства вибрации, температурной чувствительности, стереогноза, дискриминационной чувствительности, тактильной и болевой чувствительности. Успех исследования зависит от взаимодействия врача и пациента.

**Походка и статика.** Наблюдение за походкой ребенка — важный компонент неврологического обследования. *Спастическая походка* характеризуется скованностью в ногах (при этом пациент практически не сгибает ноги в коленях) и напоминает походку оловянного солдатика. Дети с повышенным тонуса по спастическому типу могут ходить на цыпочках в связи с напряжением или контрактурой ахиллова сухожилия. *Гемипаретическая походка* — движения рук при ходьбе уменьшены

на стороне гемипареза, нога при ходьбе описывает полукруг (*циркумдукция, косящая походка*). Гиперкинезы, возникающие при поражении экстрапиримидной системы, такие как дистония или хорей, могут стать заметными, когда ребенок ходит или бежит. При мозжечковой атаксии пациент широко расставляет ноги, неустойчив при ходьбе; при тяжелой атаксии ребенок нуждается в поддержке, чтобы не упасть. Ходьба приставным шагом или по одной линии затруднена у пациентов с нарушением функции мозжечка. *Утиная походка* появляется при слабости мышц тазового пояса. При этом у ребенка часто развивается компенсаторный лордоз, подъем по лестнице затруднен. Слабость или гипотония мышц нижних конечностей может способствовать формированию искривления коленных суставов или плоскостопия и делать походку неуклюжей, осторожной. *Сколиоз*, развиваясь вследствие заболеваний мышц и спинного мозга, может привести к нарушению походки.

## Объективное обследование

Физикальное обследование других систем органов — важный компонент неврологического обследования. Например, изменения на коже позволяют заподозрить нейрокутаный синдром (см. гл. 619); гепатоспленомегалия указывает на врожденные нарушения метаболизма, болезни накопления, ВИЧ-инфекцию, злокачественные образования; лицевая дизморфия может возникать в структуре наследственных синдромов (см. т. 1, гл. 48). Шум в сердце позволяет предположить ревматизм (хорей), туберозный склероз (рабдомиома сердца), абсцесс мозга либо тромбоз (цианотические пороки сердца) или окклюзию сосудов мозга (эндокардит).

**«Мягкая» неврологическая симптоматика.** Эти симптомы необходимо интерпретировать с осторожностью, так как они имеются и у здоровых детей в различные периоды развития. «Мягкую» неврологическую симптоматику можно расценивать как особую форму нарушений при выполнении моторных и сенсорных тестов при неврологическом обследовании, представляющую патологию для определенного возраста. Для выявления этих симптомов необходимо проведение серии моторных (двигательных) тестов, рассчитанных на определенное время, и сравнение качества их выполнения с результатами, полученными в контрольной группе, состоящей из здоровых детей того

же возраста и пола. Двигательные тесты включают повторные, последовательные движения пальцев рук, похлопывание ладонями рук, попеременную пронацию-супинацию рук, постукивание ногами о пол, прыжки (скакание) на одной ноге и ходьбу по одной линии. Результаты выполнения тестов значительно варьируют в зависимости от возраста, пола и степени созревания нервной системы. Например, минимально выраженные хореоатетоидные движения в пальцах вытянутых рук не считаются патологией в возрасте 4 лет, однако исчезают в норме в 7–8 лет. Созревание нервной системы у девочек происходит быстрее по сравнению с мальчиками, что проявляется в результатах выполнения многих двигательных тестов, включая прыжки на одной ноге, скакание через веревочку и задания, требующие сохранения равновесия. Хотя «мягкая» неврологическая симптоматика возможна у детей с нормальным интеллектом, стойкое наличие двух симптомов или более значительно коррелирует с нарушением функции нервной системы, включая синдром дефицита внимания, нарушения школьной успеваемости и детский церебральный паралич (ДЦП). Поскольку отдельные «мягкие» неврологические симптомы не ассоциируются с определенными неврологическими заболеваниями и могут встречаться и у здоровых детей, неразумно ставить серьезный диагноз ребенку, у которого выявлено несколько симптомов такого рода. В этом случае более целесообразно тщательное наблюдение за пациентом, чтобы убедиться в том, что временные проблемы, связанные с нарушением созревания нервной системы, миновали.

### Дополнительные методы обследования

**Люмбальная пункция и исследование спинномозговой жидкости.** Исследование СМЖ необходимо для подтверждения диагноза менингита, энцефалита и субарахноидального кровоизлияния, а также помогает в диагностике демиелинизирующих, дегенеративных, коллагенно-сосудистых заболеваний, выявлении опухолевых клеток в субарахноидальном пространстве. Подготовка пациента к люмбальной пункции имеет большое значение для успешного проведения исследования. Опытный помощник врача помогает пациенту принять нужное положение, а также удерживает и успокаивает его во время исследования. Пациент должен лежать

на боку во время исследования, кожу тщательно очищают с помощью йода, спирта и обкладывают место пункции стерильными салфетками. Врач должен быть в медицинском халате и перчатках. Ассистент сгибает шею и ноги пациента для увеличения межпозвоночных промежутков. Наилучшее место прокола при люмбальной пункции (ЛП) — промежуток L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub> или L<sub>IV</sub>–L<sub>V</sub> — определяется при проведении воображаемой горизонтальной линии, соединяющей гребни подвздошных костей. Анестезию кожи и глубже лежащих тканей выполняют с помощью инъекции местных анестетиков или накладывая на кожу за 30 мин до начала исследования специальный пластырь, содержащий местные анестетики — лидокаин и прилокаин (ЭМЛА). Для ЛП используют острую иглу со скошенным концом, калибром 22 G, длиной 2,5–5,0 см с мандреном. Иглу вводят в горизонтальной плоскости, затем направляют несколько вверх. Мандрен часто удаляется, игла вводится медленно, чтобы не пропустить момент попадания иглы в субарахноидальное пространство. Момент прохождения иглы через твердую мозговую оболочку и попадания в субарахноидальное пространство ощущается как провал. Давление СМЖ можно определить манометром; в норме в положении лежа, в расслабленном состоянии оно составляет примерно 100 мм водн. ст. Когда пациент лежит на боку в согнутом положении, давление СМЖ варьирует от 60 до 180 мм водн. ст. Давление СМЖ наиболее часто повышается, если пациент кричит, не вступает в контакт с врачом и оказывает сопротивление во время ЛП. При измерении давления СМЖ максимально верный результат можно получить, если ребенок лежит в удобном положении, при этом голова и ноги разогнуты. У новорожденных пункция возможна в вертикальном положении, так как снижение вентиляции и нарушение перфузии, приводящие к остановке дыхания, в этой возрастной группе наиболее часто возникают в положении лежа.

**Противопоказания ЛП** включают: 1) повышение ВЧД, подозрение на объемное образование головного или спинного мозга, 2) симптомы начинающегося вклинения мозга у детей с предполагаемым менингитом, 3) крайне тяжелое состояние пациента (в редких случаях), 4) инфекционные поражения кожи в области ЛП, 5) тромбоцитопению.

В первом случае после ЛП возможно транзиторное вклинение или вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. До про-

ведения ЛП необходимо исследование глазного дна для исключения отека диска зрительного нерва.

Во втором случае выявляются такие симптомы, как децеребрационная ригидность или декортикационная поза, генерализованные тонические судороги, патологические изменения размера зрачка и реакции зрачка на свет, отсутствие окулоцефалической реакции и стойкая девиация глаз. Вклинение также сочетается с дыхательными нарушениями, включая гипервентиляцию, дыхание Чейна–Стокса, атактическое дыхание, апноэ и остановку дыхания. Этим детям требуются неотложная терапия, внутривенное введение антибиотиков (в соответствии с предполагаемым возбудителем) и транспортировка в палату интенсивной терапии; до стабилизации состояния и применения методов нейровизуализации ЛП противопоказана. ЛП — основная диагностическая процедура у детей с подозрением на бактериальный менингит в отсутствие признаков сепсиса и шока или симптомов вклинения мозга. Поскольку состояние ребенка с нелеченным бактериальным менингитом может быстро ухудшаться, промедление с ЛП и адекватной антибиотикотерапией до получения результатов КТ может негативно повлиять на прогноз (варьирующий от выздоровления до тяжелых осложнений и летального исхода).

В третьем случае, *редкие ситуации*, ЛП временно откладывается, если пациент находится в критическом состоянии, так как эта процедура может спровоцировать остановку сердца и дыхания. В этих случаях берут кровь для посева, назначают антибиотики и поддерживающую терапию. При стабилизации состояния ЛП возможна без вреда для здоровья пациента.

В четвертом случае, если необходимо срочное исследование СМЖ у пациента с инфекционным поражением кожи в месте ЛП, показана пункция желудочков или большой цистерны опытным врачом.

В пятом случае тромбоцитопения со снижением содержания тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  может вызвать неконтролируемое кровотечение в субарахноидальное или субдуральное пространство.

В норме СМЖ бесцветная, как вода. Мутная СМЖ указывает на повышение уровня лейкоцитов или эритроцитов в ликворе. В норме содержание лейкоцитов в СМЖ составляет 5 в 1 мкл, а у новорожденных может достигать 15/мкл. Полинуклеарные лейкоциты (нейтрофилы) у детей в

СМЖ норме отсутствуют, их наличие всегда указывает на патологию, в то время как у новорожденных в норме их содержание может достигать 1–2 в 1 мкл. Выявление полинуклеарных клеток заставляет предположить патологический процесс. Повышение уровня полинуклеарных лейкоцитов характерно для бактериального менингита или для начальной стадии асептического менингита (см. гл. 624). Лимфоцитоз в СМЖ характерен для асептического, туберкулезного и грибкового менингита, демиелинизирующих заболеваний, опухолей головного и спинного мозга, аутоиммунных заболеваний и встречается при раздражении менингеальных оболочек химическими агентами (например, после миелографии, интратекального введения метотрексата).

Окраска по Граму необходима при подозрении на бактериальный менингит. Окраска на кислотоустойчивые бактерии (по методу Циля–Нельсена) показана при подозрении на туберкулезный или грибковый менингит. Проводится посев ликвора на соответствующие среды в зависимости от клинических данных и результатов исследования СМЖ.

В норме СМЖ не содержит эритроцитов. Их наличие указывает на нарушение техники проведения ЛП (травма сосуда, так называемая путевая кровь) или субарахноидальное кровоизлияние. В случае примеси крови в СМЖ необходимо срочно центрифугировать ликвор. Светлая надосадочная жидкость указывает на травматичное проведение ЛП, а ксантохромная — на субарахноидальное кровоизлияние. Если в процессе проведения ЛП кровянистая СМЖ постепенно становится светлой, это указывает на то, что она содержит путевую кровь. Наличие выщелоченных эритроцитов не позволяет дифференцировать путевую кровь и субарахноидальное кровоизлияние. Причинами ксантохромии, кроме субарахноидального кровоизлияния, могут служить гипербилирубинемия, каротинемия и значительное повышение уровня белка в СМЖ.

В норме уровень белка в СМЖ варьирует от 40–60 мг/дл у детей до 120 мг/дл у новорожденных. В норме уровень белка в СМЖ снижается до нормальных значений, характерных для детей, к 3 мес. жизни. Повышение уровня белка возможно при многих заболеваниях, включая инфекции, аутоиммунные, сосудистые и дегенеративные заболевания, а также опухоли головного и спинного мозга. Примесь путевой крови в СМЖ приводит

к повышению уровня белка примерно на 1 мг/дл на каждую 1000 эритроцитов в 1 мкл. Повышение уровня IgG в СМЖ, который в норме составляет примерно 10 % от содержания общего белка в ликворе, наблюдается при подостром склерозирующем панэнцефалите, постинфекционном энцефаломиелите и, в некоторых случаях, при рассеянном склерозе. При подозрении на рассеянный склероз показано исследование олигоклональных антител в ликворе.

Уровень глюкозы в СМЖ составляет примерно 60 % от уровня глюкозы в крови у здорового ребенка. Для того чтобы избежать ошибок в интерпретации соотношения уровня глюкозы в крови и СМЖ при подозрении на менингит, рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови до ЛП, пока ребенок находится в относительно спокойном состоянии. Снижение уровня глюкозы в СМЖ выявлялось при диффузном поражении менингеальных оболочек, особенно при бактериальном и туберкулезном менингите. Кроме того, распространенные неопластические процессы с вовлечением менингеальных оболочек, субарахноидальное кровоизлияние, грибковый менингит и, в некоторых случаях, асептический менингит могут вызвать снижение уровня глюкозы в ликворе.

Возможно исследование СМЖ для выявления специфических антигенов (например, реакция агглютинации), а также для исключения метаболических заболеваний (например, определение уровня лактата, аминокислот, эндолазы).

**Пункция субдурального пространства.** Этот метод можно использовать для диагностики субдурального выпота или гематомы. Для пункции субдурального пространства применяется игла с затупленными краями среза, с коротким концом, размером 20 G с мандреном. Прокол субдурального пространства делают в области латерального края переднего родничка или вдоль верхнего края венозного шва на расстоянии по крайней мере 2–3 см от срединной линии, чтобы избежать повреждения нижележащего сагиттального синуса. После тщательной очистки и подготовки области вмешательства (в том числе волосы в месте операции должны быть выбриты) пациента помещают в положение лежа на спине. Во время операции помощник врача должен крепко держать пациента. После местной анестезии игла с мандреном медленно вводится сквозь кожу и мягкие ткани головы Z-образным движением до прохождения через твердую моз-

говую оболочку, которое ощущается как провал. Необходимо предотвратить повреждение коры большого мозга, которая располагается у грудного ребенка примерно на 1,5 см от поверхности кожи головы. Гемостаз накладывается примерно на 5–7 мм от среза иглы, что должно обеспечивать безопасность при проведении процедуры. Проводится забор субдуральной жидкости (которая может быть фонтаном под давлением) для определения белка, содержания клеток и для посева. Цвет субдуральной жидкости может быть ксантохромным, ярко-красным или маслянисто-коричневым (в зависимости от срока субдурального кровоизлияния или выпота). Возможны двусторонние субдуральные пункции, так как субдуральное скопление жидкости в большинстве случаев билатеральное. Количество жидкости, удаленной при пункции субдурального пространства, должно составлять не более 15–20 мл с каждой стороны, чтобы предотвратить повторное кровотечение в результате внезапного смещения внутричерепных структур. По окончании процедуры на область вмешательства накладывается стерильная салфетка и ребенок переводится в положение сидя, чтобы предотвратить истечение жидкости из места пункции. (Описание субдуральной жидкости при менингите см. в гл. 624.)

**Пункция желудочков.** Пункция желудочков проводится для удаления СМЖ с терапевтической целью при угрожающем жизни повышении ВЧД в сочетании с гидроцефалией в том случае, если консервативная терапия неэффективна. Пункцию желудочков проводит не педиатр, а нейрохирург, за исключением тех случаев, когда жизнь ребенка в опасности, а экстренный вызов нейрохирурга невозможен. Техника проведения процедуры у ребенка грудного возраста аналогична таковой при пункции субдурального пространства. Игла калибром 20 G для пункции желудочков с мандреном вводится в латеральный край переднего родничка и направляется вперед в сторону внутреннего угла глаза на той же стороне. Игла вводится медленно, мандрен часто удаляется, чтобы определить момент появления СМЖ. Желудочки мозга обычно расположены примерно на 4 см от поверхности кожи головы.

**Нейрорадиологические методы исследования.** Рентгенография черепа в некоторых случаях служит важным диагностическим методом. Она позволяет выявить перелом костей черепа, внутричерепные кальцинаты, краниостеноз, пороки

развития или дефекты костей черепа, признаки повышения ВЧД. Острое повышение ВЧД характеризуется расхождением черепных швов, в то время как эрозия заднего отростка клиновидной кости, увеличение размера турецкого седла и усиление пальцевых вдавлений указывают на длительную внутричерепную гипертензию.

**КТ головного мозга** — важный метод диагностики как острых неотложных состояний, так и многих хронических заболеваний. КТ — неинвазивный метод, основанный на применении рентгеновского излучения. Поскольку необходимо избегать движений головы во время исследования, у грудных детей и детей раннего возраста КТ проводится после введения седативных препаратов. Наиболее часто с этой целью применяют фенобарбитал. Фенобарбитал в дозе 4 мг/кг вводят внутримышечно за 30 мин до проведения КТ, при необходимости повторно вводят препарат в дозе 2 мг/кг внутримышечно через 1–1,5 ч. Альтернативный метод — пероральный

прием хлоралгидрата в дозе 50–75 мг/кг за 45 мин перед исследованием. КТ выявляет врожденные пороки развития мозга, включая гидроцефалию и порэнцефалические кисты, субдуральное кровоизлияние, атрофию вещества мозга, внутричерепные кальцинаты, кровоизлияние в вещество мозга, опухоли мозга, зоны отека, инфаркт и демиелинизацию (табл. 614.3). Внутривенное введение рентгеноконтрастного вещества позволяет выявить зоны с повышенной проницаемостью сосудов вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера и участки патологического скопления кровеносных сосудов в структуре артериовенозных мальформаций.

**МРТ** — неинвазивный метод исследования, его информативность наиболее высока при исследовании опухолей, отека мозга, демиелинизирующих процессов, дегенеративных заболеваний и пороков развития, особенно аномалий задней черепной ямки и спинного мозга (см. табл. 614.3). МРТ позволяет выявить бляшки малого размера у пациентов с

Таблица 614.3

### Рекомендации по применению методов нейровизуализации у пациентов с заболеваниями нервной системы

Заболевание	Метод
Ишемический инфаркт в полушариях мозга или в мозжечке	КТ в первые 12–24 ч, МРТ после 12–24 ч (диффузионно- и перфузионно-взвешенная МРТ способствует более точной диагностике в первые 24 ч и даже в первые 8 ч после поражения)
Кровоизлияние в полушария мозга или в мозжечок	КТ в первые 24 ч; МРТ — после 24 ч; МРТ и эндоваскулярная ангиография при подозрении на артериовенозную мальформацию
Транзиторная ишемическая атака	МРТ — для выявления лакунарного инфаркта и других поражений небольших размеров; УЗДГ сонных артерий; МРА
Артериовенозная мальформация	КТ при остром кровоизлиянии; МРТ и эндоваскулярная ангиография (как можно раньше)
Церебральная аневризма	КТ при остром субарахноидальном кровоизлиянии; КТ-ангиография или эндоваскулярная ангиография для выявления аневризмы; УЗДГ — для выявления спазма сосудов
Опухоль мозга	МРТ без/с контрастированием
Черепно-мозговая травма	КТ — при первичной диагностике; МРТ — после первичного обследования и лечения
Рассеянный склероз	МРТ без/с контрастированием
Менингит или энцефалит	КТ без/с контрастированием при первичной диагностике; МРТ — после первичного обследования и лечения
Абсцесс в полушариях мозга или в мозжечке	КТ без/с контрастированием при первичной диагностике; при стабильном состоянии — МРТ вместо КТ; в дальнейшем — МРТ без/с контрастированием
Гранулема	МРТ без/с контрастированием
Деменция	МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ
Двигательные нарушения	МРТ, ПЭТ
Заболевания в неонатальном периоде и пороки развития	УЗИ — у недоношенных новорожденных в нестабильном состоянии; в остальных случаях — МРТ
Эпилепсия	МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ
Головная боль	КТ — при подозрении на органическое поражение мозга

Примечание: УЗДГ — ультразвуковая доплерография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; МРА — магнитно-резонансная ангиография.

Gilman S. Imaging the brain. N Engl J Med 1998; 338: 812.

рассеянным склерозом и области локализованного глиоза у детей с резистентными эпилептическими приступами. МРТ — обязательный метод исследования детей, которым планируется хирургическое лечение эпилепсии. Внутрочерепные кальцинаты не выявляются при МРТ. Введение контрастного вещества, гадолиния-ДТПА, в процессе МРТ повышает точность диагностики поражений мозга, связанных с нарушением гематоэнцефалического барьера. Функциональная МРТ — неинвазивный метод, применяющийся для выявления и картирования с высоким разрешением гемодинамических изменений, вызванных локальной активностью мозга во время выполнения специфических когнитивных и/или сенсомоторных функций. Этот метод применяется для предоперационной локализации наиболее важных функций головного мозга (кроме того, метод представляет большой интерес для исследования развития и пластичности этих функций).

*Радионуклидное сканирование мозга* — метод, основанный на применении радиоактивных элементов, например  $^{99m}\text{Tc}$ , которые концентрируются в зонах мозга с нарушением гематоэнцефалического барьера. Метод применяется в диагностике герпетического энцефалита и абсцесса мозга. *Позитронно-эмиссионная томография* позволяет получить уникальные данные, исследуя метаболизм и перфузию в головном мозге с помощью измерения кровотока, поглощения кислорода и потребления глюкозы. ПЭТ — дорогостоящий метод, применяющийся главным образом у взрослых пациентов; однако последнее время ПЭТ все чаще применяется в педиатрических центрах, особенно там, где проводится хирургическое лечение эпилепсии. *Однофотонная эмиссионная компьютерная томография* — метод основан на применении  $^{99m}\text{Tc}$ -гексаметилпропиленаминоксима. ОФЭКТ — чувствительный и недорогой метод исследования регионального церебрального кровотока. Метод особенно распространен при сосудистых заболеваниях головного мозга у детей (СКВ), при герпетическом энцефалите и применяется для локализации фокальной эпилептиформной активности и выявления рецидивов опухолевого процесса. *Церебральная ангиография* применяется при исследовании сосудистых заболеваний мозга. У большинства детей церебральную ангиографию проводят под общей анестезией. Субтракционная ангиография позволяет выявить артериовенозные

мальформации, аневризмы, окклюзии артерий и венозный тромбоз. В большинстве случаев проводится исследование четырех сосудов — внутренних сонных и позвоночных артерий. Широкое распространение МРА может снизить необходимость в инвазивном методе ангиографии с введением контрастного вещества. УЗИ применяется для выявления перивентрикулярной лейкомаляции, внутрочерепного кровоизлияния, гидроцефалии, внутрочерепных опухолей. Проведение УЗИ ограничено возрастными рамками и возможно только у грудных детей с открытым большим родничком. У детей более старшего возраста этот метод применяется в процессе хирургического лечения для контроля за наложением шунта, локализации небольших опухолей, коррекции направления иглы при биопсии. *Миелография* в прошлом применялась для выявления сосудистых аномалий, опухолей и пороков развития спинного мозга. МРТ в большинстве случаев имеет преимущества перед контрастной миелографией и не вызывает развития арахноидита, который в некоторых случаях представляет собой осложнение после введения контрастного вещества в субарахноидальное пространство.

**Электроэнцефалография.** ЭЭГ представляет собой продолженную запись электрической активности между референтными электродами, помещенными на кожу головы. Хотя вопрос о происхождении электрической активности изучен не до конца, вероятно, она берет начало в постсинаптических потенциалах в дендритах нейронов коры. Даже при усилении электрической активности не все потенциалы регистрируются в связи с тормозящим эффектом мягких тканей головы, мышц, сосудов, костей черепа и жидкости в субарахноидальном пространстве. Волны ЭЭГ в соответствии с их частотой делят на дельта- (1–3/с), тета- (4–7/с), альфа- (8–12/с) и бета-ритм (13–20/с). На амплитуду и частоту волн ЭЭГ оказывают влияние многочисленные факторы, включая возраст, состояние сознания, открывание (или закрывание) глаз, прием лекарственных препаратов и заболевания нервной системы. Высокоамплитудные медленные и острые волны (К-комплексы) и сонные веретена (регулярные волны с частотой 12–14/с) в центральных отведениях в норме появляются на ЭЭГ во время сна. К аномальной биоэлектрической активности относятся комплексы пик–волна: пики (спайки) представляют собой пароксизмальную

высокоамплитудную волну короткой продолжительности, за которой следует медленная волна. Комплексы пик–волна ассоциируются с эпилепсией, однако в некоторых случаях выявляются на ЭЭГ у пациентов, не страдающих этим заболеванием. Фокальные спайки часто связаны с патологическими процессами, вызывающими ирритацию коры, включая кисты, медленно растущие опухоли и глиозные рубцы. Для усиления эпилептиформной активности служат методы провокации, включая гипервентиляцию, фотостимуляцию и депривацию сна. При выявлении фокальных медленных волн можно предположить локальное поражение мозга, например гематому, опухоль, инфаркт или локализованный инфекционный процесс; генерализованная медленноволновая активность встречается при метаболических, воспалительных заболеваниях или более обширных процессах.

*Полиграфическая запись ЭЭГ/видео-мониторинг* позволяет уточнить тип эпилептических приступов, что способствует рациональному подбору медикаментозной терапии или решению вопроса о хирургическом лечении эпилепсии. Кроме того, этот метод дает возможность врачу более точно дифференцировать эпилептические приступы от других видов пароксизмальных нарушений, напоминающих эпилептические приступы, включая псевдоприступы. Этот метод позволяет оценить эффективность различных схем антиэпилептической терапии. При одновременных полиграфической записи ЭЭГ и видео-мониторинге (видео-ЭЭГ-мониторинг) можно определить физиологические и патологические проявления на ЭЭГ; этот метод особенно информативен у новорожденных, так как диагностика приступов в этой возрастной группе наиболее трудна.

*Магнитоэнцефалография (МЭГ)* регистрирует параметры магнитного поля, обусловленные внутриклеточными ионными потоками в нейронах. *Протонная МР-спектроскопия* — современная нейробиологическая техника, объединяющая МЭГ и МРТ для исследования магнитных полей, генерируемых сериями нейронов. Этот метод особенно важен при обследовании пациентов, которым планируется хирургическое лечение эпилепсии.

**Вызванные потенциалы.** Вызванный потенциал (ВП) — это электрический ответ, возникающий при стимуляции ЦНС специфическими стимулами (зрительными, слуховыми и сенсорными). В последнее десятилетие метод ВП получил широкое

распространение в грудном и детском возрасте. Стимуляция зрительной системы с помощью вспышки света или зрительного паттерна, например паттерна шахматной доски (чередование черных и белых участков), инициирует *зрительные вызванные потенциалы (ЗВП)*, которые регистрируются в области затылка и анализируются с помощью компьютерных программ. Патологические ЗВП возникают, если поражение вовлекает зрительные пути на любом участке — от сетчатки до зрительной коры. Характерные изменения ЗВП наблюдаются при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Тея–Сакса, Краббе, Пелицеуса–Мерцбахера и нейрональный цероидлипофусциноз. Поражение зрительного нерва и хиазмы также вызывает нарушение ЗВП. Исследование ЗВП на шахматный паттерн применяется для оценки зрительной функции у новорожденных из группы риска. Изучение ЗВП на вспышку света дает важную прогностическую информацию у доношенных новорожденных, перенесших асфиксию. *Слуховые ВП ствола мозга* могут применяться для объективной оценки остроты слуха, особенно у новорожденных и неконтактных детей, если рутинные методы оценки слуха неэффективны. Изменение слуховых ВП наблюдается при многих нейродегенеративных заболеваниях у детей и играет большую роль в диагностике при подозрении на опухоль мостомозжечкового угла. Слуховые ВП позволяют оценить функцию ствола мозга у пациентов в коматозном состоянии, так как на характер волн не оказывает влияние прием лекарственных препаратов и уровень сознания. Однако они не позволяют точно прогнозировать восстановление сознания и исход заболевания нервной системы.

*Соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП)* получены при стимуляции периферического нерва (малоберцового, срединного) и записи электрического ответа над областью шеи и контралатеральной париетальной соматосенсорной коры. ССВП определяют функциональную целостность системы задние канатики — медиальная петля и применяются для мониторинга функции спинного мозга во время хирургического лечения сколиоза, коарктации аорты и миеломенингоцеле. ССВП изменяются при различных нейродегенеративных заболеваниях у детей и точнее, чем другие ВП, позволяют оценить прогноз в отношении восстановления функций после тяжелого поражения нервной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ellis R.* Lumbar cerebrospinal fluid opening pressure measured in a flexed lateral decubitus position in children. *Pediatrics* 1994; 93: 622.
- Gilman S.* Imaging the brain. Parts I and II. *N Engl J Med* 1998; 338: 812.
- Haslam R. H.* Role of computed tomography in the early management of bacterial meningitis. *J Pediatr* 1991; 119: 157.
- Mizrahi E. M.* Electroencephalographic/polygraphic/video monitoring in childhood epilepsy. *J Pediatr* 1984; 105: 1.
- Otsubo H., Snead C.* Magnetoencephalography and magnetic source imaging in children. *J Child Neurol* 2001; 16: 227–35.
- Packer R. J., Zimmerman R. A., Sutton L. N. et al.* Magnetic resonance imaging of spinal cord disease of childhood. *Pediatrics* 1986; 78: 251.
- Portnoy J. M., Olson L. C.* Normal cerebrospinal fluid values in children: Another look. *Pediatrics* 1985; 75: 484.
- Taylor M. J.* Evoked potentials in paediatrics. In: *Evoked Potentials in Clinical Testing*, 2nd ed. / A. M. Halliday (ed.). — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993. — P. 489.

## Глава 615

### Врожденные пороки развития центральной нервной системы

Майкл В. Джонстон (*Michael V. Johnston*), Стефен Кинсман (*Stephen Kinsman*)

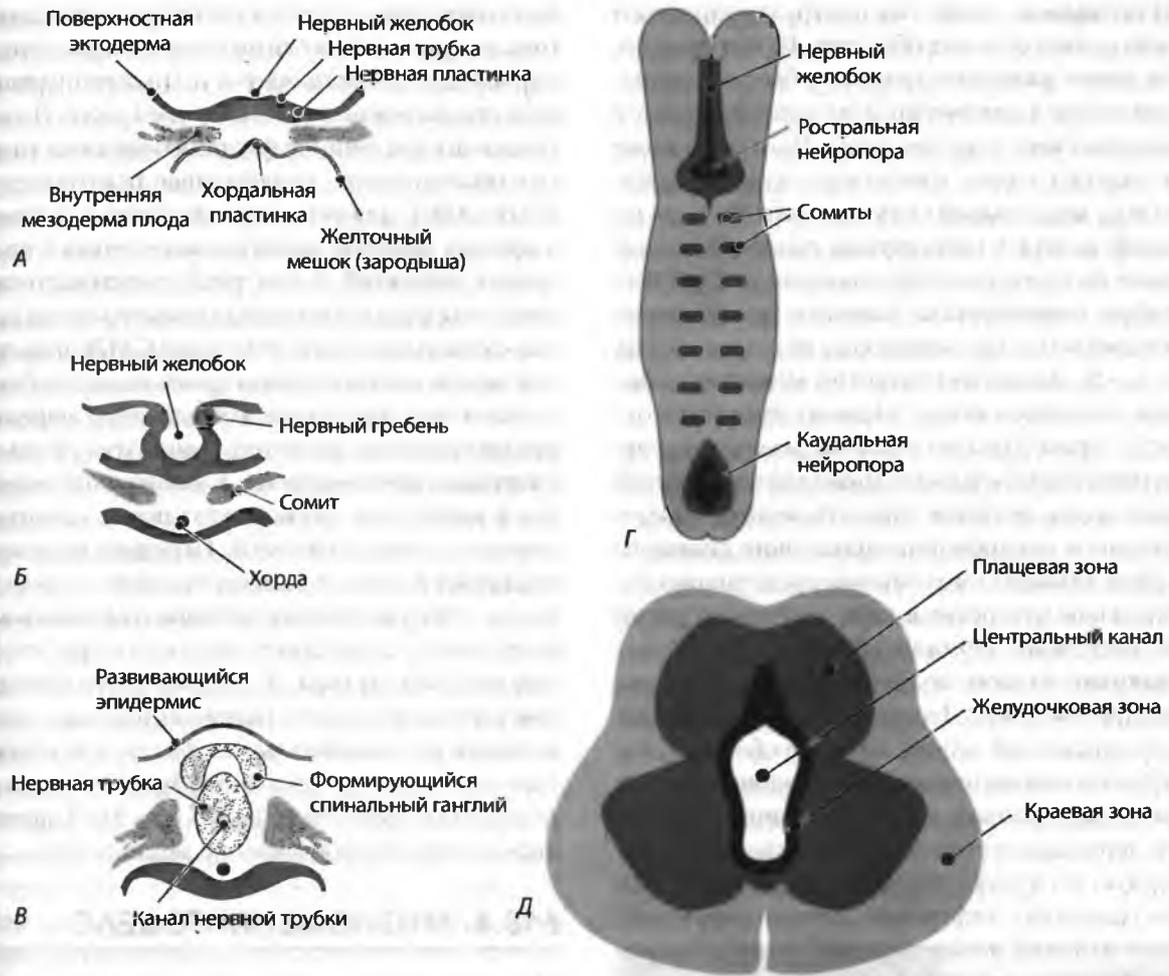
#### 615.1. ДЕФЕКТЫ НЕРВНОЙ ТРУБКИ (ДИЗРАФИЗМ)

Пороки развития нервной трубки относятся к наиболее распространенным аномалиям ЦНС, возникают в результате нарушения спонтанного закрытия нервной трубки в период между 3-й и 4-й неделями внутриутробного развития. Хотя точная причина пороков развития нервной трубки остается неизвестной, существуют доказательства, что многие факторы, включая радиацию, применение некоторых лекарственных препаратов, недостаточность питания, воздействие химикатов и наследственную предрасположенность (мутации в

генах, ответственных за синтез фолиевой кислоты, и процессы, происходящие с участием фолатов), могут оказать негативное влияние на формирование нервной системы, начиная с момента зачатия плода. В некоторых случаях нарушение питания матери или воздействие радиации до момента зачатия может повысить вероятность пороков развития ЦНС. Основные пороки развития нервной трубки включают *spina bifida occulta* (неполное закрытие позвоночного канала без спинномозговой грыжи), менингоцеле, миеломенингоцеле, энцефалоцеле, анэнцефалию, дермальный синус, синдром фиксированного спинного мозга, сирингомиелию, диастематомиелию и липому с поражением конуса спинного мозга (*conus medullaris*).

Нервная система человека берет начало из примитивной эктодермы, из которой развивается также и эпидермис. Эктодерма, энтодерма и мезодерма формируют три зародышевых листка, развивающиеся к 3-й неделе гестации. Энтодерма, особенно хордальная пластинка, и внутренняя эмбриональная мезодерма индуцируют развитие нервной пластинки из покрывающего их снаружи листка эктодермы на 3-й неделе гестации (рис. 615.1, А). Нарушение нормальной индукции приводит к формированию большинства пороков развития нервной трубки. Быстрый рост клеток нервной пластинки вызывает ее инвагинацию с образованием нервного желобка и дифференциацию конгломерата клеток, нервного гребня, которые мигрируют в латеральном направлении по поверхности нервной трубки (рис. 615.1, Б). Центральная пластинка превращается в центрально расположенную хорду, выполняющую роль центрального стержня, вокруг которого формируется в конечном итоге позвоночный столб. В процессе развития позвоночного столба хорда претерпевает инволюцию и превращается в студенистые ядра (*nucleus pulposus*) межпозвоночных дисков. Клетки нервного гребня дифференцируются с формированием периферической нервной системы, включая спинальные и вегетативные ганглии, а также ганглии черепных нервов (V, VII, VIII, IX и X). Кроме того, нервный гребень дает начало мягкой и паутинной оболочкам, а также шванновским клеткам, отвечающим за миелинизацию периферической нервной системы. Считается, что твердая мозговая оболочка формируется из параксиальной мезодермы.

На 3-й неделе эмбрионального развития инвагинация нервного желобка завершается и форми-



**Рис. 615.1.** Схематическое изображение развития нервной системы:

**А** — поперечный разрез нервной пластинки на 3-й неделе гестации; **Б** — формирование нервного желобка и нервного гребня; **В** — нервная трубка сформирована; **Г** — продольное изображение начала закрытия нервной трубки в центральной области; **Д** — поперечное сечение нервной трубки эмбриона (примитивный спинной мозг)

руется нервная трубка, отделяясь от покрывающей ее сверху поверхностной эктодермы (рис. 615.1, **В**). Первоначально закрытие нервной трубки происходит в области, с которой в будущем образуется соединение спинного и продолговатого мозга, затем процесс закрытия быстро идет как в каудальном, так и в ростральном направлении. В течение короткого периода нервная трубка открыта с двух концов, и нервный канал свободно сообщается с амниотической полостью (рис. 615.1, **Г**). Нарушению закрытия нервной трубки способствует экскреция некоторых фетальных субстанций (веществ, вырабатывающихся в организме плода, например  $\alpha$ -фетопротеин, ацетилхолинэстераза) в амниотическую жидкость; эти вещества служат биохимическими

маркерами дефектов нервной трубки. Пренатальный скрининг  $\alpha$ -фетопротеина в крови матери на 16–18-й неделе гестации — эффективный метод определения риска формирования пороков развития нервной трубки у плода. В норме ростральный конец нервной трубки закрывается на 23-й день, а каудальная нейропора — в процессе вторичной нейруляции к 27-му дню развития, т. е. до того момента, когда во многих случаях женщина узнает о факте беременности.

## 615.2. SPINA BIFIDA OCCULTA

Эта распространенная аномалия развития представляет собой дефект тел позвонков, расположен-

ный по срединной линии без протрузии спинного мозга или менингеальных оболочек. В большинстве случаев порок развития протекает бессимптомно, не проявляется клинически и не сопровождается неврологическими нарушениями. Иногда на коже видны участки волос, изменение окраски кожи, липома или дермальный синус, расположенные по срединной линии в поясничном отделе, которые указывают на порок развития спинного мозга. Рентгенография позвоночника выявляет незаращение дуги и пластинки дуг позвонков, как правило, на уровне  $L_V-S_I$ . Аномалии развития менингеальных оболочек, спинного мозга, нервных корешков отсутствуют. Spina bifida occulta иногда ассоциируется с другими значительными аномалиями развития спинного мозга, включая сирингомиелию, диастематомиелию и синдром фиксированного спинного мозга. Дермальное отверстие обычно представляет собой небольшое отверстие в коже, ведущее в узкий проток; иногда на дермальное отверстие указывают выступающие волосы, волосистое пятно на коже или сосудистый невус. Дермальное отверстие располагается по срединной линии, в тех же областях, где формируется менингоцеле и энцефалоцеле, т. е. в пояснично-крестцовой или затылочной области. Проток дермального синуса может проходить через твердую мозговую оболочку и способствовать распространению инфекции. Рецидивирующий менингит неясной этиологии требует тщательного обследования с целью выявления дермального синуса небольших размеров, располагающегося на задней поверхности тела по срединной линии, в том числе на задней поверхности головы.

### 615.3. МЕНИНГОЦЕЛЕ

Менингоцеле формируется, когда менингеальные оболочки образуют грыжевое выпячивание через дефект в дуге позвонка. Спинной мозг обычно не изменен и занимает нормальное положение в позвоночном канале, однако могут наблюдаться сращения, сирингомиелия или диастематомиелия. Флюктуирующее объемное образование, располагающееся по срединной линии вдоль позвоночника, обычно в поясничной области, может пропускать свет при диафаноскопии. В большинстве случаев при менингоцеле грыжевой мешок полностью покрыт кожей и не представляет угрозы для жизни пациента. Необходимо тщательное неврологическое обследование. Хирургическое лечение может

быть отсрочено у детей в тех случаях, когда менингоцеле протекает бессимптомно, неврологические нарушения не выявляются и грыжевой мешок со всех сторон покрыт толстым слоем кожи. До хирургического удаления дефекта необходимо тщательное обследование, включающее рентгенографию, УЗИ и МРТ, для установления степени вовлечения в процесс нервной ткани (если имеется) и наличия других аномалий, в том числе диастематомиелии, синдрома фиксированного спинного мозга и липомы. Если выявляется истечение СМЖ или грыжевой мешок покрыт тонким слоем кожи, необходимо немедленное хирургическое удаление дефекта для предотвращения развития менингита. Детям с менингоцеле рекомендуется КТ головного мозга, так как в некоторых случаях этот порок развития сочетается с гидроцефалией. Переднее менингоцеле выступает в полость таза через дефект в крестцовой кости. При увеличении размера грыжевого мешка появляются такие симптомы, как запор и дисфункция мочевого пузыря. У девочек могут выявляться сочетанные аномалии развития половых органов, включая ретровагинальную фистулу и влагалищные перегородки. Рентгенография обнаруживает дефект в области крестца; КТ или МРТ позволяет определить распространение менингоцеле.

### 615.4. МИЕЛОМЕНИНГОЦЕЛЕ

Миеломенингоцеле представляет собой наиболее тяжелую форму дизрафии с поражением позвоночника и возникает с частотой примерно 1:4000 родившихся живыми.

**Этиология.** Причина миеломенингоцеле неизвестна, однако, как и при всех дефектах закрытия нервной трубки, имеется генетическая предрасположенность к развитию данной аномалии. После рождения одного ребенка с данной патологией риск формирования миеломенингоцеле при последующих беременностях достигает 3–4 %, а после рождения двух детей с этой аномалией в одной семье — до 10 %. Нарушение питания и неблагоприятные факторы внешней среды, несомненно, играют важную роль в формировании миеломенингоцеле. Существуют надежные доказательства, что у матерей, получающих заместительную терапию фолиевой кислотой до зачатия, риск пороков развития нервной трубки снижается на 50 %. Заместительная терапия фолиевой кислотой эффективна в случае ее начала до зачатия и продолжения

по крайней мере до 12-й недели беременности, т. е. до завершения нейруляции. Служба здравоохранения США рекомендует всем женщинам репродуктивного возраста, способным к деторождению, принимать фолиевую кислоту в дозе 0,4 мг/сут, а женщинам, у которых во время предшествующих беременностей зарегистрировано формирование дефектов нервной трубки плода, — по 4 мг ежедневно, начиная прием препарата за 1 мес. до начала планируемой беременности. Современная диета обеспечивает примерно  $1/2$  суточной потребности в фолиевой кислоте. С целью увеличения содержания фолиевой кислоты в пищевом рационе в 1998 г. в США и Канаде выпускались пищевые продукты, обогащенные фолиевой кислотой: мука, макаронные изделия, рис и кукурузная мука содержали 0,15 мг фолиевой кислоты на 100 г продукта. Но, к сожалению, доза фолиевой кислоты, получаемой с пищей, не достигает минимальной дозы, позволяющей предотвратить пороки развития нервной трубки. Поэтому необходимо создание информативных обучающих программ для женщин, планирующих беременность. Некоторые лекарственные препараты, включая антагонисты фолиевой кислоты, такие как триметоприм и антиконвульсанты (фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал и примидон), повышают риск развития миеломенингоцеле. При приеме антиконвульсантов — препаратов вальпроевой кислоты во время беременности риск пороков развития нервной трубки достигает примерно 1–2%. Некоторые врачи рекомендуют всем женщинам репродуктивного возраста, страдающим эпилепсией и принимающим антиэпилептические препараты, получать заместительную терапию фолиевой кислотой.

**Клинические проявления.** Это заболевание вызывает дисфункцию не только периферической и центральной нервной системы, но и многих других органов и структур организма, включая костную систему, кожу, мочеполовую систему. Миеломенингоцеле (спинномозговая грыжа) может локализоваться в любом участке вдоль нервной трубки (осевой части ЦНС), однако наиболее часто (75% случаев) локализуется в пояснично-крестцовом отделе. Распространенность и степень тяжести неврологического дефицита зависят от локализации миеломенингоцеле. Поражение в нижней части крестцовой области приводит к нарушению функции тазовых органов (недержание мочи и кала) в сочетании с анестезией в области промежности, но

без изменения двигательной функции. Миеломенингоцеле, локализующееся у новорожденных в средней части крестцовой области, обычно имеет мешковидную форму, кистообразную структуру и покрыто тонким слоем частично эпителизированной ткани (рис. 615.2). Под оболочкой видны рудименты нервной ткани, возможен разрыв оболочки с истечением ликвора. При неврологическом осмотре выявляются вялый паралич нижних конечностей, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов, реакции на прикосновение и болевой чувствительности; с высокой частотой встречаются постуральные аномалии нижних конечностей, включая косолапость и подвывих бедер. Возможно постоянное выделение мочи по каплям и расслабление анального сфинктера. Таким образом, при локализации миеломенингоцеле в среднем поясничном отделе отмечаются признаки поражения периферических мотонейронов вследствие поражения конуса спинного мозга. При распространении миеломенингоцеле на грудной отдел спинного мозга, как правило, выявляются прогрессирующие неврологические нарушения. Тем не менее у пациентов с миеломенингоцеле в верхней грудной или шейной области обычно имеется минимальный неврологический дефицит и в большинстве случаев гидроцефалия не развивается.



**Рис. 615.2.** Миеломенингоцеле в поясничной области покрыто тонким слоем кожи

*Гидроцефалия* в сочетании с аномалией Киари типа II развивается по крайней мере в 80% случаев у пациентов с миеломенингоцеле. Как правило, чем ниже локализовано миеломенингоцеле (например, в крестцовом отделе), тем меньше риск гидроцефалии. Увеличение желудочков может быть медленно прогрессирующим и не проявляться клинически

или развивается быстро, приводя к внутричерепной гипертензии (выбухание переднего родничка, дилатация черепных вен, симптом «заходящего солнца», раздражительность и рвота в сочетании с увеличением окружности головы). Нередко у младенцев с гидроцефалией и аномалией Киари типа II выявляются симптомы дисфункции ромбовидного мозга, включая нарушение глотания, поперхивание, стридор, апноэ, паралич голосовых связок, слюнотечение, а также спастичность в верхних конечностях. В отсутствие терапии возможен летальный исход. Такие *кризисы Киари* обусловлены вклиниванием продолговатого мозга и миндалина мозжечка в большое затылочное отверстие.

**Лечение.** Терапия и наблюдение за ребенком с миеломенингоцеле требует *мультидисциплинарного подхода*. В совместном лечении пациента участвует хирург и терапевт, из них один специалист (часто — педиатр) действует как координатор лечебного процесса. Информация о таком тяжелом заболевании новорожденного ребенка, как миеломенингоцеле, вызывает сильное чувство горя и гнев у родителей. Родителям необходимо время для изучения заболевания и связанных с ним осложнений, чтобы активно участвовать в лечебном процессе. Беседу с родителями должен провести опытный специалист, предоставив нужную информацию спокойно, неторопливо и так, чтобы его слова не вызвали страх и тревогу у родителей. При возможности следует организовать встречу с другими родителями детей с пороком развития нервной трубки, такие совместные обсуждения помогают разрешить важные вопросы и проблемы.

*Хирургическое лечение* может быть отсрочено на несколько дней, за исключением тех случаев, когда имеется истечение СМЖ. Это дает время родителям, чтобы оправиться от первого шока и подготовиться к многочисленным процедурам и неизбежным проблемам, которые ожидают их впереди. Обследование с целью выявления других врожденных пороков развития и определения функции почек может начинаться до оперативного вмешательства. Во многих педиатрических центрах у большинства детей с миеломенингоцеле применяется активная терапевтическая тактика. После закрытия дефекта (хирургического удаления миеломенингоцеле), как правило, необходима операция шунтирования для лечения гидроцефалии. В случае появления признаков дисфункции ромбовидного мозга показана ранняя хирургическая декомпрессия продолгова-

того мозга и шейного отдела спинного мозга. При косопласти может потребоваться шинирование или применение лонгет, при вывихе бедра — хирургическое лечение.

Подробное обследование и повторная оценка функции *мочеполовой системы* — один из наиболее важных компонентов терапевтической тактики. Обучение родителей, а со временем и пациента регулярной катетеризации при неврогенном мочевом пузыре необходимо для поддержания остаточного объема мочи на низком уровне, что предотвращает развитие инфекционных процессов мочевых путей и рефлюкса, служащего причиной пиелонефрита и гидронефроза. Периодический посев мочи и оценка функции почек, включая определение электролитов и креатинина в плазме, а также УЗИ почек, внутривенная пиелография и КТ почек назначаются в зависимости от прогрессирования процесса и результатов физикального обследования. Совершенствование подходов к лечению заболеваний мочевыделительной системы привело к значительному сокращению хирургического лечения и уменьшению частоты тяжелых осложнений и летальных исходов, ассоциированных с прогрессирующим заболеванием почек у этих пациентов. У некоторых детей для лечения недержания мочи в более старшем возрасте возможна хирургическая имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря или хирургическое увеличение размера мочевого пузыря. Хотя *недержание кала (энкопрез)* встречается часто и вызывает значительные социальные проблемы в школьном возрасте, риск тяжелых осложнений при этом состоянии значительно ниже, чем при недержании мочи. У многих детей возможна «тренировка кишечника» с помощью клизм или введения ректальных свеч по схеме, что приводит к опорожнению кишечника в установленное время 1 или 2 раза в день. Может быть целесообразным наложение аппендикостомы для антеградного промывания кишечника (см. также п. 604.4).

Восстановление функции *самостоятельной ходьбы* после операции — желание любого ребенка и его родителей — зависит от уровня поражения и сохранения функции подвздошно-поясничных мышц. Восстановление самостоятельной ходьбы возможно практически у всех детей, у которых поражение локализовано в крестцовом или пояснично-крестцовом отделе; почти в 50 % случаев при более высокой локализации дефекта передвижение

возможно с использованием ортопедических аппаратов и костылей.

**Прогноз.** У детей, рожденных с миеломенингоцеле, после активной терапевтической тактики летальность составляет примерно 10–15 %, в большинстве случаев смерть наступает до 4-летнего возраста. По крайней мере у 70 % выживших пациентов интеллект соответствует норме, однако нарушения школьной успеваемости и судороги встречаются чаще, чем в общей популяции. Эпизоды менингита или венитрикулита в анамнезе оказывают негативное влияние на интеллект пациента в будущем. Поскольку миеломенингоцеле — хроническое инвалидизирующее заболевание, на протяжении всей жизни пациентам требуется периодическое катамнестическое наблюдение с привлечением специалистов различного профиля.

### 615.5. ЭНЦЕФАЛОЦЕЛЕ

Выделяют две основные формы дизрафии с поражением черепа, возникающие в результате протрузии тканей через костный дефект, расположенный по срединной линии, названный *cranium bifidum* (врожденное незаращение швов черепа). *Краниальное менингоцеле (грыжа мозговых оболочек)* представляет собой мешковидное выпячивание (грыжевой мешок) менингеальных оболочек, заполненное цереброспинальной жидкостью; *краниальное энцефалоцеле (грыжа головного мозга)* содержит кроме этого кору большого мозга, мозжечок или часть ствола мозга. Микроскопическое исследование нервной ткани, входящей в состав энцефалоцеле, часто выявляет аномалии развития. Дефект черепа чаще всего бывает в затылочной области на уровне или ниже иниона (антропометрическая точка — место пересечения верхней выйной линии со срединной сагиттальной плоскостью головы), однако в некоторых странах более распространено энцефалоцеле в лобной или лобно-носовой области. Эти аномалии встречаются в 10 раз реже, чем дефекты заращения нервной трубки с вовлечением позвоночника. Считается, что этиологические факторы при этом состоянии такие же, как и при анэнцефалии и миеломенингоцеле, так как сообщалось о случаях выявления различных пороков развития нервной трубки среди членов одной семьи.

У младенцев с энцефалоцеле повышен риск развития гидроцефалии вследствие стеноза водопровода, аномалии Киари или синдрома Денди–Уокера.

ра. Обследование выявляет небольшое мешковидное образование (грыжевой мешок) на ножке или крупную кистоподобную структуру, которая по размеру может быть больше черепа. Область поражения бывает полностью покрыта кожей, однако могут встречаться участки, непокрытые кожей, что требует срочного хирургического вмешательства. Трансиллюминация грыжевого мешка может выявить присутствие нервной ткани. Рентгенография черепа и шейного отдела позвоночника показана для определения анатомической структуры позвонков. УЗИ наиболее эффективно для определения содержания грыжевого мешка, избавляя от необходимости КТ в большинстве случаев. Прогноз у детей с краниальным менингоцеле, как правило, хороший, в то время как у пациентов с энцефалоцеле имеется риск зрительных нарушений, микроцефалии, умственной отсталости и эпилептических приступов. Как правило, при наличии нервной ткани в составе грыжевого мешка в сочетании с гидроцефалией прогноз наименее благоприятный. Синдром Меккеля–Грубера — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется энцефалоцеле в затылочной области, расщелиной губы или нёба (волчья пасть), микроцефалией, микрофтальмом, пороками развития половых органов, поликистозом почек и полидактилией. Энцефалоцеле можно диагностировать внутриутробно путем определения  $\alpha$ -фетопротеина и бипариетального диаметра при УЗИ.

### 615.6. АНЭНЦЕФАЛИЯ

У новорожденных с анэнцефалией выявляется характерный крупный дефект свода черепа, менингеальных оболочек и мягких тканей головы в сочетании с рудиментами головного мозга: этот порок развития возникает в результате аномального закрытия роstralной нейропоры. Примитивный мозг содержит соединительную ткань, сосуды и нейроглию. Полушария мозга и мозжечок обычно отсутствуют, и могут быть только остатки ствола мозга. Гипофиз гипоплазирован, пирамидных путей нет из-за отсутствия коры большого мозга. Дополнительные аномалии включают складчатость ушных раковин, расщелину нёба (волчья пасть) и врожденные пороки сердца в 10–20 % случаев. Большинство младенцев с анэнцефалией умирают через несколько дней после рождения. Частота анэнцефалии достигает примерно 1/1000

живых новорожденных; этот порок развития наиболее часто встречается в Ирландии и Уэльсе. Риск повторного рождения ребенка с анэнцефалией составляет примерно 4 % и достигает 10 % в семьях, в которых уже рождалось двое детей с этим пороком. В развитии анэнцефалии участвуют многочисленные факторы (кроме генетических), включая низкий социально-экономический статус, отсутствие полноценного питания и витаминную недостаточность во время беременности, а также многочисленные неблагоприятные факторы внешней среды и токсические факторы. Вероятно, эта аномалия формируется в результате взаимодействия нескольких неблагоприятных факторов у лиц с генетической предрасположенностью. К счастью, ее частота снизилась в последние 2 десятилетия. Примерно в 50 % случаев анэнцефалия ассоциируется с многоводием (гидрамнион). Если в семье рождался ребенок с этим пороком развития, при последующих беременностях необходим тщательный мониторинг состояния плода, включая амниоцентез, определение  $\alpha$ -фетопротеина и УЗИ на сроке 14–16 нед. гестации.

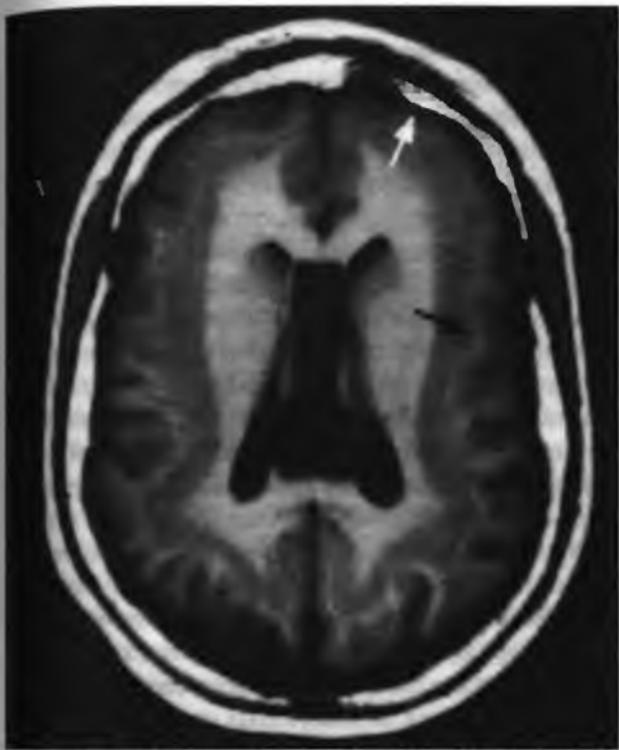
## Литература

- Aksnes G., Diseth T. H., Helseth A. et al. Appendicostomy for antegrade enema: Effects on somatic and psychosocial functioning in children with myelomeningocele. *Pediatrics* 2002; 109: 484–9.
- Charney E. B., Weller S. C., Sutton L. N. et al. Management of the newborn with myelomeningocele: Time for a decision-making process. *Pediatrics* 1985; 75: 58.
- Fernandes E. T., Reinberg Y., Vernier R. et al. Neurogenic bladder dysfunction in children: Review of pathophysiology and current management. *J Pediatr* 1994; 124: 1.
- Haddow J. E., Palomaki G. E., Knight G. J. et al. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening. *N Engl J Med* 1994; 330: 1114.
- Hannigan K. F. Teaching intermittent self-catheterization to young children with myelodysplasia. *Dev Med Child Neurol* 1979; 21: 365.
- Hernandez-Diaz S., Werler M. M., Walker A. M. et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608.
- Letimire R. J., Beckwith J. B., Warkany J. Anencephaly. — New York: Raven Press, 1978.
- Lorber J., Salfiedl S. Results of selective treatment of spina bifida cystica. *Arch Dis Child* 1981; 56: 822.
- McLone D. G., Czyzewski D., Raimondi A. J. et al. Central nervous system infections as a limiting factor in the intelligence of children with myelomeningocele. *Pediatrics* 1982; 70: 338.
- McLone D. G. Results of treatment of children born with a myelomeningocele. *Clin Neurosurg* 1983; 30: 407.
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131.
- Norman D., Brant-Zawadzki M., Yeates A. et al. Magnetic resonance imaging of the spinal cord and canal: Potentials and limitations. *AJNR* 1985; 5: 9.
- Opitz J. M., Howe J. J. The Meckel syndrome. *Birth Defects* 1969; 5: 167.
- Robert E., Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982; 2: 937.

## 615.7. НАРУШЕНИЯ НЕЙРОНАЛЬНОЙ МИГРАЦИИ

Нарушения нейрональной миграции могут приводить к формированию микроаномалий с незначительными клиническими проявлениями или их отсутствием (например, нейрональные гетеротопии небольшого размера) или с тяжелым нарушением функции ЦНС (например, умственная отсталость, лиссэнцефалия, шизэнцефалия) (рис. 615.3). Одним из наиболее важных механизмов контроля нейрональной миграции служит система радиальных глиальных волокон, которая отвечает за перемещение нейронов в нужном направлении в процессе нейрональной миграции. Мигрирующие нейроны присоединяются к радиальному глиальному волокну, затем поступают в изначально predeterminedенные зоны и в конечном итоге формируют кору большого мозга с определенным 6-слойным строением. Продукт гена, выделенного у мышей и названного *реелин*, направляет новые нейроны в изначально predeterminedенную для них область в головном мозге. Другой ген, выделенный у мышей (*mdab1*), возможно, активируется *реелином* и служит для того, чтобы указывать путь нейронам, который они проходят с помощью *реелина*. Мутации этих генов у мышей приводят к развитию основных аномалий нейрональной миграции. Тяжесть и распространенность нарушений зависят от множества факторов, включая временной период поражения, генетические факторы и неблагоприятное влияние факторов внешней среды.

Нервная трубка эмбриона состоит из трех зон: вентрикулярной (желудочковой), мантимальной (плащевой) и маргинальной (краевой) (см. рис. 615.1, Д). Слой эпэндимы состоит из полипотентного, псевдо-



**Рис. 615.3.** МР-томограмма в режиме T1 демонстрирует ленточную гетеротопию. Тонкий слой белого вещества (черная стрелка) располагается между гетеротопированным серым веществом в форме ленты и поверхностью коры. В лобных долях с двух сторон нарушено строение коры в сочетании с лиссэнцефалией (белая стрелка)

многослойного столбчатого нейроэпителиа. Специфические нейроэпителиальные клетки дифференцируются в примитивные нейроны или нейробласты, которые формируют мантийный слой. Маргинальная зона формируется из клеток наружного слоя нейроэпителиа, которые в конечном итоге образуют белое вещество мозга. Глиобласты, выполняющие функцию примитивных поддерживающих клеток в ЦНС, также развиваются из нейроэпителиальных клеток в эпендимальной зоне. Они мигрируют в мантийную и маргинальную зоны и в дальнейшем образуют астроциты и олигодендроциты. Вероятно, микроглия берет начало от мезенхимальных клеток на поздней стадии развития плода, когда начинается пенетрация кровеносных сосудов в развивающуюся нервную систему. Достигновения в области изучения молекулярных основ развития коры мозга приводят к созданию новой классификации пороков развития коры.

**Лиссэнцефалия.** Лиссэнцефалия, или агирия, — редкое заболевание, которое характеризуется отсутствием извилин большого мозга и слабым развитием Sylvian борозды; таким образом, по внешнему виду мозг при лиссэнцефалии напоминает мозг плода на 3–4-м месяце внутриутробного развития. Данное состояние, вероятно, возникает в результате нарушения миграции нейробластов на ранней стадии внутриутробного развития и обычно ассоциируется с увеличением боковых желудочков и гетеротопиями в белом веществе. Кора при этой аномалии имеет 4-слойное строение, в отличие от обычного 6-слойного, с тонким ободком перивентрикулярного белого вещества и множественной гетеротопией серого вещества, которое выявляется при микроскопическом исследовании. В клинической картине у детей — уменьшение прироста массы тела, микроцефалия, выраженная задержка психомоторного развития и тяжелые эпилептические приступы. Часто встречаются пороки развития глаз, включая гипоплазию зрительного нерва и микрофтальм. Лиссэнцефалия может возникать как изолированное нарушение, но примерно в 15 % случаев связана с синдромом Миллера–Дикера. У детей с этим синдромом характерные черты лица, включая выступающий лоб, выраженные двусторонние височные впадины, антеверсию (смещение вперед) ноздрей, выступающую верхнюю губу и микрогнатию. Примерно у 90 % детей с синдромом Миллера–Дикера выявляются видимые или субмикроскопические хромосомные делеции в локусе 17p13.3 (ген *LIS-1* — лиссэнцефалия 1). КТ и МРТ в типичных случаях демонстрируют гладкий мозг и отсутствие борозд (рис. 615.4).

**Шизэнцефалия.** Шизэнцефалией называют уни- или билатеральную расщелину в паренхиме полушарий мозга, образующуюся в результате нарушения морфогенеза. Расщелина может быть сомкнутой или разомкнутой. В случае односторонней шизэнцефалии большого размера ее можно принять за порэнцефалическую кисту. Нередко края расщелины окружены аномальным участком мозга, особенно — микрогирии. КТ служит основным методом диагностики и позволяет определить размер и протяженность расщелины. У многих пациентов отмечается тяжелая умственная отсталость в сочетании с трудно контролируруемыми эпилептическими приступами и микроцефалия в сочетании со спастическим тетрапарезом при билатеральной шизэнцефалии.

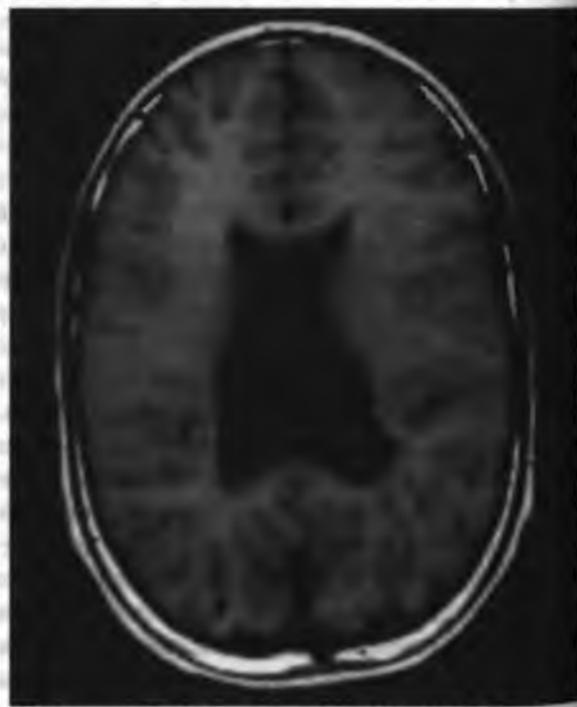


**Рис. 615.4.** МР-томограмма ребенка с лиссэнцефалией. Отсутствие борозд коры большого мозга, недостаточное развитие латеральных (сильвиевых) борозд в сочетании с увеличением желудочков

**Порэнцефалия.** Порэнцефалией называют кисту или полость в паренхиме мозга, образующуюся в результате нарушения развития или вследствие приобретенного поражения, включая инфаркт вещества мозга. *Истинная порэнцефалическая киста* чаще локализуется в области сильвиевой борозды и в типичных случаях сообщается с субарахноидальным пространством и/или желудочковой системой. Этот порок развития возникает в результате нарушения клеточной миграции и часто ассоциируется с другими пороками развития мозга, включая микроцефалию, аномальный паттерн прилежащих извилин и энцефалоцеле. У детей с этим пороком развития выявляются многочисленные неврологические нарушения, в том числе умственная отсталость, спастический тетрапарез, атрофия зрительных нервов и эпилептические приступы. *Псевдопорэнцефалическая киста*, как правило, формируется во время пери- или постнатального периода и возникает в результате нарушений (инфаркт, кровоизлияние) артериального или венозного кровообращения. Порэнцефалические кисты, как правило, унилатеральные. Они не сообщаются с ликворосодержащими полостями и не

сочетаются с аномалией клеточной миграции или другими пороками развития ЦНС. У детей с порэнцефалическими кистами на первом году жизни развиваются гемипарез и фокальные эпилептические приступы.

**Голопрозэнцефалия.** Этот порок развития мозга возникает в результате нарушения расщепления прозэнцефалона. Тяжесть этой аномалии может быть различной; выделяют три ее группы: алобарная, полулобарная и лобарная голопрозэнцефалия в зависимости от степени тяжести аномалии расщепления прозэнцефалона (рис. 615.5). 4-й тип аномалии — срединное межполушарное сращение, или синтелэнцефалия — представляет собой порок развития, при котором расщепление прозэнцефалона отсутствует в области задних отделов лобной и теменных долей. Лицевые аномалии, включая циклопию (синофтальм), цебоцефалию, агенезию резцовой (межчелюстной) кости, в тяжелых случаях встречаются часто, так как прехордальная мезодерма, дающая начало прозэнцефалону, также ответственна за индукцию срединных структур лица. Наиболее тяжелая форма — алобарная голопрозэнцефалия, как правило, сочетается с по-



**Рис. 615.5.** Лобарная голопрозэнцефалия. На МРТ в режиме T1 нарушение разделения полушарий и стойкое сращение желудочков

роками нейрональной миграции. При алобарной голопроэнцефалии выявляются одиночный желудочек, отсутствие серпа и сращение базальных ганглиев. Этот порок развития характеризуется высокой летальностью у детей, хотя некоторые дети с этой аномалией живут в течение многих лет. При менее тяжелой голопроэнцефалии летальность и частота тяжелых осложнений значительно ниже, варьирует в широких пределах и трудно предсказуема. Частота голопроэнцефалии колеблется от 1/5000 до 1/16 000. В наиболее тяжелых случаях голопроэнцефалии возможна пренатальная диагностика при УЗИ после 10 нед. гестации. Причина голопроэнцефалии обычно неизвестна, однако во многих случаях существует связь с диабетом у матери. В небольшой части случаев выявляются хромосомные аномалии, включая делеции хромосом 7q, 3p, 21q, 2p, 18p, 13q, а также трисомия 13 и 18. Отмечалось, что мутации гена на хромосоме 7q, кодирующего синтез протеина sonic hedgehog (SHH), служили причиной развития голопроэнцефалии.

### 615.8. АГЕНЕЗИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА

Агенезия мозолистого тела включает гетерогенную группу заболеваний, проявления которых варьируют от тяжелых интеллектуальных и неврологических нарушений до асимптомных форм с нормальным развитием пациентов. Мозолистое тело формируется из комиссуральной пластинки, расположенной вблизи от передней нейропоры. Поражение комиссуральной пластинки на ранних этапах эмбриогенеза вызывает агенезию мозолистого тела. Изолированная агенезия мозолистого тела может не проявляться клинически. У пациентов с неврологическими нарушениями, включающими умственную отсталость, микроцефалию, гемипарез, диплегию и эпилептические приступы, агенезия мозолистого тела сочетается с другими аномалиями мозга, возникающими в результате нарушения клеточной миграции: гетеротопия, микрогирия и пахигирия (широкие извилины). КТ или МРТ позволяет диагностировать данную аномалию: широко расставленные лобные рога боковых желудочков в сочетании с аномально высоко расположенным III желудочком между боковыми желудочками. С помощью МРТ можно точно определить протяженность дефекта мозолистого тела. Отсутствие мозолистого тела может наследоваться

по X-сцепленному или аутосомно-доминантному типу. Этот порок развития бывает связан со специфическими хромосомными нарушениями, особенно с трисомией 8 и 18.

*Синдром Экарди* характеризуется поражением различных органов и, как правило, ассоциируется с агенезией мозолистого тела. Практически во всех случаях поражаются лица женского пола, что позволяет предположить генетическую аномалию X-хромосомы (которая может приводить к летальному исходу у мальчиков в процессе внутриутробного развития). Эпилептические приступы дебютируют в первые месяцы жизни и, как правило, резистентны к антиэпилептической терапии. ЭЭГ демонстрирует независимую биоэлектрическую активность, исходящую из двух полушарий, как результат отсутствия мозолистого тела. У всех пациентов выявляется тяжелая умственная отсталость, возможны пороки развития позвонков — сращение или недоразвитие (например, врожденное недоразвитие половины позвонка). Пороки развития сетчатки, включая ограниченные углубления или лакуны, и колобома диска зрительного нерва относятся к наиболее характерным симптомам синдрома Экарди.

### 615.9. АГЕНЕЗИЯ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ

Отсутствие черепных нервов или соответствующих ядер описано при некоторых состояниях, включая агенезию зрительных нервов, врожденный птоз, феномен Маркуса Гунна (движения нижней челюсти при сосании вызывают одновременное моргание глазами; эта врожденная синкенизия возникает в результате аномальной иннервации тройничного и глазодвигательного нервов), агенезию тройничного и слуховых нервов, а также IX, X, XI и XII черепных нервов. *Синдром Мебиуса* характеризуется билатеральной слабостью мимических мышц, часто ассоциирующейся с параличом отводящего нерва. Имеются описания случаев гипоплазии или агенезии ядер ствола, а также отсутствие или уменьшение количества мышечных волокон. В периоде новорожденности определяется слабость мимических мышц, вызывающая затруднения при приеме пищи вследствие слабого сосания. Неподвижность мимических мышц, безразличное выражение лица могут вызвать ложное впечатление об умственной отсталости; прогноз в отношении психомоторного развития в большинстве случаев благоприятный.

## 615.10. МИКРОЦЕФАЛИЯ

Микроцефалия диагностируется в том случае, если окружность головы более чем на 3 SD меньше нормальных значений (в соответствии с возрастом и полом). Микроцефалия встречается достаточно часто, особенно среди пациентов с умственной отсталостью. Кроме того, микроцефалия может сочетаться с аномалией нейрональной миграции, включая нейрональную гетеротопию и аномалии цитоструктуры. Микроцефалию можно разделить на две основные группы: первичная (генетическая) и вторичная (негенетическая) микроцефалия. Точная диагностика важна для генетического консультирования и прогноза будущих беременностей.

**Этиология.** Первичной микроцефалией называют группу состояний, при которых другие аномалии отсутствуют, характерен менделевский тип наследования или микроцефалия возникает в структуре специфического наследственного синдрома. Маленький размер окружности головы виден обычно при рождении. Наиболее распространена семейная аутосомно-рецессивная, а также аутосомно-доминантная микроцефалия. Хромосомные синдромы, при которых часто встречается микроцефалия, суммированы в табл. 615.1. Вторичная микроцефалия возникает в результате воздействия многочисленных неблагоприятных факторов во внутриутробном периоде или после рождения ребенка, в период быстрого роста головы, особенно в первые 2 года жизни.

**Клинические проявления и диагностика.** Необходим подробный семейный анамнез для выявления микроцефалии или других заболеваний нервной системы среди родственников больного. Крайне важно определить окружность головы пациента при рождении. Слишком маленькая окружность головы указывает на раннее начало патологического процесса (в эмбриональном или раннем фетальном периоде). Менее вероятно, что поражение мозга на более поздних этапах развития, и особенно после 2-летнего возраста, вызовет тяжелую микроцефалию. Последовательная серия измерений окружности головы имеет большее значение, чем однократная оценка, особенно если аномалия минимально выражена. Кроме того, необходимо измерение окружности головы каждого из родителей и сиблингов пациента.

Методы исследования ребенка с микроцефалией определяются данными анамнеза и физикаль-

ного обследования. Если причина микроцефалии неизвестна, необходимо исследование фенилаланина в сыворотке крови матери. Высокий уровень фенилаланина в отсутствие клинических проявлений у матери может привести к значительному поражению мозга у изначально здорового ребенка, не страдающего фенилкетонурией. Исследование кариотипа проводится при подозрении на хромосомный синдром или при наличии у ребенка аномалии лицевого скелета, низкого роста и других пороков развития. КТ или МРТ позволяет выявить структурные аномалии мозга или внутрочерепные кальцинаты. К дополнительным методам исследования относятся определение уровня аминокислот в плазме крови и в моче (натошак), аммония в сыворотке крови, титра антител к токсоплазме, краснухе, ЦМВ и ВПГ (TORCH) у матери и ребенка, посев мочи для диагностики ЦМВ-инфекции.

**Лечение.** Если причина микроцефалии установлена, необходимо подробное генетическое консультирование. Поскольку многие дети с микроцефалией умственно отсталы, врач должен участвовать в составлении программы, которая обеспечит максимально возможное полноценное развитие ребенка (см. т. 1, п. 24.2).

## Литература

- Barkovich A. J., Kuzniecky R. I., Jackson M. D. et al.* Classification system for malformations of cortical development. *Neurology* 2001; 57: 2168.
- Barkovich A. J., Quint D. J.* Middle hemispheric fusion: An unusual variant of holoprosencephaly. *AJNR* 1993; 14: 431.
- Barr M., Cohen M. M.* Holoprosencephaly survival and performance. *Am J Med Genet* 1999; 89: 116.
- Barth P. G.* Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 1.
- Dobyns W. B., Reiner O., Carrozzo R. et al.* A human brain malformation associated with deletion of L1S1 gene located at chromosome 17p13. *JAMA* 1993; 270: 2838.
- Harwood-Nash D. C.* Congenital craniocerebral abnormalities and computed tomography. *Semin Roentgenol* 1977; 12: 39.
- Haslam R. H.* Microcephaly. In: *Handbook of Clinical Neurology* / P. J. Vinken, G. Bruyn, H. L. Klawans (eds.). — Amsterdam: Elsevier Science Publishers. 1987. — P. 267–84.
- Kinsman S. L., Plawner L. L., Hahn J. S.* Holoprosencephaly: Recent advances and insights. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 127.
- Miller G. M., Stears J. C., Guggenheim M. A. et al.* Schizencephaly: A clinical and CT study. *Neurology* 1984; 34: 997.

Таблица 615.1

## Причины микроцефалии

Причины	Характерные особенности
<i>Первичные (генетические)</i>	
1. Семейная (аутосомно-рецессивная)	Частота 1:40 000 новорожденных Характерные черты лица: скошенный лоб, выступающий нос и торчащие (оттопыренные) уши; тяжелая умственная отсталость и эпилептические приступы; слабая дифференцировка извилин коры и нарушение цитоархитектоники
2. Аутосомно-доминантная	Невыразительное лицо, монголоидный разрез глаз, слегка скошенный лоб и оттопыренные уши Кривая роста соответствует норме; эпилептические приступы легко контролируются на фоне терапии; легкая или пограничная умственная отсталость
3. Синдромы	
Дауна (трисомия 21)	Частота 1:800 Патологически закругленные затылочная и лобные доли и маленький размер мозжечка; узкие верхние височные извилины, тенденция к морфологическим изменениям (нейрофибрилярные клубочки), характерным для болезни Альцгеймера, и ультраструктурные аномалии коры мозга
Эдвардса (трисомия 18)	Частота 1:6500 Малая масса тела при рождении, микростома (сужение ротовой щели), микрогнатия, низко посаженные деформированные уши, выступающий затылок, полая стопа, сгибательная деформация пальцев рук, врожденные пороки сердца, увеличенные извилины мозга, нейрональная гетеротопия
Болезнь кошачьего крика (5p-)	Частота 1:50 000 Круглое лицо, эпикантус, низко посаженные уши, гипертелоризм и характерный (кошачий) плач
Корнелии де Ланге	Отсутствие специфических симптомов поражения ЦНС Задержка роста в пренатальном или постнатальном периоде, сросшиеся брови, тонкая завернутая вниз верхняя губа
Рубинштейна—Тейби	Близкое расположение большого пальца руки Клововидный нос, антимоногоидный разрез глаз, эпикантус, низкий рост, широкие большие пальцы кистей и стоп
Смита—Лемли—Опица	Птоз, скафоцефалия, внутренние складки эпикантуса, антеверсия ноздрей Низкая масса тела при рождении, выраженные нарушения питания
<i>Вторичные (негенетические)</i>	
1. Радиация	Микроцефалия и умственная отсталость наиболее выражены при радиационном воздействии до 15-й недели гестации
2. Внутринутробные инфекции ЦМВ	Отставание в росте, петехиальная сыпь, гепатоспленомегалия, хориоретинит, глухота, умственная отсталость, эпилептические приступы
Краснуха	Кальцинаты в центральной нервной системе и микрогрия Задержка роста, пурпура, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, врожденный порок сердца, хориоретинит, катаракта, глухота
Токсоплазмоз	Периваскулярные некротические очаги, полимикрогрия, гетеротопия, образование субэпендимальных полостей Пурпура, гепатоспленомегалия, желтуха, судороги, гидроцефалия, хориоретинит и церебральные кальцинаты
3. Лекарственные препараты	
Фетальный алкогольный синдром	Задержка роста, птоз, отсутствие губного (подносового) желобка, гипоплазия верхних конечностей, врожденный порок сердца, нарушение питания, нейроглиальная гетеротопия и дезорганизация нейронов
Фетальный гидантоиновый синдром	Задержка роста, гипоплазия дистальных фаланг, внутренние складки эпикантуса, широкая переносица и антеверсия ноздрей
4. Менингит/энцефалит	Церебральный инфаркт, кистообразные полости, диффузная гибель нейронов
5. Недостаточное питание	Мнения о том, что недостаточное питание может служить причиной микроцефалии, противоречивы
6. Метаболические	Сахарный диабет и гиперфенилаланинемия у матери
7. Гипертермия	Сообщалось, что высокая лихорадка в течение первых 4–6 нед. может служить причиной развития микроцефалии, эпилептических приступов и аномалий лицевого скелета
	Патоморфологические исследования выявляют нейрональные гетеротопии
	Дальнейшие исследования не выявили связь между аномалиями плода и лихорадкой у матери
8. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	В начальной стадии — диффузный отек вещества мозга, в поздней стадии характерна церебральная атрофия

- Molina J. A., Mateos F., Merino M. et al.* Aicardi syndrome in two sisters. *J Pediatr* 1989; 115: 282.
- Nerdich J. A., Nussbaum R. L., Packer T. C. et al.* Heterogeneity of clinical severity and molecular lesions in Aicardi syndrome. *J Paediatr* 1990; 116: 911.
- Parrish M. L., Roessmann U., Levinsohn M. W.* Agenesis of the corpus callosum: A study of the frequency of associated malformations. *Ann Neurol* 1979; 6: 349.
- Reiner D., Carrozzo R., Shen Y. et al.* Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein P-subunit-like repeats. *Nature* 1993; 364: 717.
- Sheldon M., Rice D. S., D'Arcangelo G. et al.* Scrambler and yotari disrupt the disabled gene and produce a reeler-like phenotype in mice. *Nature* 1997; 389: 730.
- Sudarshan A., Goldie W. D.* The spectrum of congenital facial diplegia (Moebius syndrome). *Pediatr Neurol* 1985; 1: 180.

## 615.11. ГИДРОЦЕФАЛИЯ

Гидроцефалия представляет собой не специфическое заболевание, а разнородную группу состояний, возникающих в результате нарушения циркуляции и абсорбции СМЖ или, в редких случаях, — чрезмерной продукции ликвора папилломой хориоидальных сплетений.

**Физиология.** СМЖ образуется первоначально в желудочковой системе, в хориоидальных (сосудистых) сплетениях, располагающихся в боковых, III и IV желудочках. Хотя большая часть СМЖ образуется в боковых желудочках, примерно 25 % формируется в экстрахориоидальных источниках, в том числе в эндотелии капилляров паренхимы мозга. Продукция СМЖ находится под постоянным нейрогенным контролем, так как хориоидальные сплетения получают адренергическую и холинергическую иннервацию. Стимуляция адренергической системы уменьшает продукцию СМЖ, в то время как возбуждение, передающееся по холинергическим нервам, может увеличить в 2 раза нормальную скорость образования СМЖ. У здорового ребенка образуется примерно 20 мл СМЖ в час. Общий объем СМЖ составляет примерно 50 мл у детей грудного возраста и 150 мл у взрослых. Большая часть СМЖ находится за пределами желудочковой системы. Образование СМЖ в хориоидальных сплетениях включает несколько этапов: пройдя серию сложных процессов, ультрафильтрат плазмы в конечном итоге выделяется в виде СМЖ. Движение СМЖ вызвано градиентом давления, существующим между желудочковой системой и ве-

нозными каналами. Внутрижелудочковое давление может достигать 180 мм водн. ст., в то время как давление в верхнем сагиттальном синусе составляет 90 мм водн. ст. В норме СМЖ перемещается из боковых желудочков через отверстие Монро в III желудочек. Затем СМЖ поступает в IV желудочек через узкий силвиев водопровод, который у ребенка занимает примерно 3 мм в длину и 2 мм в диаметре. СМЖ покидает IV желудочек через парное латеральное отверстие Люшки и срединное отверстие Мажанди и поступает в цистерны на основании мозга. Гидроцефалию, которая возникает в результате обструкции в пределах желудочковой системы, называют *обструктивной, или несообщающейся, гидроцефалией*. СМЖ циркулирует от базальных цистерн в заднем направлении через систему цистерн по поверхности больших полушарий. СМЖ всасывается главным образом через эндотелий ворсинок паутинной оболочки мозга (пахионовы грануляции) посредством градиента давления, о котором говорилось выше. В меньшей степени СМЖ всасывается через лимфатические каналы, идущие к околоносовым пазухам, вдоль оболочек нервных стволов, а также непосредственно через хориоидальные сплетения. Гидроцефалия, возникающая в результате облитерации субарахноидальных цистерн или нарушения функции пахионовых грануляций, называется *необструктивной, или сообщающейся, гидроцефалией*.

**Патофизиология и этиология.** Обструктивная, или несообщающаяся, гидроцефалия развивается наиболее часто в детском возрасте в результате аномалии силвиева водопровода или поражения IV желудочка. *Стеноз водопровода* представляет собой патологическое сужение силвиева водопровода, которое часто сочетается с его раздвоением или разветвлением. В небольшом проценте случаев стеноз силвиева водопровода наследуется по сцепленному с полом рецессивному типу. В некоторых случаях у этих пациентов выявляются пороки закрытия нервной трубки, включая *spina bifida occulta*. В редких случаях стеноз водопровода сочетается с нейрофиброматозом. *Глиоз водопровода мозга* также может служить причиной гидроцефалии. В результате менингита в неонатальном периоде или субарахноидального кровоизлияния у недоношенного ребенка нарушается целостность эпендимальной выстилки водопровода мозга, в ответ на это происходит разрастание глии, приводящее к полной обструкции. Внутриутробные вирусные

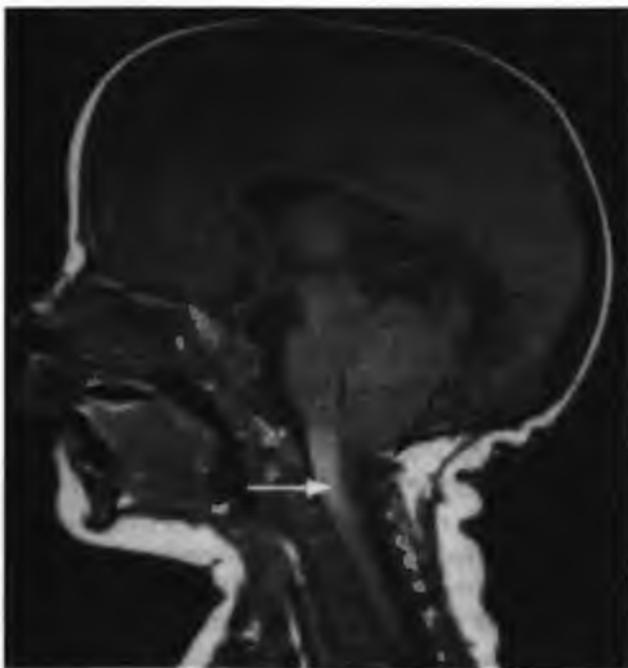
инфекции также могут спровоцировать развитие стеноза водопровода, сопровождающегося гидроцефалией. Имеются сообщения о гидроцефалии у ребенка в результате менингоэнцефалита, вызванного вирусом паротита. Мальформация вены Галена может увеличиваться в размере и в связи с ее срединным расположением препятствовать току СМЖ. Патологические процессы или мальформации задней черепной ямки, включая ее опухоли, аномалию Киари, синдром Денди–Уокера, относятся к важным причинам гидроцефалии.

Необструктивная, или сообщающаяся, гидроцефалия обычно развивается в результате субарахноидального кровоизлияния, которое, в свою очередь, происходит вследствие внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных. Кровь в субарахноидальном пространстве может вызывать облитерацию цистерн мозга или пахионовых грануляций, что создает препятствие току СМЖ. Возбудители пневмококкового и туберкулезного менингита могут выделять густой, вязкий экссудат, вызывающий обструкцию базальных цистерн; внутриутробные инфекции также могут приводить к разрушению ликворных путей. Лейкемические инфильтраты могут осаждаться в субарахноидальном пространстве и вызывать сообщающуюся гидроцефалию.

**Клинические проявления.** Клинические проявления гидроцефалии variabelны и зависят от многих факторов, включая возраст ребенка при дебюте болезни, природу патологического процесса, вызвавшего обструкцию, а также продолжительность и скорость повышения ВЧД. Важным симптомом гидроцефалии у грудного ребенка может служить повышение скорости увеличения окружности головы. Кроме того, передний родничок широко открыт и выбухает, отмечается расширение поверхностных вен в области головы, широкий лоб, возможна девиация глаз вниз (давление расширенного супрапинеального кармана на крышу среднего мозга вызывает симптом «заходящего солнца»). Симптомы поражения пирамидных путей, включая повышение сухожильных рефлексов, спастичность, клонус (особенно нижних конечностей) и положительный симптом Бабинского, встречаются часто и вызваны растяжением и разрывом волокон кортикоспинального пути, начинающихся от зоны иннервации ноги в моторной коре. У ребенка более старшего возраста имеется частичное зарращение черепных швов, поэтому симптомы гидроцефалии

могут быть менее выражены. Раздражительность, заторможенность, плохой аппетит и рвота — характерные симптомы при гидроцефалии у детей как младшего, так и старшего возраста, а головная боль выражена у детей более старшего возраста. Постепенные изменения личности и снижение школьной успеваемости позволяют предположить медленно прогрессирующую форму гидроцефалии. При повторном измерении окружности головы определяется повышенная скорость ее роста. При перкуссии черепа может выявляться симптом «треснувшего горшка», или *симптом Мак-Кьюна*, указывающий на расхождение черепных швов. Укороченный затылок позволяет предположить аномалию Киари, а выступающий затылок — синдром Денди–Уокера. В большинстве случаев выявляются отек дисков зрительных нервов, поражение отводящих нервов и симптомы поражения пирамидного тракта, более выраженные в нижних конечностях.

*Аномалия Киари* делится на два типа. Симптомы аномалии Киари типа I появляются в подростковом возрасте или у взрослых; этот порок развития, обычно не ассоциируется с гидроцефалией. Пациенты предъявляют жалобы на рецидивирующую головную боль, боль в шее, частое мочеиспускание и прогрессирующую спастичность в нижних конечностях. Деформация представляет собой смещение миндалин мозжечка в шейный отдел спинномозгового канала. Хотя патогенез заболевания неясен, наиболее распространена теория о том, что причиной аномалии Киари типа I служит обструкция каудальной части IV желудочка в процессе внутриутробного развития плода. Аномалия Киари типа II характеризуется прогрессирующей гидроцефалией и миеломенингоцеле. В основе данной аномалии лежит порок развития ромбовидного мозга; вероятно, происходит нарушение формирования изгибов нервной трубки в процессе эмбриогенеза, приводящее к удлинению IV желудочка и изгибу ствола в сочетании со смещением нижних отделов червя мозжечка, моста и продолговатого мозга в шейный отдел спинномозгового канала (рис. 615.6). Примерно в 10 % случаев симптомы аномалии Киари типа II проявляются в грудном возрасте, включают стрidor, слабый плач и апноэ и могут уменьшаться после шунтирования или декompрессии задней черепной ямки. Форма с менее выраженной клинической картиной проявляется в виде нарушения походки, спастичности и прогрессирующих координационных нарушений в дет-



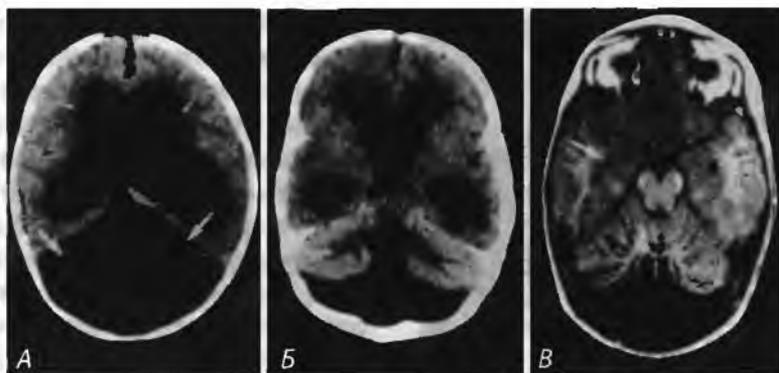
**Рис. 615.6.** МР-томограмма, среднесагитальный срез в режиме T1 пациента с аномалией Киари типа II. Миндалины мозжечка (белая стрелка) смещены вниз, в большое затылочное отверстие (черная стрелка). Вертикально расположенный щелевидный маленький IV желудочек

ском возрасте. Рентгенография черепа выявляет маленький размер задней черепной ямки и расширение шейного отдела канала спинного мозга. КТ с контрастированием и МРТ демонстрируют смещение миндалин мозжечка в шейный канал спинного мозга и аномалию ромбовидного мозга. Лечение аномалии проводится посредством хирургической декомпрессии.

*Аномалия Денди–Уокера* представляет собой кистеобразное расширение IV желудочка в задней черепной ямке, которое возникает в результате нарушения развития крыши IV желудочка в процессе эмбриогенеза (рис. 615.7). Примерно у 90 % пациентов диагностируется гидроцефалия, а у значительной части детей и другие пороки развития, включая агенезию задних отделов червя мозжечка и мозолистого тела. У детей грудного возраста наблюдаются быстрое увеличение окружности головы и выступающий затылок. Трансиллюминация черепа (диафаноскопия) может дать важную диагностическую информацию. У большинства детей выявляются признаки поражения пирамидных путей, мозжечковая атаксия, задержка психомотор-

ного развития, вероятно, в результате сочетанных структурных аномалий. В лечении аномалии Денди–Уокера при наличии гидроцефалии применяется шунтирование кистозной полости (в некоторых случаях — также шунтирование желудочков).

**Диагноз и дифференциальная диагностика.** Обследование ребенка с гидроцефалией начинается со сбора анамнеза. Семейные случаи позволяют предположить X-сцепленную гидроцефалию в результате стеноза водопровода мозга. Важное значение имеют указания на недоношенность и внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, менингит, или энцефалит, вызванный вирусом паротита. Множественные пятна цвета кофе с молоком и другие клинические признаки нейрофиброматоза указывают на то, что причиной гидроцефалии служит стеноз водопровода мозга. Методика исследования включает осмотр, пальпацию и аускультацию черепа и позвоночника. Измеряется окружность головы (сантиметровая лента проходит по максимальному периметру головы через наиболее выступающую часть затылка и надбровные дуги) и сравнивается с предыдущими результатами измерения. Регистрируются размер и конфигурация переднего родничка, проводится осмотр области спины для выявления аномалий кожных покровов, локализованных по срединной линии, включая пучки волос, липомы или ангиомы, которые могут указывать на спинномозговую дизрафию. Выступающий лоб или аномалии затылочной кости позволяют предположить патогенез гидроцефалии. Краниальный шум прослушивается у многих пациентов с артериовенозной мальформацией вены Галена. Трансиллюминация черепа помогает в диагностике при массивной дилатации желудочковой системы или при синдроме Денди–Уокера. Необходимо исследование глазного дна — наличие хориоретинита позволяет предположить, что гидроцефалия вызвана внутриутробной инфекцией, например токсоплазмозом. Отек диска зрительного нерва наблюдается у детей более старшего возраста, но редко у грудных детей, так как в этом возрасте швы черепа способны к расхождению при повышении внутричерепного давления. Рентгенография черепа в типичных случаях выявляет расхождение черепных швов, эрозию заднего отростка клиновидной кости у детей старшего возраста и усиление пальцевых вдавлений (имеющих серебристый оттенок) при длительной внутричерепной гипертензии. КТ и/или МРТ в сочетании с УЗИ у ребенка грудного



**Рис. 615.7.** Аномалия Денди–Уокера:

А — КТ, аксиальный срез (в предоперационном периоде), крупная киста задней черепной ямки (киста Денди–Уокера, *большие стрелки*) и расширенные боковые желудочки (*маленькие стрелки*). Эти осложнения вызваны обструкцией ликворных путей в области выходного отверстия IV желудочка; Б — тот же пациент, КТ в нижней аксиальной проекции: смещение полушарий мозга расширенным IV желудочком (киста Денди–Уокера). Расширение желудочков, проксимальное по отношению к IV желудочку, обусловлено обструкцией ликворных путей кистой Денди–Уокера; В — МРТ того же пациента: уменьшение размеров кисты Денди–Уокера и височных рогов (*стрелки*) после шунтирования. Становится различимым неполностью сформированный червь мозжечка (*маленькая стрелка*)

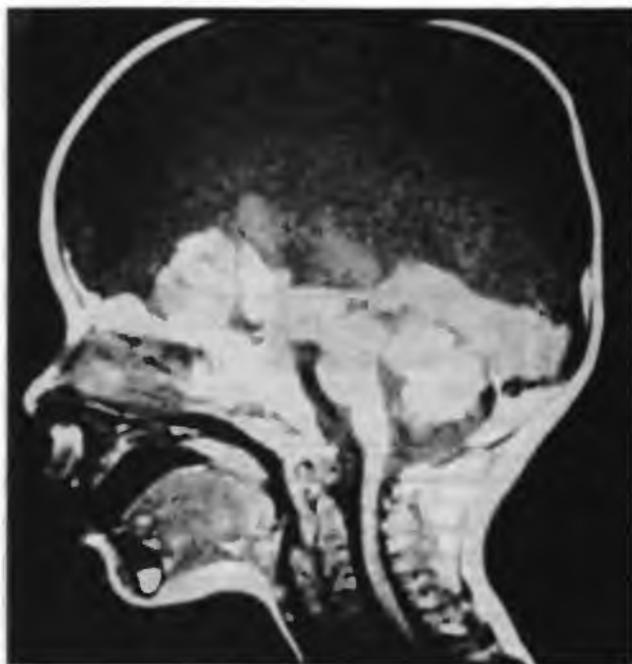
возраста — наиболее важные методы для определения этиологии гидроцефалии.

Возможное увеличение головы заставляет предположить вторичную гидроцефалию вследствие увеличения толщины костей черепа при хронической анемии, риккетсиозе, несовершенном остеогенезе и эпифизарной дисплазии. Хроническое субдуральное скопление жидкости может вызвать билатеральное выбухание теменных костей. Различные метаболические и дегенеративные заболевания ЦНС служат этиологическими факторами мегалэнцефалии вследствие патологического накопления различных субстанций в паренхиме мозга. Эти заболевания включают лизосомные болезни накопления (например, болезнь Тея–Сакса, ганглиозидоз и мукополисахаридозы), аминокислотурии (например, болезнь кленового сиропа) и лейкодистрофии (например, метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Александра и болезнь Канавана). Кроме того, церебральный гигантизм и нейрофиброматоз характеризуются увеличением массы мозга. Семейная мегалэнцефалия наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется задержкой двигательного развития и гипотонией в сочетании с нормальным или практически нормальным интеллектом. Для подтверждения диагноза необходимо измерение окружности головы родителей пациента.

У пациентов с *гидранэнцефалией* возможна ошибочная диагностика гидроцефалии. При гидранэнцефалии полушария мозга отсутствуют или

замещаются на два мешка, покрытые оболочкой и содержащие рудименты коры лобной, височной и затылочной долей, рассеянных по оболочке. Средний мозг и ствол мозга относительно интактны (рис. 615.8). Причина гидранэнцефалии неизвестна, однако билатеральная окклюзия внутренней сонной артерии в раннем фетальном периоде может служить этиологическим фактором в большинстве случаев. Окружность головы у детей с гидранэнцефалией при рождении может быть нормальной или увеличенной, в постнатальном периоде наблюдается быстрый рост головы. Трансиллюминация выявляет отсутствие полушарий мозга. У ребенка с гидранэнцефалией отмечается раздражительность, плохой аппетит, развиваются эпилептические приступы и спастический тетрапарез; признаки развития когнитивных функций минимальны или отсутствуют. Вентрикулоперитонеальное шунтирование позволяет предупредить значительное увеличение размера головы.

**Лечение.** Терапия гидроцефалии зависит от ее этиологии. Медикаментозное лечение, включая ацетазолamid и фуросемид, может обеспечить временное облегчение посредством уменьшения скорости образования СМЖ, однако отдаленные результаты терапии не обнадеживают. В большинстве случаев при гидроцефалии необходимо экстракраниальное шунтирование, особенно вентрикулоперитонеальное (в некоторых случаях достаточно вентрикулостомии). Основные осложнения шунтирования включают бактериальные инфекции,



**Рис. 615.8.** Гидранэнцефалия. На МР-томограмме ствол мозга и спинной мозг в сочетании с рудиментами мозжечка и коры больших полушарий; остальное пространство черепа заполнено СМЖ

как правило, вызванные *Staphylococcus epidermidis* (см. т. 3, гл. 234). Тщательная предоперационная подготовка может снижать вероятность инфицирования шунта до 5%. Результаты внутриутробного хирургического лечения гидроцефалии плода не благоприятные в связи с высокой частотой ассоциированных пороков развития мозга в дополнение к гидроцефалии.

**Прогноз.** Прогноз зависит от причины гидроцефалии, но не от объема головы в период хирургического вмешательства. У детей с гидроцефалией повышен риск нарушения высших психических функций. Коэффициент интеллекта в среднем ниже, чем в общей популяции, особенно в отношении тестов исполнения по сравнению с вербальными тестами. У большинства детей нарушена память. Зрительные аномалии встречаются часто и включают страбизм, нарушение зрительно-пространственной ориентации, дефекты полей зрения и атрофию зрительных нервов в сочетании со снижением остроты зрения, вторичным по отношению к повышению ВЧД. При исследовании зрительных вызванных потенциалов отмечается замедление латентностей, восстановление наблюдается только через некоторое время после коррекции гидроце-

фалии. Хотя большинство детей с гидроцефалией спокойные и приятные в общении, у некоторых из них появляются агрессивность и асоциальное (девиантное) поведение. Относительно часто у пациентов с шунтированной гидроцефалией или менингомиелоцеле наблюдается преждевременное половое созревание, вероятно, вследствие усиления секреции гонадотропина в ответ на повышение ВЧД. Дети с гидроцефалией должны находиться под длительным катamnестическим наблюдением с участием различных специалистов.

## Литература

- Chumas P., Tyagi A., Livingston J.* Hydrocephalus — What's new? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 85: F149–54.
- Cochrane D. D., Myles S. T., Nimrod C. et al.* Intrauterine hydrocephalus and ventriculomegaly: Associated abnormalities and fetal outcome. Can J Neurol Sci 1985; 12: 51.
- Cull C., Wyke M. A.* Memory function of children with spina bifida and shunted hydrocephalus. Dev Med Child Neurol 1984; 26: 177.
- De Myer W.* Megalencephaly in children. Neurology 1972; 22: 634.
- Dennis M., Fitz C. R., Netley C. T. et al.* The intelligence of hydrocephalic children. Arch Neurol 1981; 38: 607.
- Fernell E., Hugberg G., Hagberg B.* Infantile hydrocephalus epidemiology: An indicator of enhanced survival. Arch Dis Child 1994; 70: 123.
- Fitzsimmons J. S.* Laryngeal stridor and respiratory obstruction in association with myelomeningocele. Dev Med Child Neurol 1973; 15: 553.
- Greene M., Benacerraf B., Crawford J.* Hydranencephaly: US appearance during in utero evolution. Radiology 1985; 156: 779.
- Hirsch J. F., Pierre-Kahn A., Renier D. et al.* The Dandy-Walker malformation. J Neurosurg 1984; 61: 515.
- Hoffman H. J., Hendrick E. B., Humphreys R. P.* Manifestations and management of Arnold-Chiari malformations in patients with myelomeningocele. Childs Brain 1975; 1: 255.
- Jackson J. C., Blumhagen J. D.* Congenital hydrocephalus due to prenatal intracranial hemorrhage. Pediatrics 1983; 72: 344.
- Löppönen T., Saukkonen A.-L., Serlo W. et al.* Accelerated pubertal development in patients with shunted hydrocephalus. Arch Dis Child 1996; 74: 490.

## 615.12. КРАНИОСТЕНОЗ

Краниостеноз определяется как преждевременное зарращение черепных швов и делится на первичный и вторичный. *Первичный краниостеноз* — преждев-

ременное заращение одного или более черепных швов вследствие аномального развития черепа; *вторичный краниостеноз* возникает в результате нарушения роста мозга и не обсуждается в этой главе. Частота первичного краниостеноза составляет примерно 1/2000 новорожденных. Причина краниостеноза в большинстве случаев не ясна, однако в 10–20 % случаев краниостеноз входит в структуру наследственных синдромов.

**Развитие и этиология.** Знания о нормальном развитии черепа помогают понять генез краниостеноза. На ранних этапах развития мозг окружен слоем мезенхимы. Ко 2-му месяцу гестации начинается формирование костной ткани в той части мезенхимы, из которой в дальнейшем развивается череп; на основании черепа формируется хрящевая ткань. К 5-му месяцу гестации кости черепа (лобная, теменная, височная и затылочная) хорошо сформированы и разделены швами и родничками. Мозг быстро растет в первые несколько недель жизни; в норме рост мозга не ограничен в связи с равномерным ростом вдоль черепных швов. Причина краниостеноза неизвестна, однако наиболее распространена теория, что патологическое развитие основания черепа вызывает избыточное давление на твердую мозговую оболочку, которое обуславливает нарушение нормального формирования черепных швов. Дисфункция остеобластов или остеокластов не приводит к краниостенозу.

**Клинические проявления и лечение.** В большинстве случаев краниостеноз отмечается при рождении и характеризуется деформацией черепа в результате преждевременного заращения черепных швов. Пальпация шва выявляет выступающий костный край, заращение швов может подтверждаться рентгенографией или КТ в неясных случаях.

При преждевременном заращении сагиттального шва череп удлинен и сужен, формируется *скафоцефалия* — наиболее распространенная форма краниостеноза. Для скафоцефалии характерен выступающий затылок, широкий лоб, передний родничок маленький или отсутствует. Это спорадическое заболевание наиболее часто встречается у мальчиков и часто становится причиной затруднения в процессе родов в связи с несоответствием размеров головки плода и костей таза. Скафоцефалия не вызывает повышения ВЧД или развития гидроцефалии и неврологических нарушений.

*Лобная (фронтальная) плагиоцефалия* стоит на 2-м месте по распространенности среди вариан-

тов краниостеноза, характеризуется односторонним уплощением лба, глазница и бровь на той же стороне занимает приподнятое положение, ушная раковина выступает (оттопырена). Этот вариант краниостеноза чаще встречается у лиц женского пола и возникает в результате преждевременного заращения венечного и клиновидно-лобного швов. С целью косметической коррекции проводится хирургическое лечение данной аномалии.

*Затылочная плагиоцефалия*, как правило, возникает в результате неправильного положения ребенка в младенческом возрасте и чаще встречается у обездвиженных детей или детей с ограниченными двигательными возможностями. Однако сращение или склероз ламбдовидного шва может вызвать одностороннее уплощение затылочной кости и выбухание лобной кости на той же стороне. *Тригоноцефалия* — редкая форма краниостеноза, возникающая в результате преждевременного заращения метопического шва. При этом варианте краниостеноза формируется килеобразная форма лобных костей и гипотелоризм, имеется риск ассоциированных аномалий развития лобных костей. *Туррицефалия* — вариант краниостеноза, при котором череп принимает форму конуса вследствие преждевременного заращения венечного и часто также клиновидно-лобного и клиновидно-решетчатого швов. При *деформации по типу листа клевера* череп принимает характерную форму, напоминающую лист клевера. Височные кости значительно выступают, остальная часть черепа сужена. Часто развивается гидроцефалия.

Преждевременное заращение только одного шва редко приводит к формированию неврологического дефицита. В этой ситуации единственным показанием для хирургического вмешательства служит косметическая коррекция. Прогноз зависит от того, какие швы вовлечены, и от выраженности деформации. Неврологические осложнения, включая гидроцефалию и повышение ВЧД, чаще развиваются при преждевременном заращении двух черепных швов и более. В этом случае необходимо хирургическое лечение.

К наиболее распространенным наследственным заболеваниям, ассоциирующимся с краниостенозом, относятся синдромы Крузона, Апера, Карпентера, Хотцена и Пфейффера. *Синдром Крузона* характеризуется преждевременным заращением черепных швов и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Форма головы зависит от вре-

мени и последовательности зарращения черепных швов. Наиболее часто наблюдаются уменьшение продольного диаметра или брахицефалия вследствие билатерального зарращения венечных швов. Глазницы недоразвиты, выражен проптоз глазных яблок. К типичным особенностям строения лицевого скелета относятся гипоплазия верхней челюсти и гипертелоризм.

**Синдром Апера** по многим признакам напоминает синдром Крузона. Синдром Апера — обычно спорадическое состояние, хотя возможен аутосомно-доминантный тип наследования. Синдром Апера вызван преждевременным зарращением многих черепных швов, включая венечный, сагиттальный, чешуйчатый и ламбдовидный швы. Лицо асимметрично, проптоз глазных яблок менее выражен, чем при синдроме Крузона. Синдром Апера характеризуется синдактилией II, III, и IV пальцев кистей рук, которые могут образовывать сращение с большим или IV пальцем. Часты аналогичные аномалии пальцев стопы. У всех пациентов имеется прогрессирующая кальцификация и сращение костей кисти, стопы и шейного отдела позвоночника.

**Синдром Карпентера** наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Многочисленные сращения швов черепа формируют деформацию черепа по типу листа клевера. Во всех случаях имеется синдактилия мягких тканей пальцев кистей и стоп, часто отмечается умственная отсталость. К дополнительным аномалиям, встречающимся реже, относятся врожденный порок сердца, помутнение роговицы, деформации тазобедренных и коленных суставов — *coxa valga* и *genu valgum*.

**Синдром Хотцена** характеризуется асимметричным краниостенозом и плагикоцефалией. Это наиболее распространенный среди генетических синдромов, сопровождающихся краниостенозом. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. Характерными признаками служат асимметрия лица, проптоз век, укорочение пальцев рук и синдактилия мягких тканей II и III пальцев рук.

**Синдром Пфейффера** наиболее часто сочетается с туррицефалией. Глаза выступают из орбит (экзофтальм) и широко расставлены, большие пальцы кистей и стоп короткие и широкие. Возможна частичная синдактилия мягких тканей. Большинство случаев заболевания — спорадические, иногда оно наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Обнаружена связь между мутациями в генах, кодирующих рецепторы к фактору роста фибро-

бластов (FGFR), и фенотипическим специфическим типом краниостеноза. Мутации гена *FGFR1*, локализованного на хромосоме 8, приводят к развитию синдрома Пфейффера, сходная мутация гена *FGFR2* лежит в основе синдрома Апера. Идентичные мутации гена *FGFR2* могут послужить причиной развития как фенотипа Пфейффера, так и Крузона.

При каждом из генетических синдромов существует риск дополнительных аномалий развития, включая гидроцефалию, повышение ВЧД, отек дисков зрительных нервов, атрофию зрительных нервов вследствие аномалии развития канала зрительного нерва, респираторные нарушения из-за деформации носовой перегородки, нарушение речи и глухоту. Краниотомия необходима для коррекции внутричерепной гипертензии, рекомендуется длительное катамнестическое наблюдение с участием различных специалистов. Возможна хирургическая коррекция краниостеноза с хорошим исходом, относительно низкой летальностью и частотой осложнений, особенно если краниостеноз формируется не в рамках наследственного синдрома.

## Литература

- Cohen M. M. Craniosynostosis update. *Am J Med Genet* 1987; 4 (Suppl.): 99.  
 Rutland P., Pulleyn L. J., Reardon W. et al. Identical mutations in the *FGFR<sub>2</sub>* gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nature Genet* 1995; 56: 334.  
 Sloan G. M., Wells K. C., Raffel C. et al. Surgical treatment of craniosynostosis: Outcome analysis of 250 consecutive patients. *Pediatrics* 1997; 100: 1.

## Глава 616

### Эпилептические приступы у детей

Майкл В. Джонстон  
 (Michael V. Johnston)

Эпилептические приступы, или конвульсии (судороги), — пароксизмальные, ограниченные во времени изменения двигательной активности и/или поведения, возникающие в результате аномальной электрической активности в головном мозге. Эпилептические приступы часто встречаются в

детской популяции и возникают приблизительно у 10 % детей. В большинстве случаев судороги у детей провоцируются соматическими заболеваниями без первичного поражения мозга (причина которых локализуется вне головного мозга), такими как лихорадка, инфекции, обмороки (синкопе), травма головы, гипоксия, интоксикация или сердечная аритмия. Некоторые другие пароксизмальные состояния (приступы удушья или гастроэзофагеальный рефлюкс) также могут симулировать эпилептические приступы (см. гл. 617). У небольшой части детей диагностируются психогенные приступы, в основе которых лежат психические нарушения. Менее чем в  $\frac{1}{3}$  случаев судороги у детей обусловлены эпилепсией. Эпилепсия — заболевание, характеризующееся повторными спонтанными приступами, источник которых локализуется в головном мозге. В соответствии с целью эпидемиологической классификации диагноз эпилепсии ставится при выявлении двух непровоцируемых приступов или более, развившихся с интервалом более 24 ч. Кумулятивная заболеваемость эпилепсией в течение жизни достигает 3 %, и более чем в 50 % случаев эпилепсия дебютирует в детском возрасте. Однако ежегодная распространенность заболевания ниже (0,5–0,8 %), так как у многих детей эпилепсия с возрастом проходит. Хотя прогноз у большинства детей с симптоматическими приступами или с симптоматической эпилепсией в целом хороший, приступы могут быть сигналом лежащего в их основе потенциально опасного системного заболевания или нарушения ЦНС, требующего тщательного обследования и адекватной терапии. Прогноз для детей с эпилепсией в целом благоприятный, хотя приступы у 10–20 % пациентов резистентны к медикаментозной терапии, вызывают диагностические затруднения и сложности с выбором лечения.

**Диагностика первого эпилептического приступа.** У детей грудного или детского возраста во время или вскоре после эпизода, который предположительно расценивается, как эпилептический приступ, необходимо оценить проходимость дыхательных путей, функцию дыхания, сердечную деятельность, а также измерить температуру тела, определить АД и уровень глюкозы в крови. Врач должен исключить потенциально опасные причины приступа, такие как менингит, системный сепсис, травма головы (случайная или преднамеренная), прием наркотиков и других токсичных

веществ. При сборе *анамнеза* необходимо попытаться выделить факторы, которые могли сыграть роль в развитии приступа, и получить детальное описание приступа и постприступного состояния ребенка. Для большинства родителей первый приступ у ребенка оставляет яркое впечатление, и они могут подробно описать его.

На первом этапе диагностического поиска необходимо определить, является ли приступ *фокальным* или *генерализованным*. *Фокальные приступы* могут проявляться в виде двигательных (включая насильственный поворот головы и глаз в сторону, унилатеральные клонические подергивания, начинающиеся в лице или конечностях) или чувствительных нарушений в виде парестезий или боли, локализованной в определенной области. *Фокальные приступы* у взрослых обычно указывают на локализованное поражение мозга, однако при *фокальных приступах* в детском возрасте изменения в веществе головного мозга обнаруживаются не всегда. *Моторные приступы* могут быть *фокальными* или *генерализованными*, а по характеру — *тонико-клоническими*, *тоническими*, *клоническими*, *миоклоническими* или *атоническими*. *Тонические приступы* характеризуются повышением мышечного тонуса или мышечной ригидностью, *атонические* — падением мышечного тонуса, снижением двигательной активности во время приступа. *Клонические приступы* состоят из ритмичных мышечных сокращений и расслаблений, а *миоклонии* наиболее точно описываются как молниеносное сокращение мышцы. Продолжительность приступа и состояние сознания (сохранено или нарушено) необходимо отмечать в истории болезни пациента. Необходимо определить, есть ли аура перед началом приступа, и как изменяется поведение ребенка непосредственно перед его началом. Наиболее частая аура у детей — дискомфорт в желудке, боль или ощущение страха. Необходимо отметить позу пациента, наличие и распространение цианоза, вокализацию, нарушение сфинктерного контроля (преимущественно, мочевого пузыря) и постприступное состояние, включая сон и головную боль.

Кроме оценки функции сердца и дыхания и метаболического статуса, описанных выше, *обследование* ребенка с эпилептическими приступами должно быть направлено на выявление органической причины заболевания. Окружность головы, рост и масса тела ребенка заносятся в историю развития и сравниваются с результатами предыдущих изме-

рений. Необходимо подробное исследование соматического и неврологического статуса, глазного дна с целью выявления отека диска зрительного нерва, кровоизлияний в области сетчатки, хориоретинита, колобомы, изменений в области макулы, а также ретиальной факомы. Обнаружение необычных черт лица, особенно в сочетании с гепатоспленомегалией, указывает на метаболическое заболевание или болезнь накопления как причину поражения нервной системы. Выявление гипопигментированных пятен, характерных для туберозного склероза, проводится с помощью источника УФ-света. Аденома сальных желез, участки шагреневой кожи, многочисленные пятна цвета кофе с молоком, красный невус, а также ретиальная факома указывают на то, что причиной эпилептических приступов послужило нейрокутанное заболевание.

Очаговые неврологические симптомы, такие как легкий гемипарез в сочетании с гиперрефлексией, положительный симптом Бабинского, могут указывать на локализацию патологического процесса, являющегося причиной эпилептических приступов, в контралатеральном полушарии мозга (например, медленно растущая глиома височной доли). Одностороннее укорочение ногтя на большом пальце руки, кисти или конечности у ребенка с фокальными приступами предполагает такие хронические состояния, как порэнцефалическая киста, артериовенозная мальформация или кортикальная атрофия в противоположном полушарии.

## 616.1. ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

Фебрильные судороги — наиболее распространенный вид эпилептических приступов в детском возрасте. Они характеризуются в целом хорошим прогнозом, однако в то же время могут быть проявлением тяжелого острого инфекционного заболевания, такого как сепсис или бактериальный менингит. Более того, каждый ребенок, у которого судороги возникают на фоне лихорадки, должен быть тщательно обследован для определения причины лихорадки (см. т. 3, гл. 230), особенно после первого фебрильного приступа. Фебрильные судороги представляют собой возрастзависимое состояние и редко возникают у детей до 9 мес. и старше 5 лет. Максимум дебюта фебрильных судорог приходится на возраст 14–18 мес., заболеваемость детей младшего возраста достигает 3–4 %. Указание на фебрильные судороги в семейном

анамнезе (у родителей или сиблингов пациента) предполагает генетическую предрасположенность к ним. Генетические исследования с участием членов нескольких семей позволили картировать ген фебрильных судорог на хромосомах 19p и 8q13–21. В некоторых семьях наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования.

**Клинические проявления.** Простой фебрильный приступ обычно возникает на высоте лихорадки при быстром повышении температуры тела до 39 °С или выше. По характеру судороги генерализованные, тонико-клонические и продолжаются от нескольких секунд до 10 мин, сопровождаясь коротким постприступным периодом сонливости. Фебрильные судороги описываются как атипичные или сложные, если продолжительность приступа превышает 15 мин, при рецидивировании приступов в течение суток, выявлении фокального компонента приступа или очаговых симптомов во время постприступного периода.

После первого фебрильного приступа приблизительно у 30–50 % детей фебрильные судороги рецидивируют при последующих лихорадочных заболеваниях, и у небольшого числа детей возникают многочисленные рецидивирующие приступы. Хотя у детей с фебрильными судорогами риск развития эпилепсии в дальнейшем не превышает такового в общей популяции, некоторые факторы ассоциируются с повышенным риском. К ним относятся атипичные характеристики приступа или постприступного периода, эпилепсия в семейном анамнезе, дебют фебрильных приступов в возрасте до 9 мес., задержка развития у ребенка или заболевание нервной системы, диагностированное до дебюта приступов. У детей с несколькими факторами риска частота эпилепсии достигает примерно 9 % в отличие от детей с фебрильными судорогами, у которых факторы риска отсутствуют (в данном случае частота развития эпилепсии составляет 1 %).

При обследовании после приступа необходимо определить причину лихорадки и исключить менингит. *Если существуют хотя бы малейшие подозрения на менингит, показана ЛП с исследованием СМЖ.* Изменения в ликворе, индуцируемые судорожными приступами, редко обнаруживаются в детском возрасте, поэтому все пациенты с изменениями в СМЖ после приступа должны пройти тщательное обследование для выявления причин этих изменений. Не следует забывать о возможности вирусного менингоэнцефалита, особенно

вызванного ВПГ. Наиболее часто причиной фебрильных судороги служат вирусные инфекции верхних дыхательных путей, краснуха и острый средний отит.

Кроме уровня глюкозы, лабораторное исследование включает определение уровня электролитов плазмы, токсикологический скрининг с учетом индивидуальных обстоятельств, таких как признаки дегидратации. ЭЭГ-исследование после простого фебрильного приступа непоказательно, однако может предоставить ценную диагностическую информацию для выявления пациентов с признаками атипичных фебрильных приступов или с другими факторами риска эпилепсии в дальнейшем. Нейровизуализация у детей с простыми фебрильными судорогами также нецелесообразна, однако может быть рекомендована при симптомах атипичных фебрильных судорог, включая очаговые неврологические нарушения или неврологический дефицит, предшествующий дебюту фебрильного приступа.

**Лечение.** У детей раннего возраста без признаков поражения нервной системы с простыми фебрильными судорогами необходимо обследование для выявления причин лихорадки; лечение включает борьбу с повышенной температурой тела, в том числе применение жаропонижающих средств. Необходимо успокоить родителей. Мнения относительно длительного приема антиконвульсантов для профилактики фебрильных судорог противоречивы, и в настоящее время подобное лечение не рекомендуется. Такие антиэпилептические препараты, как фенитоин и карбамазепин, неэффективны. Фенобарбитал может успешно применяться для профилактики фебрильных судорог, однако его прием может приводить к нарушению когнитивных функций у детей (по сравнению с детьми, не получающими терапию антиконвульсантами). Вальпроат натрия также эффективен в лечении фебрильных судорог, однако потенциальный риск побочных реакций не оправдывает его применение при заболевании с отличным прогнозом вне зависимости от лечения. Частота связанного с приемом вальпроата натрия фатального поражения печени наиболее высока у детей до 2 лет. Пероральный прием диазепама — эффективный и безопасный метод лечения, позволяющий снизить риск рецидива фебрильных судорог. В начале каждого заболевания, сопровождающегося лихорадкой, диазепам назначается перорально по 0,3 мг/кг каждые 8 ч (1 мг/кг/сут), прием продолжается на протяже-

нии всей болезни (обычно 2–3 дня). Побочные эффекты обычно минимальны, однако выраженность таких симптомов, как сонливость, раздражительность и атаксия (в случае их появления), можно уменьшить снижением дозы. Этот метод лечения особенно целесообразен, если фебрильные приступы у ребенка вызывают тревогу у его родителей.

## 616.2. НЕПРОВОЦИРУЕМЫЕ ПРИСТУПЫ

**Первый приступ.** Хотя эпилептический приступ у ребенка без таких провоцирующих факторов, как лихорадка, часто рассматривается как предвестник хронического судорожного расстройства — эпилепсии, второй приступ возникает менее чем в 50 % случаев. Тщательно собранный анамнез необходим для выявления эпилепсии в семейном анамнезе, предшествующего неврологического заболевания, приступов на фоне лихорадки в анамнезе пациента. Эти факторы повышают вероятность рецидива приступов. Как и в случае фебрильных приступов, проводится лабораторное исследование электролитов плазмы, токсикологический скрининг, биохимическое исследование мочи и крови. Обследование не проводится по определенному протоколу, а зависит в большей степени от особенностей клинической ситуации. ЛП нецелесообразна у ребенка с первым афебрильным приступом, ее проводят, главным образом, при подозрении на менингит, энцефалит, сепсис, субарахноидальное кровоизлияние или демиелинизирующее заболевание. В неврологическое обследование ребенка с первым непровоцируемым приступом включается ЭЭГ, так как этот ценный метод диагностики эпилептических приступов способствует выявлению риска рецидивов и позволяет выявить специфические фокальные аномалии и/или эпилептические синдромы. Применение методов нейровизуализации, как правило, не рекомендуется после первого непровоцируемого приступа, за исключением тех случаев, когда оно обусловлено результатами неврологического обследования. Однако, если проведение нейровизуализации рекомендовано, следует отдавать предпочтение МРТ, а не КТ. Как правило, назначение антиэпилептических препаратов после первого приступа не рекомендуется.

**Рецидивирующие приступы.** Два непровоцируемых приступа, промежутки между которыми превышает 24 ч, позволяют предположить, что па-

циент страдает эпилепсией и в дальнейшем приступы будут рецидивировать. Большое значение имеет тщательное исследование для определения этиологии приступов, решения вопроса о необходимости антиэпилептической терапии, оценки потенциальной эффективности лечения и вероятности наступления ремиссии.

При сборе *анамнеза* можно получить сведения, указывающие на тип приступов. Некоторые родители могут в точности описать или изобразить внешние его проявления. У детей, предрасположенных к развитию эпилепсии, первый приступ может возникнуть на фоне вирусной инфекции или при небольшом подъеме температуры тела (на фоне субфебрильной температуры). Приступы могут развиваться в ранние утренние часы или в период сна, особенно в первую его фазу, что характерно для эпилепсии у детей. За несколько дней до приступа могут наблюдаться раздражительность, эмоциональная лабильность и негрубые личностные нарушения. Некоторые родители могут точно предсказывать время следующего приступа на основании изменения настроения ребенка. Удивительно, что родители или няня ребенка иногда могут очень точно изобразить приступ, и такой «физический портрет» приступа значительно точнее, чем его словесное описание. Кроме характера приступов, большое значение имеет их частота, время возникновения в течение суток, провоцирующие факторы и изменение характера приступов. Хотя частота генерализованных тонико-клонических приступов, как правило, четко фиксируется, родители часто недооценивают частоту абсансов. Постепенное развитие личностных изменений или прогрессирующее нарушение когнитивных функций может указывать на дегенеративное заболевание нервной системы; с другой стороны, конституциональные особенности, включая рвоту и низкую массу тела, могут вызывать подозрение на метаболическое заболевание или органическое поражение мозга. Важно получить сведения о проводимой ранее антиэпилептической терапии, включая ответ на нее, и определить, какие препараты, способные провоцировать развитие приступов, включая хлорпромазин и метилфенидат, назначались данному пациенту. Описание эпилептических приступов у родственников больного может помочь в диагностике наследственных эпилептических синдромов, которые включают аутосомно-доминантную ночную лобную эпилепсию, семейные доброкачественные судоро-

ги новорожденных, семейные доброкачественные младенческие судороги, аутосомно-доминантные фебрильные судороги, парциальную эпилепсию со слуховыми симптомами, аутосомно-доминантную прогрессирующую лобную эпилепсию с умственной отсталостью, абсансную эпилепсию, фебрильные судороги с дальнейшей трансформацией в сложные парциальные приступы.

Физикальное, офтальмологическое и неврологическое *обследование* может выявить признаки повышения ВЧД, симптомы нейрокутаных заболеваний и структурных изменений в веществе мозга, включая мальформации, травмы, инфекции и опухоли.

ЭЭГ играет большую роль в определении типа эпилептических приступов и установлении прогноза. Исследование электролитов плазмы, включая кальций и магний, не входит в структуру рутинного обследования. Метаболическое исследование, включая введение пиридоксина при предполагаемых пиридоксинзависимых приступах, исследование лактата и пирувата сыворотки крови и органических кислот мочи также не рекомендуются всем пациентам, однако необходимы в определенных клинических ситуациях. ЛП назначается детям с повторными приступами и другими признаками нарушения развития нервной системы. В ликворе можно выявить низкий уровень глюкозы при нарушении ее транспорта, изменение состава аминокислот, нейромедиаторов или кофакторов при метаболических заболеваниях, а также признаки хронической инфекции. МР-исследование необходимо при обследовании ребенка с впервые установленным диагнозом эпилепсии, особенно при диагностике парциальных приступов, в сочетании с выявлением неврологического дефицита или фокальных аномалий на ЭЭГ, не характерных для идиопатической парциальной эпилепсии.

**Классификация эпилептических приступов.** Важность определения типа приступа обусловлена несколькими причинами. Во-первых, тип приступа может указывать на этиологию эпилепсии. Во-вторых, точная диагностика типа помогает в определении прогноза заболевания и подборе антиэпилептической терапии. Антиэпилептические препараты, которые эффективно контролируют генерализованные тонико-клонические приступы у детей, могут быть менее результативны у пациентов с несколькими типами приступов или с парциальными приступами. У детей с доброкачествен-

ной миоклонической эпилепсией прогноз более благоприятный, чем у пациентов с младенческими спазмами. Также и у детей школьного возраста с доброкачественной парциальной эпилепсией с центрально-височными пиками (роландическая эпилепсия) прогноз благоприятный и нет необходимости в антиэпилептической терапии длительным курсом. Определить тип приступа в соответствии с классификацией, основываясь только на клинической картине, затруднительно, так как разные типы приступов могут иметь сходные внешние проявления. Например, абсансы у детей по клинической картине идентичны сложным парциальным приступам. В связи с вариабельностью клинических проявлений приступов у детей важную роль для определения их типа играет ЭЭГ. Создание классификации эпилептических приступов, в основе которой лежит совокупность клинических проявлений приступа и данных ЭЭГ, привело к улучшению диагностики эпилепсии (бокс 616.1).

◆ **Бокс 616.1.** Международная классификация эпилептических приступов

**Парциальные приступы**

Простые парциальные (с сохранением сознания)

- Моторные
- Сенсорные
- Вегетативные
- С психическими симптомами

Сложные парциальные (сознание нарушено)

- Простые парциальные с последующим нарушением сознания
- Сознание нарушено в дебюте приступа

Парциальные приступы с вторичной генерализацией

**Генерализованные приступы**

Абсансы

- Типичные
- Атипичные

Генерализованные тонико-клонические

Тонические

Клонические

Миоклонические

Атонические

Младенческие спазмы

**Неклассифицируемые приступы**

Разработана также классификация эпилептических синдромов, в основе которой лежит ряд принципов: возраст пациента в дебюте приступов, оценка его умственного развития и данные неврологического обследования, описание типов приступов и данные ЭЭГ (включая основную активность фо-

новой записи). В настоящее время примерно 50 % эпилептических приступов у детей на основании этих принципов классифицировано в специфические эпилептические синдромы. Классификация эпилептических синдромов имеет явные преимущества перед приведенной выше классификацией эпилептических приступов, так как назначение антиэпилептических препаратов в соответствии с эпилептическим синдромом способствует повышению эффективности терапии; кроме того, эта классификация помогает выявить потенциальных кандидатов для хирургического лечения эпилепсии и предоставляет пациентам и членам их семей надежные и точные прогностические данные. Примером эпилептических синдромов служат младенческие спазмы (синдром Веста), доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества, синдром Леннокса–Гастро, фебрильные судороги, синдром Ландау–Клеффнера, доброкачественная эпилепсия детского возраста с центрально-височными пиками (роландическая эпилепсия), энцефалит Расмуссена, ювенильная миоклоническая эпилепсия (синдром Янца) и болезнь Лафоры (прогрессирующая миоклоническая эпилепсия).

### 616.3. ПАРЦИАЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ

Парциальные приступы составляют значительную часть эпилептических приступов в детском возрасте — до 40 % в некоторых исследованиях. Парциальные приступы подразделяют на *простые* и *сложные*; во время простых парциальных приступов сознание сохранено, сложные парциальные приступы сопровождаются нарушением сознания.

**Простые парциальные приступы.** Двигательные проявления — наиболее частый симптом простых парциальных приступов. Двигательные проявления приступов включают асинхронные клонические или тонические судороги с тенденцией к вовлечению мышц лица, шеи и конечностей. *Адверсивные приступы* представляют собой сочетанный поворот головы и глаз и являются особенно распространенным типом простых парциальных приступов. Автоматизмы для простых парциальных приступов нехарактерны, однако некоторые пациенты отмечают ауру (например, дискомфорт в грудной клетке и головная боль), которая может быть единственным проявлением приступа. Дети испытывают трудности при описании ауры и часто выражают свои ощущения как «странное чувство»,

говорят «я почувствовал себя плохо» или «что-то ползает внутри меня». В среднем приступ продолжается в течение 10–20 с. *Отличительной характеристикой простых парциальных приступов служит сохранение сознания и речевой функции во время приступа. Кроме того, приступ не сопровождается постприступными симптомами.* Простые парциальные приступы можно ошибочно принять за тики; однако тики проявляются в виде пожимания плечами, моргания глазами, появлением гримас на лице и вовлекают в первую очередь мышцы лица и плечевого пояса (см. гл. 605). Пациент может подавить тики на короткое время, однако контролировать простые парциальные приступы невозможно. Во время простых парциальных приступов на ЭЭГ могут выявляться уни- или билатеральные спайки или либо паттерн мультифокальных спайков.

**Сложные парциальные приступы.** Сложные парциальные приступы могут дебютировать как простые парциальные в сочетании с аурой или без нее, с последующим нарушением сознания; в других случаях сознание может быть нарушено уже в начале сложного парциального приступа. *Аура*, представляющая собой неопределенные неприятные ощущения, ощущение дискомфорта в эпигастрии или страх, наблюдается примерно у  $\frac{1}{3}$  детей с простыми и сложными парциальными приступами. *Наличие ауры всегда указывает на парциальный тип приступа.* Парциальные приступы трудно диагностировать у детей грудного и более старшего возраста по клиническим проявлениям, и представления об их частоте могут быть занижены. У младенцев и детей трудно определить нарушение сознания, так как оно может проявляться в виде кратковременного замирания ребенка с пустым остановившимся взглядом, внезапного прекращения или прерывания его деятельности; нередко такие эпизоды остаются незамеченными родителями. Кроме того, в большинстве случаев ребенок не способен сообщить взрослым об этих состояниях и описать их. Наконец, периоды измененного сознания могут быть короткими и редкими, и только опытный наблюдатель или результаты ЭЭГ позволяют идентифицировать эти эпизоды.

**Автоматизмы** — распространенный признак сложных парциальных приступов в младенческом и детском возрасте, встречающийся в 50–75 % случаев; чем старше ребенок, тем выше частота автоматизмов. Они возникают после нарушения сознания и могут сохраняться также в постприступной

фазе, однако ребенок не помнит о них. У грудных детей выражены алиментарные автоматизмы: облизывание губ, жевание, глотание и избыточное слюноотделение. Такие двигательные проявления могут встречаться у младенцев и в норме, поэтому их трудно дифференцировать от автоматизмов при сложных парциальных приступах. Длительные или повторные автоматизмы в сочетании с фиксированным «отсутствующим» взглядом или с отсутствием реакции на окружающих и потерей контакта практически всегда указывают на сложные парциальные приступы у детей раннего возраста. У детей более старшего возраста бывают непроизвольные, нескоординированные, беспорядочные жестовые автоматизмы (ребенок тербит, перебирает одежду или белье, потирает, поглаживает предметы), автоматизмы в виде ненаправленной ходьбы или бега; движения могут повторяться и часто производят устрашающее впечатление.

Распространение эпилептиформного разряда во время сложных парциальных приступов может приводить к их вторичной генерализации в тонико-клонические приступы. При распространении эпилептиформной активности на противоположное полушарие возникает поворот головы в противоположную сторону, могут появляться дистонические установки, а также тонические или клонические судороги в конечностях и лице, включая моргание глазами. Средняя продолжительность сложного парциального приступа составляет 1–2 мин и значительно превышает продолжительность простого парциального приступа или абсанса.

В межприступном периоде у детей со сложными парциальными приступами на ЭЭГ часто регистрируются острые волны или фокальные спайки в передней височной области и мультифокальные спайки. Примерно у 20 % младенцев и детей со сложными парциальными приступами межприступная рутинная ЭЭГ без патологии. У этих пациентов возможно применение различных методов провокации эпилептиформной активности (спайков и острых волн) на ЭЭГ, включая запись после депривации сна, применение скуловых электродов, длительный ЭЭГ-мониторинг, видео-ЭЭГ-исследование в стационаре после временной отмены антиконвульсантов (рис. 616.1, А). Кроме того, у некоторых детей со сложными парциальными приступами спайки и острые волны на ЭЭГ регистрируются в лобных, теменных или затылочных отведениях. При применении методов нейровизуализации (КТ и, осо-

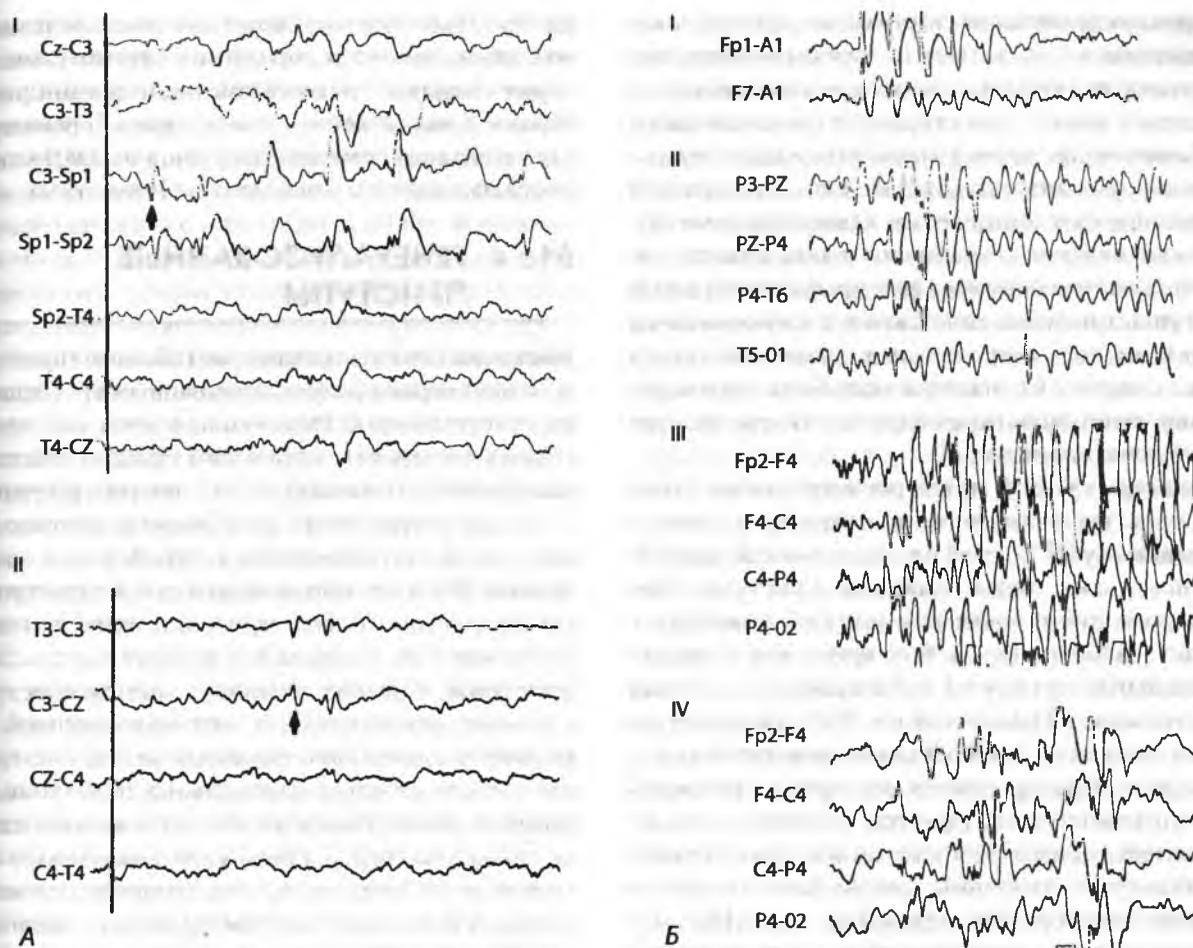


Рис. 616.1. Электроэнцефалограммы:

А — при парциальных приступах: (I) разряды спайков в левой височной области (стрелка) у пациента со сложными парциальными приступами, (II) спайки в левой центрально-теменной области (стрелка), характерные для роландической эпилепсии; Б — изменения на ЭЭГ при генерализованных приступах: (I) комплексы пик-волна с частотой 3/с (3 Гц) в сочетании с нормальной фоновой активностью на ЭЭГ при абсансах, (II) сложная (комплексная) миоклоническая эпилепсия<sup>1</sup> (синдром Леннокса-Гасто) — медленные комплексы пик-волна в межприступном периоде, (III) ювенильная миоклоническая эпилепсия — комплексы пик-волна с частотой 6/с, спровоцированные фото-стимуляцией, (IV) гипсаритмия в сочетании с нерегулярной высокоамплитудной пик-волновой активностью

бенно, МРТ) у детей со сложными парциальными приступами патологические изменения с наибольшей частотой обнаруживаются в височных долях и представляют собой мезиальный темпоральный склероз, гамартому, постэнцефалитный глиоз, субарахноидальную кисту, инфаркт, артериовенозные мальформации и медленно растущую глиому.

**Доброкачественная парциальная эпилепсия с центротемпоральными спайками (роландическая эпилепсия).** Это распространенная форма парциальной эпилепсии в детском возрасте с благоприятным прогнозом. Клинические проявления, данные ЭЭГ (роландические комплексы) и отсутствие патологических изменений при нейро-

визуализации — характерные признаки роландической эпилепсии, позволяющие легко отличить эту форму эпилепсии от сложных парциальных приступов. Роландическая эпилепсия дебютирует в возрасте 2–14 лет, максимум дебюта приходится на 9–10 лет. Заболевание развивается у детей с нормальным интеллектом, без признаков болезни нервной системы в анамнезе и без нарушений неврологического статуса. Часто имеются указания на эпилепсию в семейном анамнезе. Приступы, как правило, парциальные, характеризуются моторны-

<sup>1</sup> Этого понятия (complex myoclonic epilepsy) нет в современной классификации. — Примеч. ред.

ми и соматосенсорными симптомами, обычно локализуясь в области лица. Орофарингеальные симптомы включают тоническое сокращение и парестезии языка, одностороннее онемение щеки (особенно вдоль десны), пациенты издают своеобразные горловые звуки, наблюдаются дисфагия и избыточное слюноотделение. Односторонние тонико-клонические сокращения мышц нижней части лица часто сопровождают орофарингеальные приступы и нередко сочетаются с клоническими судорогами или парестезиями в конечностях на той же стороне. Сознание может быть сохранено или нарушено; возможна вторичная генерализация парциального приступа.

Примерно у 20 % детей регистрируется всего один приступ; у большинства пациентов приступы редкие, и у 25 % детей с роландической эпилепсией возникают частые серийные приступы. При роландической эпилепсии приступы происходят во сне у 75 % пациентов, в то время как сложные парциальные приступы наблюдаются в период бодрствования. Изменения на ЭЭГ при роландической эпилепсии имеют важное диагностическое значение и характеризуются повторными роландическими комплексами (фокусы спайков), локализованными в центрально-височной или роландической области в сочетании с нормальной основной активностью фоновой записи (см. рис. 616.1, А). Прием антиконвульсантов необходим пациентам с частыми приступами, однако антиэпилептические препараты не следует назначать автоматически после первого приступа. Препаратом выбора служит карбамазепин; прием карбамазепина продолжается не менее 2 лет или до 14–16-летнего возраста, так как в этом возрасте наблюдается спонтанная ремиссия роландической эпилепсии.

**Энцефалит Расмуссена.** Этот подострый энцефалит служит одной из причин *epilepsia partialis continua*. Предшествовать дебюту фокальных приступов может неспецифическое лихорадочное заболевание; приступы могут возникать часто или быть постоянными. Заболевание дебютирует, как правило, до 10-летнего возраста. Возможно развитие гемиплегии, гемипарезиса и афазии. На ЭЭГ регистрируется диффузная пароксизмальная активность в сочетании с замедлением основной активности фоновой записи. Энцефалит Расмуссена — прогрессирующее, потенциально фатальное заболевание, однако более характерно спонтанное выздоровление с грубым неврологическим дефи-

цитом. Патогенетической основой заболевания, возможно, является образование аутоантител, которые связываются с глутаматергическими рецепторами и вызывают их стимуляцию. В некоторых исследованиях отмечено присутствие ЦМВ в ткани мозга пациентов с энцефалитом Расмуссена.

#### 616.4. ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ПРИСТУПЫ

**Абсансы.** Простые (типичные) абсансы (приступы *petit mal*) характеризуются внезапным прекращением двигательной активности или речи, «отсутствующим» взглядом и морганием глазами. Абсансы, как правило, не возникают до 5 лет, распространенность приступов этого типа выше у девочек, они никогда не ассоциируются с аурой, редко длятся дольше 30 с и не сопровождаются постприступными нарушениями. Эти признаки помогают дифференцировать абсансы от сложных парциальных приступов. У детей с абсансами частота приступов в течение дня может быть настолько высокой, что количество приступов трудно сосчитать, в то время как частота сложных парциальных приступов, как правило, ниже. Во время абсансов не наблюдается снижения тонуса мышц туловища, однако возможен легкий наклон головы (падение головы на грудь). Сразу после окончания абсанса пациенты возобновляют деятельность, прерванную на момент приступа, без каких-либо признаков постприступного нарушения сознания. Простые абсансы часто сопровождаются автоматизмами. Провоцирующим фактором для абсансов служит гипервентиляция в течение 3–4 мин. На ЭЭГ типичный паттерн в виде генерализованных комплексов пик–волна с частотой 3 Гц (см. рис. 616.1, Б). Сложные (атипичные) абсансы могут сочетаться с двигательным компонентом, включающим миоклонии в лице, пальцах рук или конечностях, и, иногда, с падением мышечного тонуса. Во время атипичных абсансов на ЭЭГ регистрируются атипичные комплексы пик–волна с частотой 2–2,5 Гц.

**Генерализованные тонико-клонические приступы.** Этот тип приступов встречается очень часто и может представлять собой трансформацию парциальных приступов (вторичная генерализация) или возникать *de novo*. Начало приступа с ауры указывает на его парциальный характер (фокальный разряд эпилептиформной активности). Важно выяснять наличие ауры при опросе пациента, так

как наличие ауры и ее характер могут указывать на локализацию патологического процесса в головном мозге. В начале приступа пациенты внезапно теряют сознание, в некоторых случаях издавая резкий, пронзительный крик. Наблюдаются девиация глаз вверх, тоническое напряжение мышц тела, быстрое развитие цианоза в сочетании с апноэ. Клоническая фаза приступа начинается с ритмических клонических судорог (попеременные сокращения и расслабления мышц) во всех мышечных группах. Клоническая фаза развивается ближе к концу приступа. Продолжительность приступа обычно составляет несколько минут. В конце приступа отмечается судорожный вдох. Во время приступа у детей возможно прикусывание языка, рвота встречается редко. Во время генерализованного тонико-клонического приступа часто наблюдается нарушение сфинктерного контроля, особенно недержание мочи.

При оказании помощи пациенту во время приступа необходимо ослабить давление одежды и ювелирных украшений в области шеи, положить больного на бок, осторожно отклонить голову и нижнюю челюсть пациента назад (в положение переразгибания) для улучшения проходимости дыхательных путей. Не следует пытаться с усилием раскрыть рот пациента руками или с использованием каких-либо предметов, это может послужить причиной выпадения зубов пациента и их попадания в дыхательные пути или привести к тяжелой травме ротоглоточной области. После приступа сознание детей нарушено (вначале отмечается полупрофузное состояние), характерен глубокий сон, продолжающийся от 30 мин до 2 ч. Если неврологическое исследование проводится во время приступа или непосредственно после него, в постприступном периоде, возможно выявление таких симптомов, как туловищная атаксия, сухожильная гиперрефлексия, клонусы, положительный симптом Бабинского. В посприступном периоде часто наблюдается рвота и интенсивная головная боль в лобной области с двух сторон.

Термин «*идиопатический приступ*» означает, что причина приступа не установлена. Известно множество факторов, провоцирующих развитие генерализованных тонико-клонических приступов у детей, среди них — инфекционные заболевания, сопровождающиеся субфебрильной температурой, переутомление или эмоциональный стресс, прием различных лекарственных препаратов, включая

психотропные средства, теофиллин и метилфенидат, особенно в тех случаях, когда на фоне приема антиэпилептических препаратов не достигнут контроль над приступами.

**Детская миоклоническая эпилепсия.** Эта форма эпилепсии характеризуется короткими по продолжительности приступами, представляющими собой кратковременные, часто симметричные мышечные сокращения в сочетании с резким снижением тонуса мышц туловища и внезапным падением вперед, нередко служащим причиной травмы лица и повреждения полости рта. Миоклоническая эпилепсия представляет собой гетерогенную группу заболеваний с различной этиологией и варибельным прогнозом. Тем не менее можно выделить по крайней мере пять различных подгрупп, охватывающих широкий спектр миоклонической эпилепсии в детской популяции.

**Доброкачественный миоклонус младенчества.** Заболевание дебютирует в младенческом возрасте и проявляется в виде серий миоклонических приступов, вовлекающих мышцы шеи, туловища и конечностей. По внешним проявлениям миоклонус можно ошибочно принять за младенческие спазмы, однако на ЭЭГ у пациентов с доброкачественным миоклонусом младенчества нет отклонений от нормы. Прогноз благоприятный, психомоторное развитие детей соответствует возрасту, миоклония прекращается к 2-летнему возрасту. Антиэпилептическая терапия не показана.

**Типичная миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста.** Развитие детей до дебюта приступов соответствует возрастной норме. Течение беременности и родов у матери ребенка без особенностей. Раннее развитие без патологии. Средний возраст ребенка в дебюте приступов — около 2 лет, однако возможен дебют приступов у детей от 6 мес. до 4 лет. Частота миоклонических приступов широко варьирует: у одних пациентов приступы возникают ежедневно, несколько раз в день, у других детей отмечаются межприступные периоды продолжительностью до нескольких недель. У небольшой части пациентов дебюту миоклонической эпилепсии предшествуют фебрильные судороги или генерализованные тонико-клонические афебрильные приступы. Примерно в 50 % случаев у детей с миоклоническими приступами периодически возникают тонико-клонические приступы. На ЭЭГ быстрые комплексы пик-волна с частотой 2,5 Гц или выше в сочетании с нормальной основ-

ной активностью фоновой записи в большинстве случаев. По крайней мере в  $1/3$  случаев имеется эпилепсия в семейном анамнезе, что позволяет предположить наследственную этиологию заболевания. Долговременный прогноз относительно благоприятный. Умственная отсталость отмечается в небольшом проценте случаев, и более чем у 50 % пациентов через несколько лет наступает ремиссия. Однако у значительной части детей наблюдаются речевые нарушения, трудности с обучением, эмоциональные и поведенческие расстройства, что требует длительного катамнестического наблюдения и адаптации детей с привлечением специалистов различных направлений.

**Сложная миоклоническая эпилепсия.** Это гетерогенная группа заболеваний с плохим прогнозом. Дебют парциальных или генерализованных тонико-клонических приступов наблюдается на первом году жизни и в типичных случаях предшествует дебюту миоклонической эпилепсии. Генерализованные судороги часто возникают на фоне инфекционного заболевания с поражением верхних дыхательных путей и субфебрильной лихорадкой; часто отмечается эпилептический статус. Примерно в  $1/3$  случаев диагностируется задержка психического развития. В анамнезе детей часто встречается указание на гипоксически-ишемическую энцефалопатию в перинатальном периоде; при определении неврологического статуса характерны признаки поражения пирамидных путей, экстрапирамидные расстройства в сочетании с микроцефалией. Указание на эпилепсию в семейном анамнезе реже встречается в этой группе пациентов по сравнению с детьми с типичной миоклонической эпилепсией.

У некоторых детей выявляется комбинация частых миоклонических и тонических приступов, в этих случаях при обнаружении на ЭЭГ медленных комплексов пик-волна заболевание диагностируется как *синдром Леннокса-Гасто*. Этот синдром характеризуется триадой резистентных к терапии приступов, медленной пик-волновой активностью на ЭЭГ в периоде бодрствования и умственной отсталостью. У пациентов со сложной миоклонической эпилепсией на межприступной ЭЭГ выявляются медленные пик-волновые разряды и резистентность к антиэпилептической терапии (см. рис. 616.1, Б). Приступы отличаются стойким характером, частота умственной отсталости и по-

веденческих нарушений достигает практически 75 % среди всех пациентов. Назначение препаратов вальпроевой кислоты или бензодиазепиновых производных может привести к снижению частоты или уменьшению выраженности приступов. У пациентов с приступами, резистентными к антиэпилептической терапии, следует рассматривать вопрос о назначении кетогенной диеты.

**Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца).** Заболевание обычно дебютирует у детей в возрасте 14–16 лет. Частота юношеской миоклонической эпилепсии составляет примерно 5 % среди всех эпилептических синдромов. Ген картирован на хромосоме 6p21. Пациенты отмечают частые миоклонические приступы при пробуждении, вызывающие затруднения при расчесывании волос и чистке зубов. Поскольку в более поздние утренние часы наблюдается тенденция к прекращению миоклоний, большинство пациентов не обращаются за медицинской помощью на этой стадии заболевания, некоторые из них отрицают факт приступов. Через несколько лет после дебюта заболевания возникают генерализованные тонико-клонические приступы, которые развиваются в ранние утренние часы в сочетании с миоклоническими приступами. На ЭЭГ нерегулярные пик-волновые разряды с частотой 3–6/с, провоцирующим фактором для которых служит фотостимуляция (см. рис. 616.1, Б). В неврологическом статусе патологические изменения отсутствуют. У большинства пациентов высокоэффективны препараты вальпроевой кислоты, прием которых необходимо продолжать на протяжении всей жизни. Отмена терапии вызывает рецидив приступов в большом проценте случаев.

**Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия.** Это гетерогенная группа редких наследственных заболеваний с неблагоприятным прогнозом. Эти состояния включают болезнь Лафоры, миоклоническую эпилепсию с рваными красными волнами (см. п. 621.2), сиалидоз тип I (см. п. 622.4), цероидлипофузциноз (см. п. 622.2), юношескую невропатическую форму болезни Гоше и ювенильную нейроаксональную дистрофию.

**Болезнь Лафоры** дебютирует в возрасте 10–18 лет с генерализованных тонико-клонических приступов. Затем появляются миоклонические приступы, которые становятся более выраженными и частыми по мере прогрессирования за-

болевания. Умственная отсталость служит характерным симптомом заболевания, диагностируется в течение 1 года после дебюта приступов. Характерны выраженные неврологические нарушения, особенно мозжечковые и экстрапирамидные расстройства. На ЭЭГ полипик-волновые разряды, преимущественно в затылочных отделах, в сочетании с прогрессирующим замедлением и дезорганизацией основной активности фонового ритма. Миоклонические приступы трудно контролируются на фоне терапии, однако комбинация вальпроатов и бензодиазепиновых производных (например, клоназепам) эффективна в лечении генерализованных приступов. Болезнь Лафоры — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования; диагноз может быть установлен после биопсии кожи с целью выявления характерных PAS-положительных включений, которые наиболее выражены в клетках выводных протоков потовых желез. Ген болезни Лафоры локализован на хромосоме 6p24 и кодирует синтез белка тирозинфосфатазы.

**Младенческие спазмы.** Младенческие спазмы обычно дебютируют в возрасте 4–8 мес. и характеризуются короткими симметричными сокращениями шеи, туловища и конечностей. Выделяют три типа младенческих спазмов: флексорные (сгибательные), экстензорные (разгибательные) и смешанные. *Флексорные спазмы* возникают в виде серий (пучков) и представляют собой внезапное сгибание шеи, рук и ног; во время экстензорных спазмов наблюдается разгибание туловища и конечностей. *Экстензорные спазмы* — наименее распространенная форма. *Смешанные* младенческие спазмы — сочетание сгибательных и разгибательных мышечных сокращений, наиболее распространенный тип. Серия младенческих спазмов может продолжаться в течение нескольких минут с коротким перерывом после каждого спазма. Перед серией спазмов или после нее ребенок может плакать (кричать); иногда плач связан со спутанностью сознания в сочетании с болью (коликой) в животе. Младенческие спазмы возникают во сне или в период бодрствования, однако имеется тенденция к развитию приступа в период сонливости или сразу после пробуждения. Изменения на ЭЭГ, наиболее часто встречающиеся у детей с младенческими спазмами, названы *гипсаритмией* — хаотическая, высокоамплитудная, билатерально асинхронная медленноволновая актив-

ность (см. рис. 616.1, Б); на ЭЭГ возможен паттерн модифицированной гипсаритмии.

Младенческие спазмы делятся на две группы: *криптогенные* и *симптоматические*. При криптогенных спазмах психомоторное развитие ребенка до дебюта приступов соответствует норме; беременность и роды у матери без патологии. Неврологическое исследование и методы нейровизуализации (КТ, МРТ) не выявляют патологии; факторы риска, ассоциированные с развитием заболевания, отсутствуют. Примерно в 10–20 % случаев младенческие спазмы классифицируются как криптогенные, в остальных — как симптоматические. Симптоматические младенческие спазмы непосредственно связаны с действием неблагоприятных факторов в пре-, пери- и постнатальном периодах. Пре- и перинатальные факторы включают гипоксически-ишемическую энцефалопатию с формированием перивентрикулярной лейкомаляции, внутриутробные инфекции, врожденные метаболические заболевания, нейрокутаные синдромы, такие как туберозный склероз, пороки развития коры, включая лиссэнцефалию и шизэнцефалию, и недоношенность. Патологические состояния в постнатальном периоде включают нейроинфекции, травмы головы (особенно субдуральная гематома и интравентрикулярное кровоизлияние) и гипоксически-ишемическую энцефалопатию. Тот факт, что младенческие спазмы часто сочетаются по времени развития с вакцинацией в возрасте около 6 мес., объясняется случайным сочетанием, а не причинно-следственной связью между этими событиями.

Прогноз при криптогенных младенческих спазмах благоприятный, риск развития умственной отсталости при симптоматических спазмах составляет 80–90 %. Для прогноза развития неврологического дефицита важную роль играет заболевание, лежащее в основе младенческих спазмов. Предложено несколько теорий патогенеза младенческих спазмов, включая дисфункцию моноаминергических нейротрансмиттерных систем ствола, нарушение нейрональной структуры ствола мозга и аномалию иммунных систем. Одна из гипотез предполагает важную роль КРГ — медиатора, метаболизм которого происходит в нижних оливах. КРГ активирует высвобождение АКТГ гипофизом. АКТГ и глюкокортикоидные гормоны подавляют метаболизм и секрецию КРГ по механизму обратной связи. Предполагается, что воздействие

специфических стрессовых факторов или травма во время критического периода развития нервной системы приводит к гиперпродукции КРГ, что вызывает гипервозбудимость нейронов и способствует развитию судорог. Количество рецепторов к КРГ достигает максимума в младенческом возрасте и спонтанно уменьшается по мере роста ребенка. Возможно, этим обусловлен тот факт, что младенческие спазмы в конечном итоге прекращаются, даже без терапии. Прием экзогенного АКТГ и глюкокортикоидных гормонов подавляет синтез КРГ, что, вероятно, объясняет эффективность этих препаратов в лечении младенческих спазмов. Терапия младенческих спазмов обсуждается в разд. «Лечение эпилепсии».

**Синдром Ландау–Клеффнера.** Это редкое заболевание неизвестной этиологии. Частота заболевания выше у мальчиков, средний возраст детей в дебюте болезни составляет 5,5 лет. При синдроме Ландау–Клеффнера нередко ошибочно диагностируют аутизм. Оба заболевания связаны с нарушением речи. Синдром Ландау–Клеффнера характеризуется потерей речи у ребенка с нормальным ранним развитием. Примерно у 70 % пациентов бывают эпилептические приступы. Регрессия речевых навыков может быть внезапной или постепенной. Возможно развитие преимущественно сенсорной или моторной афазии; слуховая агнозия может быть выражена настолько, что ребенок не реагирует на обычные повседневные звуки. Слух не нарушен, часто встречаются поведенческие нарушения, включая раздражительность и дефицит внимания. Нейропсихологическое обследование во многих случаях обнаруживает отсутствие нарушений праксиса и зрительно-пространственной ориентации, несмотря на нарушение речевой функции. Возможно возникновение приступов нескольких типов, включая фокальные или генерализованные тонико-клонические, атипичные абсансы, сложные парциальные и (в некоторых случаях) миоклонические приступы. На ЭЭГ высокоамплитудные пик-волновые разряды, которые чаще регистрируются битемпорально (в височных отведениях с двух сторон), но могут быть мультифокальными или генерализованными. На поздних стадиях заболевания возможна нормальная картина ЭЭГ. Эпилептиформные пик-волновые разряды всегда более выражены во время медленноволнового сна; поэтому при подозрении на синдром Ландау–Клеффнера ребенку необходимо запись ЭЭГ во время сна,

особенно если на ЭЭГ в период бодрствования патологические изменения отсутствуют. Если ЭЭГ сна без патологии, а клинические данные не позволяют исключить синдром Ландау–Клеффнера, необходимо направить ребенка в детский эпилептологический центр для проведения длительного ЭЭГ-мониторинга и (специфических методов) нейровизуализации. КТ и МРТ в типичных случаях без отклонений от нормы; на ПЭТ — односторонние или билатеральные нарушения метаболизма (гипо- или гиперметаболизм). Микроскопическое исследование препаратов, полученных при биопсии, выявляет минимально выраженный глиоз и отсутствие признаков энцефалита.

Препарат выбора — вальпроевая кислота, однако у некоторых детей для достижения контроля над приступами необходима комбинация вальпроевой кислоты и транквилизатора клобазама. При сохранении приступов и афазии необходимо назначение курса кортикостероидной терапии. Одна из рекомендуемых терапевтических схем включает пероральное назначение преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут в течение 1 мес., затем снижение дозы до 1 мг/кг/сут и прием препарата в этой дозе в течение еще 1 мес. При условии клинического улучшения доза преднизолона в дальнейшем снижается до 0,5 мг/кг/сут, в этой дозе пациент принимает преднизолон в течение 6–12 мес. Необходимо проводить логопедические занятия и продолжать лечение в течение нескольких лет, так как процесс восстановления речи требует длительного времени. При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии в некоторых центрах имеется опыт хирургического лечения — метод субпиальных насечек. Пациентам с выраженной гиперактивностью и дефицитом внимания рекомендуется назначение метилфенидата. Метилфенидат может провоцировать приступы, если не достигнут контроль над ними, однако на фоне антиэпилептической терапии учащения приступов при приеме метилфенидата, как правило, не происходит. ВВИГ может служить эффективным методом терапии синдрома Ландау–Клеффнера. У некоторых детей после наступления клинической ремиссии наблюдается рецидив афазии и эпилептических приступов. У большинства взрослых с синдромом Ландау–Клеффнера наблюдаются значительные нарушения речи. Дебют синдрома Ландау–Клеффнера в раннем возрасте (до 2 лет) всегда ассоциируется с плохим прогнозом в отношении восстановления речевой функции.

## 616.5. МЕХАНИЗМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ

Хотя точный механизм эпилептических приступов неизвестен, за развитие приступа отвечает несколько физиологических факторов. Для инициации приступа необходима группа нейронов, способных генерировать сильный разряд и дисфункция ГАМК-ергической ингибиторной системы. Распространение судорожного разряда в значительной мере зависит от возбуждающих глутаматергических сигналов. Существуют доказательства, что возбуждающие нейромедиаторы, к которым относятся аминокислоты глутамат и аспартат, могут играть роль в развитии нейронального возбуждения, воздействуя на специфические клеточные рецепторы. Источником эпилептических приступов могут быть зоны из погибших нейронов, в этих областях мозга возможно формирование новых гипервозбудимых синапсов, которые могут служить основой для развития судорожных приступов. Например, патологические процессы в височной доле (включая медленно растущую глиому, гамартому, глиоз и артериовенозные мальформации) являются источником приступов, после хирургического удаления аномальных участков ткани мозга возможно прекращение приступов. Более того, возможна провокация судорог у животных в эксперименте с помощью феномена *киндлинга* (возбуждения). Эта модель представляет собой повторную субконвульсивную стимуляцию мозга (например, миндалевидного тела — амигдалы), которая в конечном итоге приводит к развитию генерализованных судорог. Киндлинг может лежать в основе развития эпилепсии у людей после черепно-мозговой травмы. Предполагается, что у людей рецидивирующая эпилептиформная активность, исходящая из пораженной височной доли, может провоцировать судорожную активность в контралатеральной неизменной височной доле посредством распространения возбуждения через мозолистое тело.

Эпилептические приступы более распространены в раннем возрасте, в том числе и у экспериментальных животных. Некоторые типы приступов у детей являются возрастными (например, младенческие спазмы); это позволяет предположить, что развивающийся мозг более восприимчив к развитию специфических эпилептических приступов, чем мозг ребенка более старшего возраста или взрослого. Генетические факторы участвуют

в развитии эпилепсии по крайней мере у 20 % пациентов. Анализ групп сцепления между генными локусами позволил выявить хромосомную локализацию генов нескольких семейных форм эпилепсии, включая доброкачественные неонатальные судороги (доброкачественные судороги новорожденных) (20q и 8q), юношескую миоклоническую эпилепсию (6p) и прогрессирующую миоклоническую эпилепсию (21q22.3). Генетический дефект при доброкачественных семейных неонатальных судорогах представлен субмикроскопической делецией на хромосоме 20q13.3. Исследование комплементарной ДНК в области делеции выявило ген, кодирующий вольтажзависимые калиевые каналы нового типа (KCNQ<sub>2</sub>). Черное вещество (*substantia nigra*) играет важную роль в развитии генерализованных приступов. Электрографическая эпилептиформная активность, распространяясь по черному веществу, вызывает повышение обратного захвата 2-дезоксиглюкозы у взрослых животных, однако эти метаболические процессы выражены минимально или отсутствуют, если судороги развиваются у молодого животного. Предполагается, что функциональная незрелость черного вещества может играть роль в повышении восприимчивости незрелого мозга к развитию эпилептических приступов. Кроме того, нейроны ретикулярной (сетчатой) части черного вещества, чувствительные к ГАМК, важны в профилактике приступов. Возможно, черное вещество дает начало путям в нервной системе, модулирующим и регулирующим распространение эпилептиформной активности, но не ответственным за дебют приступов.

**Применение ЭЭГ в диагностике эпилепсии.** Обследование при эпилептических приступах зависит от многих факторов, включая возраст пациента, тип и частоту приступов, наличие или отсутствие неврологических нарушений и конституциональных симптомов. Выявление пароксизмальных разрядов на ЭЭГ во время клинических проявлений приступов подтверждает диагноз эпилепсии, однако приступы редко возникают в ЭЭГ-лаборатории. Нормальная ЭЭГ не позволяет исключить эпилепсию, так как примерно у 40 % пациентов с эпилепсией патологические изменения на межприступной ЭЭГ отсутствуют. К методам провокации, значительно повышающим вероятность выявления эпилептиформной активности, относятся гипервентиляция, закрывание глаз, фотостимуляция и, при показании, депривация сна и применение спе-

циальных электродов (например, скуловых). Вероятность выявления эпилептиформных разрядов на ЭЭГ выше у младенцев и детей, чем у подростков и взрослых. У пациентов, получающих антиэпилептические препараты, не следует отменять терапию или снижать дозу препарата перед ЭЭГ-исследованием, так как это может спровоцировать развитие эпилептического статуса.

*Длительный мониторинг ЭЭГ с одновременной видеозаписью* (видео-ЭЭГ-мониторинг) применяется в сложных диагностических случаях, при стойких, резистентных к терапии эпилептических приступах. Этот метод позволяет зарегистрировать эпилептическую активность во время приступа, что редко удается при записи рутинной ЭЭГ. Метод крайне важен для классификации эпилептических приступов, так как позволяет точно зарегистрировать локализацию и частоту эпилептиформных разрядов, изменение уровня сознания и клинические проявления приступа. Метод видео-ЭЭГ-мониторинга позволяет отличить псевдоэпилептические приступы от истинных эпилептических приступов и уточнить тип приступа (например, дифференцировать сложные парциальные и генерализованные приступы). Определение типа приступа имеет особенно важное значение, если планируется хирургическое лечение эпилепсии.

## 616.6. ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ

В первую очередь необходимо убедиться в том, что пациент страдает эпилепсией, а не другим видом пароксизмальных состояний, внешне напоминающих эпилептические приступы (см. гл. 617). Иногда возникают затруднения в определении причины пароксизмальных состояний у ребенка без признаков патологии нервной системы. Отсутствие патологических изменений при неврологическом осмотре и записи ЭЭГ, как правило, свидетельствует в пользу выжидательной тактики наблюдения, а не назначения антиэпилептической терапии. Истинная причина пароксизмального расстройства в конечном итоге станет понятной. Хотя и не существует единой точки зрения по этому вопросу, большинство исследователей считают, что следует воздержаться от назначения антиэпилептической терапии у ребенка без признаков заболевания нервной системы в анамнезе, после первого афебрильного приступа, при отсутствии указаний на эпилепсию в семейном анамнезе, нормальных данных неврологического

обследования и ЭЭГ и в том случае, если родители ребенка готовы к сотрудничеству и выполнению врачебных назначений (при установлении с родителями доверительных отношений). Примерно в 70 % этих случаев приступы в дальнейшем не повторяются. У 75 % пациентов, у которых было зарегистрировано два или три непровоцируемых приступа, отмечается развитие новых приступов в дальнейшем. Второй эпилептический приступ, особенно если он происходит вскоре после первого, служит показанием к назначению антиконвульсантов. На рис. 616.2 представлен алгоритм действий врача при подозрении на эпилептические приступы у ребенка.

Следующий этап включает выбор антиконвульсанта, который зависит от типа эпилептических приступов, определяемого на основании анамнеза и данных ЭЭГ. Цель лечения в каждом случае заключается в том, чтобы с помощью одного антиэпилептического препарата добиться контроля над приступами при минимально выраженных побочных эффектах терапии. Дозу препарата медленно повышают до тех пор, пока не будет достигнут контроль над приступами или не появятся нежелательные побочные эффекты. На этой стадии необходимы мониторинг концентрации антиэпилептического препарата в плазме и (при необходимости) коррекция дозы препарата в соответствии с его концентрацией. В табл. 616.1 суммированы антиэпилептические препараты, наиболее часто применяемые в лечении эпилепсии у детей, рекомендуемая суточная доза, терапевтический уровень препаратов в плазме и наиболее распространенные побочные эффекты. Примерная нагрузочная доза указана для препаратов, применяемых в лечении эпилептического статуса. Врач должен обладать информацией о фармакокинетике антиконвульсантов и их токсическом действии и регулярно контролировать как частоту приступов у ребенка, так и выраженность побочных эффектов. Рутинный мониторинг антиконвульсантов в сыворотке крови не рекомендуется, так как на практике его эффективность (по критерию соотношения стоимость/эффективность) низка. Разработаны показания для определения концентрации антиэпилептического препарата в плазме: 1) в начале антиэпилептической терапии для подтверждения терапевтических пределов концентрации препарата в плазме; 2) при подозрении на низкую комплаентность пациентов и их родителей; 3) во время эпилептического ста-

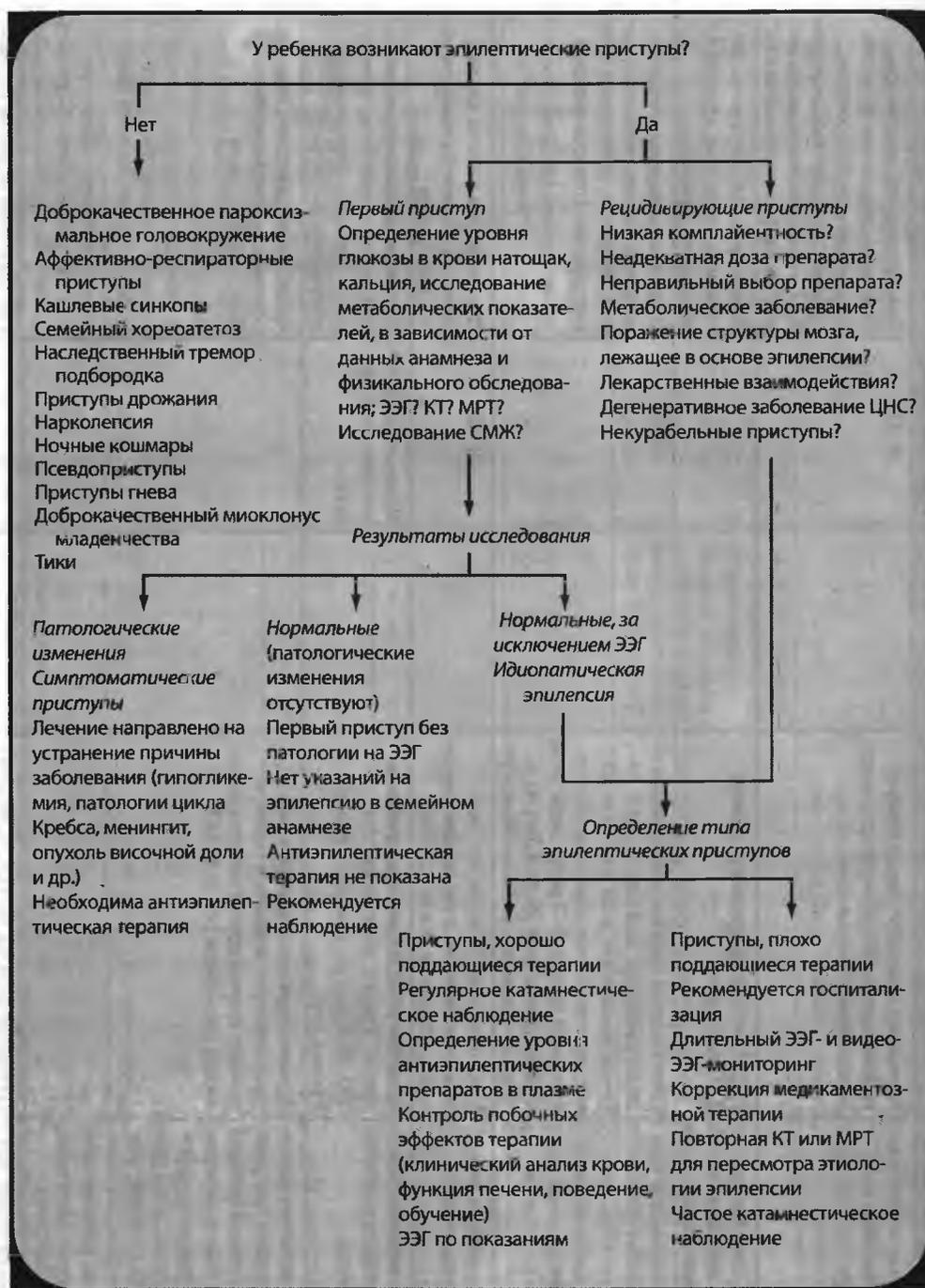


Рис. 616.2. Диагностический алгоритм у ребенка с предполагаемыми эпилептическими приступами

туса; 4) в период активного роста ребенка; 5) при политерапии, особенно вальпроевой кислотой, фенобарбиталом и ламотриджином (ламиктилом) в связи с лекарственным взаимодействием препаратов; 6) при неконтролируемых приступах или при изменении типа приступов; 7) при симптомах

токсического действия препарата (например, токсичность, связанная с действием метаболита карбамазепина, карбамазепин-10,11-эпоксида); 8) при болезнях печени и почек; 9) у детей с когнитивными нарушениями и соматическими заболеваниями (особенно при приеме фенитоина), у которых

**Препараты, наиболее часто применяемые для лечения эпилепсии**

Препарат	Тип приступа	Доза при приеме внутрь	Нагрузочная доза (при внутривенном введении)	Терапевтическая концентрация препарата в плазме (мкг/мл)	Побочные эффекты и токсичность
Карбамазепин (тегретол)	Генерализованные тонико-клонические, парциальные	Начальная доза: 10 мг/кг в сутки; повышать дозу до 20–30 мг/кг/сут, кратность приема 3 раза в день	—	8–12	Головокружение, сонливость, диплопия, нарушение функции печени, анемия, нейтропения, синдром неадекватной секреции АДГ, геморрагические осложнения (редко), гепатотоксичность
Клобазам* (Фризиум)	Применяется в качестве дополнительного препарата при резистентных приступах	0,25–1 мг/кг/сут, кратность приема 2–3 раза в день	—	—	Головокружение, усталость, повышение массы тела, атаксия и нарушение поведения
Клоназепам (ривотрил)	Абсансы, миоклонические приступы, младенческие спазмы, парциальные приступы, синдром Леннокса–Гасто, акинетические приступы	Дети с массой тела масса тела менее 30 кг: начальная доза 0,05 мг/кг в сутки; повышение дозы по 0,05 мг/кг/нед., максимальная доза 0,2 мг/кг/сут, кратность приема 2–3 раза в день; дети с массой тела более 30 кг: 1,5 мг/кг в сутки (в 3 приема), не более 20 мг/сут	—	> 0,013	Сонливость, раздражительность, возбуждение, нарушения поведения, депрессия, избыточное слюноотделение (гиперсаливация)
Этосуксимид (заронтин)	Абсансы, может вызвать учащение тонико-клонических приступов	Начальная доза 20 мг/кг/сут, возможно повышение дозы до максимальной — 40 мг/кг/сут или 1,5 г/сут	—	40–100	Дискомфорт в животе, кожная сыпь, нарушение функции печени, лейкопения
Габалентин (нейронтин)	Применяется в качестве дополнительного препарата при резистентных приступах	Дети: 20–50 мг/кг в сутки, кратность приема 3 раза в день; подростки: 900–3600 мг/сут; кратность приема 3 раза в день	—	Проведение мониторинга не требуется	Сонливость, головокружение, атаксия, головная боль, тремор, рвота. Нистагм, утомляемость, повышение массы тела
Ламотриджин (ламиктал)	Применяется в качестве дополнительного препарата при резистентных приступах. Препарат имеет широкий спектр антиэпилептической активности, эффективен при различных типах приступов, включая сложные парциальные приступы, абсансы, миоклонические, клонические, тонико-клонические приступы, синдром Леннокса–Гасто	Доза подбирается индивидуально в зависимости от возраста и одновременного приема других антиэпилептических препаратов (см. п. 616.6)	—	—	Сыпь, головокружение, атаксия, сонливость, диплопия, головная боль, тошнота, рвота
Нитразепам* (могадон)	Абсансы, миоклонические приступы, младенческие спазмы	Начальная доза 0,2 мг/кг/сут, медленное повышение дозы до 1 мг/кг/сут, кратность приема 3 раза в день	—	—	См. Побочные эффекты клоназепама, галлюцинации
Паральдегид	Применяется при эпилептическом статусе, генерализованных приступах	5% раствор (при добавлении 1,75 мл паральдегида в дистиллированную воду, доводят объем раствора до 35 мл)	150–200 мг/сут, поддерживающая доза 20 мг/кг/ч	10–40	

Препарат	Тип приступа	Доза при приеме внутрь	Нагрузочная доза (при внутривенном введении)	Терапевтическая концентрация препарата в плазме (мкг/мл)	Побочные эффекты и токсичность
Фенобарбитал	Генерализованные тонико-клонические, парциальные приступы, эпилептический статус	3–5 мг/кг в сутки; (2 раза в день)	20 мг/кг, 20–30 мг/кг — у новорожденных	15–40	Гиперактивность, раздражительность, дефицит внимания, приступы гнева, изменение паттерна сна, синдром Стивенса–Джонсона, когнитивные нарушения
Фенитоин (дилантин)	Генерализованные тонико-клонические, парциальные приступы, эпилептический статус	3–9 мг/кг/сут (2 раза в день)	20 мг/кг	10–20	Гирсутизм, гиперплазия десен, атаксия, кожная сыпь, синдром Стивенса–Джонсона, нистагм, рвота, сонливость, огрубение черт лица, патологические изменения крови
Примидон (мизолин)	Генерализованные тонико-клонические, парциальные приступы	Дети моложе 8 лет: 10–25 мг/кг/сут (3–4 раза в день); старше 8 лет: средняя терапевтическая доза 750–1500 мг/сут (3–4 раза в день)	—	5–12	Агрессивное поведение, личностные изменения, см. также Побочные эффекты фенобарбитала
Топирамат (топимакс)	Применяется в качестве дополнительного препарата при резистентных приступах. Резистентные к терапии сложные парциальные приступы	1–9 мг/кг в сутки, кратность приема 2 раза в день	—	—	Повышенная утомляемость, когнитивные нарушения
Тиагабин (габитрил)	Применяется в качестве дополнительного препарата при сложных парциальных приступах	Средняя доза — по 6 мг 3 раза в день	—	—	Астения, головокружение, дефицит внимания, нервозность, тремор
Вальпроевая кислота (депакин, эпилвал)	Генерализованные тонико-клонические приступы, абсансы, миоклонические, парциальные, акINETические приступы	Начальная доза 10 мг/кг в сутки, повышать по 5–10 мг/кг/нед.; терапевтическая доза 30–60 мг/кг/сут (делится на 3–4 приема)	В настоящее время существует форма для внутривенного введения, исследуются возможности ее применения в детском возрасте	50–100	Тошнота, рвота, анорексия, аменорея, седативный эффект, тремор, повышение массы тела, алопеция, гепатотоксичность
Вигабатрин* (сабрил)	Младенческие спазмы. Дополнительная терапия плохо контролируемых приступов	Начальная доза 30 мг/кг/сут, кратность приема 1–2 раза в день; поддерживающая доза 30–100 мг/кг/сут, кратность приема 1–2 раза в день	—	—	Гиперактивность, тревога, возбуждение, сонливость, повышение массы тела. Примечание: имеются сообщения о сужении полей зрения, атрофии зрительного нерва, оптическом неврите

\* Не зарегистрирован в США.

трудно оценить токсическое действие препарата. Тщательный анализ клинических данных более надежен для успешного достижения контроля над приступами, чем чрезмерная ориентация на данные терапевтического лекарственного мониторинга.

Существуют противоречивые мнения о рекомендуемых сроках анализа крови пациента (общий анализ, биохимический анализ для оценки функции печени) при проведении антиэпилептической терапии. Поскольку наиболее серьезные побочные реакции на антиконвульсанты развиваются в первые 2–3 мес. терапии, рекомендуются ежемесячные анализы крови в первые 3 мес. лечения. В дальнейшем рутинный анализ крови рекомендуется только по клиническим показаниям.

Назначая антиконвульсанты детям, следует иметь в виду, что возможно продолжение приема этих препаратов в подростковом и репродуктивном возрасте. К сожалению, прием некоторых антиконвульсантов (включая фенитон, вальпроевую кислоту, карбамазепин и примидон) во время беременности ассоциируется с повышением частоты специфических пороков развития плода, включая пороки развития лицевого скелета, конечностей и *spina bifida*. До сих пор ведутся споры о том, является ли тератогенный эффект следствием эпилепсии у матери или результатом антиэпилептической терапии. Тем не менее врач должен предупредить членов семьи пациента о возможных эффектах терапии и избегать назначения этих антиконвульсантов беременным женщинам, за исключением тех случаев, когда их прием абсолютно необходим.

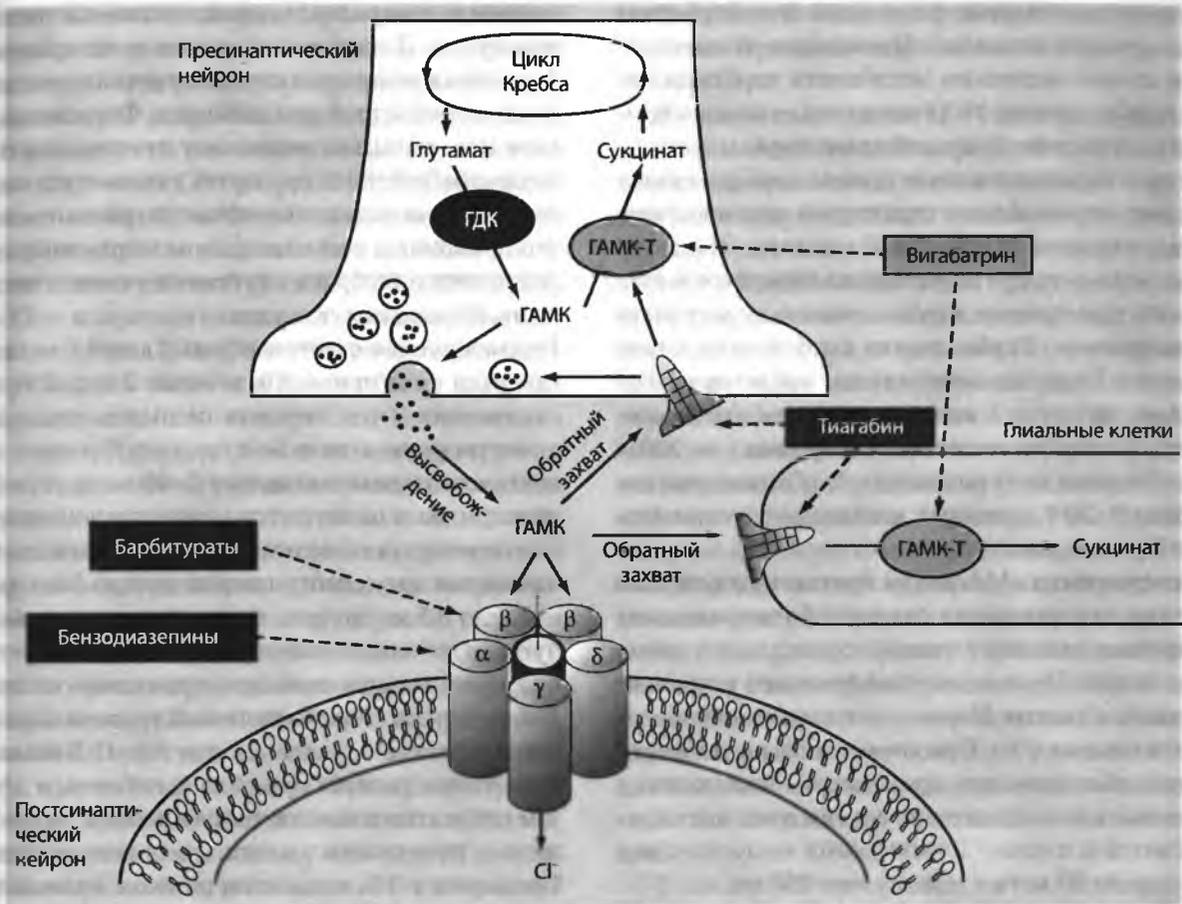
При достижении ремиссии на фоне приема антиконвульсантов, при отсутствии факторов риска рецидива, терапия должна продолжаться еще как минимум 2 года (при отсутствии приступов). Основные факторы риска рецидива эпилептических приступов включают дебют заболевания в возрасте пациента старше 12 лет, нарушения в неврологическом статусе (двигательные нарушения или умственная отсталость), судороги в неонатальном периоде в анамнезе, частые приступы до достижения ремиссии. Если у ребенка с низким риском рецидива приступов зарегистрировано полное отсутствие приступов, по крайней мере в течение 2 лет, риск рецидива составляет примерно 20–25 %, особенно в первые 6 мес. после отмены антиэпилептической терапии. Наилучший прогноз после отмены терапии отмечен у детей с доброкачественной парциальной эпилепсией с центротемпо-

ральными спайками (роландической эпилепсией) и с идиопатической генерализованной эпилепсией. Наибольшая вероятность рецидива после отмены терапии имеется при сложных парциальных приступах и юношеской миоклонической эпилепсии. Если принимается решение об отмене антиэпилептической терапии, препарат должен отменяться постепенно, в течение 3–6 мес., так как резкая отмена может привести к развитию эпилептического статуса.

Предполагаемые области действия, а также дозы и побочные эффекты антиконвульсантов представлены на рис. 616.3 и в табл. 616.1.

**Бензодиазепины.** Антиэпилептическая активность препаратов бензодиазепинового ряда обусловлена их связыванием со специфическими сайтами ГАМК-рецептора, что приводит к повышению частоты раскрытия каналов для ионов  $Cl^-$  и не влияет на продолжительность времени открытия каналов (см. рис. 616.3). Препараты *диазепам* и *лоразепам* в инъекционных формах для внутривенного введения применяются в качестве инициальной терапии при лечении эпилептического статуса. *Диазепам* в виде геля для ректального введения считается эффективным и безопасным препаратом для лечения изолированных эпизодов остро возникших повторных судорог<sup>1</sup> у детей и выпускается как диастатгель в дозе 2,5, 5 и 10 мг. *Клоназепам* применяется в лечении синдрома Леннокса–Гасто, миоклонических, акинетических приступов и абсансов. Период полувыведения клоназепама составляет 18–50 ч. Клоназепам может повышать сывороточную концентрацию фенитоина при совместном приеме и усиливать эффекты препаратов, угнетающих ЦНС. Клоназепам выпускается в таблетированной форме в дозе по 5 и 10 мг в 1 таблетке. *Нитразепам* применяется в лечении миоклонических приступов. Период полувыведения составляет 18–57 ч. Может усиливать эффекты препаратов, угнетающих ЦНС. Нитразепам выпускается в таблетках по 5 и 10 мг. *Клобазам* показан в качестве дополнительного препарата при сложных парциальных приступах. Период полувыведения составляет 10–30 ч. Клобазам может повышать концентрацию в крови карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала и вальпроевой кислоты при совместном приеме. Клобазам выпускается в таблетках, содержащих 10 мг препарата.

<sup>1</sup> Препарат применяется при фебрильных судорогах у детей. — Примеч. ред.



**Рис. 616.3.** Фармакологическое действие антиэпилептических препаратов на ГАМК<sub>A</sub>-рецептор. Барбитураты связываются с  $\beta$ -субъединицей ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, потенцируя действие эндогенных агонистов ГАМК и способствуя удлинению времени открытия каналов для ионов Cl<sup>-</sup>. Бензодиазепины связываются с  $\alpha$ -субъединицей ГАМК<sub>A</sub>, потенцируя действие ГАМК, и повышают частоту раскрытия каналов для ионов Cl<sup>-</sup>. Вигабатрин необратимо связывается с ГАМК-трансаминазой, ингибируя распад тормозного нейромедиатора ГАМК. Тиагабин блокирует обратный захват ГАМК после высвобождения в синаптическую щель как пресинаптическими нейронами, так и глиальными клетками, что способствует накоплению ГАМК в зоне действия в течение более длительного периода (Leach J. P., Brodie M. J. Tiagabine. Lancet 1998; 351: 203):

ГДК — глутаматдекарбоксилаза; ГАМК-Т — ГАМК-трансаминаза

**Карбамазепин.** Препарат эффективен в лечении генерализованных тонико-клонических и парциальных приступов. По механизму действия карбамазепин близок к фенитоину: препарат подавляет длительные повторные разряды нейронов, блокируя натриевые каналы и снижая обратный захват кальция (ассоциированный с деполяризацией мембран нейронов). В редких случаях при приеме карбамазепина регистрируется выраженная лейкопения и гепатопатия, чаще в первые 3–4 мес. терапии. Поэтому в течение этого периода необходимо ежемесячно проводить общий анализ крови и исследования активности АЛАТ и АсАТ в

крови, хотя тяжелые реакции идиосинкразии на прием препарата могут развиваться даже при нормальных показателях крови и ферментов печени. В дальнейшем проведение лабораторных анализов определяется характером побочных эффектов препарата. Следует информировать родителей о возможных нежелательных явлениях при приеме препарата и о необходимости незамедлительно сообщать о них лечащему врачу. Эритромицин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим карбамазепин, так как оба препарата конкурируют за метаболизм в печени. Концентрация карбамазепина в плазме снижается при

одновременном приеме фенитоина, фенобарбитала и вальпроевой кислоты<sup>1</sup>. Повышение концентрации в плазме активного метаболита карбамазепина — карбамазепин-10,11-эпоксида — может приводить к токсическому действию карбамазепина, даже при терапевтическом уровне карбамазепина в плазме, что особенно характерно при введении в схему терапии вальпроевой кислоты. Имеются сообщения о том, что одним из нежелательных явлений при приеме карбамазепина может быть гипонатриемия. Карбамазепин выпускается в виде суспензии 20 мг/мл, жевательных таблеток по 100 и 200 мг, таблеток с контролируемым высвобождением активного вещества (CR-формы) по 200 и 400 мг; период полувыведения карбамазепина составляет 9–20 ч, препарат необходимо принимать 2 или 3 раза в день.

**Этосуксимид.** Механизм противосудорожного действия этосуксимида связан с блокированием кальциевых каналов в таламокортикальных кольцевых связях. Этосуксимид эффективен в лечении типичных абсансов. Период полувыведения препарата составляет 60 ч. При совместном применении с фенобарбиталом или примидоном этосуксимид может вызывать снижение уровня этих антиконвульсантов в плазме. Этосуксимид выпускается в виде сиропа 50 мг/мл и капсул по 250 мг.

**Габапентин.** Габапентин применяется в качестве дополнительного препарата для лечения резистентных к терапии сложных парциальных и вторично-генерализованных тонико-клонических приступов. Механизм действия обусловлен связыванием препарата с мембраной нейрона (глутаматными синапсами) и повышением содержания ГАМК в головном мозге. Период полувыведения габапентина — 5–7 ч. Препарат быстро всасывается в ЖКТ, не связывается с белками плазмы и не метаболизируется. Габапентин не вступает в значимые лекарственные взаимодействия, и для него практически не характерны дозозависимые побочные эффекты со стороны ЦНС. Габапентин рекомендуется назначать детям от 12 лет. Препарат выпускается в капсулах по 100, 300 и 400 мг.

**Ламотриджин.** Ламотриджин, производное фенилтриамина, применяется в качестве дополнительного препарата для лечения сложных парци-

альных и генерализованных тонико-клонических приступов. Ламотриджин в виде монотерапии эффективен в некоторых случаях у детей с синдромом Леннокса–Гастро и при абсансах. Фармакологические исследования позволяют предположить, что механизм действия препарата связан с его воздействием на вольтажзависимые натриевые каналы, что приводит к стабилизации мембран нейронов и подавлению выброса глутамата в синаптическую щель. Период полувыведения препарата — 22–37 ч. Рекомендуемая стартовая доза у детей 2 мг/кг/сут (делится на 2 приема) в течение 2 нед. В течение следующих 2 нед. терапии пациенты принимают ламотриджин в дозе 5 мг/кг/сут. Средняя терапевтическая доза составляет 5–15 мг/кг/сут. Если ламотриджин назначается в качестве дополнительного препарата пациентам, получающим вальпроат, начальная доза ламотриджина должна быть уменьшена до 0,5 мг/кг/сут, так как вальпроат ингибирует метаболизм ламотриджина. В этом случае поддерживающая доза ламотриджина составляет 1–5 мг/кг/сут. Терапевтический уровень ламотриджина в плазме — 1–4 мг/л, или 3,9–15,6 мкмоль/л. К наиболее распространенным побочным эффектам относятся тошнота, головная боль, головокружение, нечеткость зрения, диплопия и атаксия. Примерно у 3 % пациентов на фоне приема ламотриджина появляется макулопапулезная кожная сыпь. В некоторых случаях отмечено развитие синдрома Стивенса–Джонсона, ангионевротического отека и токсического эпидермального некролиза; как правило, эти осложнения возникают в первый месяц лечения, особенно при приеме ламотриджина в комбинации с вальпроатом. Поскольку эти медикаментозные осложнения с кожными проявлениями могут привести к летальному исходу, при них антиконвульсанты должны быть немедленно отменены. Ламотриджин выпускается в виде таблеток по 25, 50, 100 и 200 мг.

**Фенобарбитал и примидон.** Эти антиконвульсанты считаются относительно безопасными, они особенно эффективны при генерализованных тонико-клонических приступах. Однако примерно у 25 % детей при приеме этих препаратов развиваются тяжелые поведенческие нарушения. Наибольший риск поведенческих нарушений имеется у детей с неврологическими нарушениями. Более того, существуют доказательства, что фенобарбитал при длительном приеме может приводить к нарушению когнитивных функций у детей. Вальпроевая кисло-

<sup>1</sup> При одновременном приеме карбамазепина и вальпроатов концентрация карбамазепина может повышаться. — *Примеч. ред.*

та влияет на метаболизм фенобарбитала и вызывает повышение его концентрации в плазме и усиление его токсического действия (при приеме его обычных терапевтических доз). Фенобарбитал действует на ГАМК-рецепторы и увеличивает период раскрытия каналов для ионов  $Cl^-$  (см. рис. 616.3). Период полувыведения 48–150 ч. Фенобарбитал выпускается в виде эликсира 4 мг/мл, таблеток по 15, 30, 60 и 100 мг и в инъекционной форме по 30 и 120 мг/мл. Примидон выпускается в виде суспензии 50 мг/мл и в таблетках по 125 и 250 мг. Период полувыведения примидона 10–21 ч. Фенобарбитал назначается 2 раза в день, а примидон следует принимать 3 раза в день. При приеме этих антиконвульсантов нет необходимости в рутинном проведении анализов крови.

**Фенитоин.** Фенитоин подавляет длительные повторные разряды нейронов, блокируя натриевые каналы и снижая обратный захват кальция (ассоциированный с деполяризацией мембран нейронов). Фенитоин применяется при первично- и вторично-генерализованных тонико-клонических приступах, парциальных приступах и эпилептическом статусе. Период полувыведения 7–42 ч. Фенитоин вступает в многочисленные лекарственные взаимодействия и может вызывать повышение или снижение концентрации в плазме других часто назначаемых антиконвульсантов (см. табл. 616.1). Фенитоин выпускается в виде суспензии 6 и 25 мг/мл, жевательных таблеток по 50 мг, капсулах по 100 мг и в ампулах для инъекций по 100 мг/2 мл и 250 мг/5 мл. Фосфенитоин — растворимое в воде производное фенитоина для внутримышечного или внутривенного введения, выпускается в ампулах, содержащих 75 мг/мл (что эквивалентно 50 мг/мл фенитоина).

**Тиагабин.** Противосудорожное действие тиагабина обусловлено блокадой обратного захвата тормозного нейромедиатора ГАМК в нейронах и клетках глии (см. рис. 616.3). Тиагабин эффективен в качестве дополнительного препарата в лечении сложных парциальных приступов. Выпускается в таблетках по 4, 12, 16 и 20 мг.

**Топирамат.** Противосудорожное действие топирамата обусловлено блокадой вольтажзависимых натриевых каналов. Препарат применяется в качестве дополнительного средства при медикаментозно резистентных сложных парциальных приступах в сочетании с вторичной генерализацией или без нее. Период полувыведения топирамата составляет 21 час. Фенитоин, карбамазепин и вальпроевая

кислота могут снижать концентрацию топирамата в плазме. Препарат выпускается в таблетках по 25, 100 и 200 мг.

**Вальпроевая кислота** — антиконвульсант с широким спектром действия. Препарат блокирует вольтажзависимые натриевые каналы и повышает опосредованную кальцием калиевую проводимость. Период полувыведения 6–16 ч. Препарат применяется в лечении многих типов приступов, включая генерализованные тонико-клонические, абсансы, атипичные абсансы и миоклонические приступы. Препарат редко индуцирует поведенческие изменения, однако может вызвать легкие желудочно-кишечные расстройства, алопецию, тремор и повышение аппетита. К редким, но тяжелым побочным эффектам вальпроатов относятся Рейе-подобный синдром и необратимая гепатотоксичность. У небольшой части детей при приеме вальпроатов развивается прогрессирующая летаргия и кома в сочетании с гипераммониемией (повышением уровня аммония) и снижением уровня карнитина в крови. Вальпроевая кислота может нарушать метаболизм карнитина, что служит причиной изменения сознания пациентов. Отмена вальпроевой кислоты приводит к купированию симптомов через несколько дней.

У небольшой группы пациентов, особенно у детей до 2 лет, со специфическими неврологическими синдромами, получающих политерапию, имеется значительный риск (1:800) потенциально фатального поражения печени, представляющего реакцию идиосинкразии в виде боли в животе, анорексии, снижения массы тела. Эти нарушения могут возникать в течение нескольких недель или месяцев приема вальпроатов. Исследование функции печени у этих пациентов может не выявлять отклонений от нормы на первых стадиях заболевания, поэтому выраженные и стойкие симптомы желудочно-кишечных расстройств в первые месяцы терапии вальпроатами должны настораживать в отношении нарушения функции печени. Если снижение дозы вальпроата не приводит к быстрой редукции симптомов желудочно-кишечных расстройств, врач должен отменить препарат. Для снижения риска фатального поражения печени перед началом приема вальпроатов у детей до 2 лет с эпилептическими приступами неустановленной этиологии рекомендуется обследование для выявления нарушений метаболизма (определение аммония и аминокислот в крови, газы крови, соотношение лактат/пироват,

концентрация органических кислот в моче, уровень свободного и общего карнитина в крови). Частота фатального поражения печени, индуцированного вальпроатами, резко снизилась в последние годы в связи с ограничением применения вальпроатов у детей до 2 лет и тенденцией к монотерапии вальпроатами (монотерапия значительно реже приводит к тяжелому поражению печени).

Вальпроевая кислота может вызывать снижение уровня свободного карнитина в сыворотке крови, ингибируя транспорт карнитина через цитоплазматическую оболочку клетки. Некоторые исследования показали, что дефицит карнитина — важная причина гепатотоксичности вальпроатов и заместительная терапия L-карнитином в дозе 50–100 мг/кг/сут может предотвратить потенциально летальное поражение печени. В настоящее время (до тех пор, пока не будут получены новые данные) рекомендуется заместительная терапия L-карнитином у детей из группы высокого риска поражения печени при приеме вальпроатов (см. выше). У детей более старшего возраста, принимающих препараты вальпроевой кислоты, введение L-карнитина показано при появлении симптомов дефицита карнитина (слабость, летаргия, гипотония) или при значительном снижении уровня свободного карнитина в сыворотке крови (при регулярном его измерении). Вальпроевая кислота выпускается в виде сиропа 50 мг/мл, в капсулах по 250 и 500 мг и в таблетках по 125, 250 и 500 мг.

Депакот в капсулах, содержащих микросферы (дивальпроат натрия — стабильное комбинированное соединение вальпроата натрия и вальпроевой кислоты), применяется у детей, которые не способны принимать вальпроат в форме сиропа, таблеток или капсул. Содержимое капсул депакота перемешивается с жидкой пищей, не требующей жевания. В капсулах содержится 125 мг активного вещества.

**Вигабатрин.** Механизм действия вигабатрина включает связывание препарата с рецепторами ГАМК-трансаминазы (фермента, вызывающего деградацию ГАМК), что приводит к повышению уровня ГАМК и активации тормозной нейромедиаторной передачи (см. рис. 616.3). Препарат эффективен в лечении младенческих спазмов, особенно у детей с туберозным склерозом. Вигабатрин также применяется в качестве дополнительного препарата при резистентных к терапии приступах. Период полувыведения составляет 5–8 ч. Вигабатрин может

вызвать снижение уровня фенобарбитала и фенитоина в плазме при совместном приеме. Имеются сообщения о случаях нарушения полей зрения на фоне приема вигабатрина. Препарат выпускается в таблетках по 500 мг и в пакетиках по 500 мг.

**Левирактам.** Механизм действия препарата неизвестен. Левирактам показан в качестве дополнительного препарата при парциальных приступах. Период полувыведения — около 8 ч. Препарат выпускается в таблетках по 250, 500 и 750 мг под торговым названием кеппра.

**Оскарбазепин.** По механизму действия окскарбазепин напоминает карбамазепин. Препарат применяется для дополнительной терапии парциальных приступов у взрослых и детей. Период полувыведения составляет 2 ч, в то время как для его основного метаболита (10-моногидрокси окскарбазепин) он достигает 9 ч. У 30 % пациентов с аллергическими реакциями на карбамазепин аналогичные реакции возникают и на окскарбазепин. Гипонатриемия развивается у 2,5 % пациентов. Окскарбазепин выпускается в виде таблеток по 150, 300 и 600 мг и в виде сиропа 300 мг/5 мл под торговым названием трилептал.

**Зонизамид.** Препарат применяется для дополнительной терапии парциальных приступов и может быть также эффективен при миоклонических эпилептических синдромах, однако его механизм действия остается неизвестным. При приеме одной дозы период полувыведения зонизамида составляет 60 ч и сокращается до 30 ч при совместном приеме с препаратами, метаболизирующимися в печени. При приеме зонизамида возможно образование камней в почках. Препарат выпускается в таблетках по 100 мг под торговым названием зонегран.

**АКТГ.** Это препарат выбора для лечения младенческих спазмов, хотя единые стандарты в отношении подбора дозы и продолжительности терапии не разработаны. Эффективность преднизона сопоставима с эффектом АКТГ. Наиболее распространенная терапевтическая схема включает назначение АКТГ в дозе 20 МЕ/сут внутримышечно в течение 2 нед., в отсутствие терапевтического ответа дозу повышают до 30 и затем до 40 МЕ/сут, в этой дозе препарат вводится внутримышечно в течение 4 нед. Если не достигнут полный контроль над приступами, АКТГ заменяют на преднизолон, который назначается перорально в дозе 2 мг/кг/сут в течение 2 нед. Если приступы продолжают

прием преднизолона продолжается в течение следующих 4 нед. Побочные эффекты АКТГ включают гипергликемию, гипертензию, электролитные нарушения, желудочно-кишечные расстройства, инфекции и транзиторную атрофию вещества мозга, выявляемую при КТ. АКТГ и преднизолон равноценно эффективны в лечении криптогенных и симптоматических приступов, наступление ремиссии можно ожидать примерно у 70 % пациентов. Отдаленный прогноз в отношении неврологических нарушений и когнитивных функций не зависит от того, насколько быстро был достигнут контроль над приступами и насколько полной была ремиссия. Эффект от лечения, как правило, проявляется в течение нескольких первых недель терапии, но у  $1/3$  пациентов, ответивших на терапию, наблюдается рецидив после отмены АКТГ или преднизолона.

**Кетогенная диета.** Это один из возможных методов лечения пациентов с резистентными приступами, особенно у детей со сложной (комплексной) миоклонической эпилепсией<sup>1</sup> в сочетании с тонико-клоническими приступами. Кетогенная диета также считается терапией выбора для младенцев с дефицитом пируватдегидрогеназы и протеинов, участвующих в транспорте глюкозы, является безопасным и эффективным методом лечения для детей до 2 лет. Диета заключается в ограничении содержания углеводов и белка в пище, большинство калорий пищевого рациона обеспечивается за счет жиров. Некоторые дети старше 2–3 лет не переносят кетогенную диету, так как отказываются принимать жирную и невкусную пищу. Соблюдение диеты требует больших временных затрат на точный расчет пищевого рациона, поэтому не всегда семья пациента способна обеспечить условия для соблюдения диеты. У некоторых детей эффективна облегченная кетогенная диета, при которой триглицериды со средней цепью замещаются на продукты с высоким содержанием жира. Хотя механизм действия кетогенной диеты неизвестен, существуют доказательства того, что ее противосудорожный эффект обусловлен повышением уровня  $\beta$ -гидроксибутирата и ацетоацетата в результате кетоза. Применение вальпроевой кислоты противопоказано пациентам, находящимся на кетогенной диете, так как в этом случае повышается риск поражения печени.

**Хирургическое лечение эпилепсии.** Возможность хирургического лечения следует предполагать у детей с приступами, резистентными к антиэпилептической терапии. Кандидатами для хирургического лечения являются преимущественно дети с фокальными приступами. Хотя данные анамнеза и неврологического обследования могут предполагать фокальную эпилептическую активность, основным методом для определения локализации и распространения эпилептогенных разрядов служит ЭЭГ. Во многих случаях необходимы длительная запись ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинг для определения локализации эпилептогенной зоны. Во многих случаях снижение дозы или отмена антиконвульсантов в условиях стационара помогает повысить вероятность регистрации приступной и межприступной эпилептиформной активности. Если при записи ЭЭГ с использованием сфеноидальных электродов не удастся точно локализовать фокус эпилептической активности, необходимую информацию можно получить при введении субдуральных электродов. Применение субдуральных электродов особенно эффективно для выявления эпилептогенного фокуса, располагающегося за пределами височной доли. Кроме ЭЭГ-исследования проводится нейропсихологическое тестирование, тест Вада (интракаротидное введение амобарбитала для определения доминантного полушария), ОФЭКТ или ПЭТ, а также методы нейровизуализации, включая КТ, МРТ и функциональную МРТ. В некоторых центрах выполняется МЭГ, определяющая эпилептическую активность более точно, чем другие методики. Результаты хирургического лечения у детей с четко установленным очагом эпилептиформной активности на ЭЭГ, соответствующим выявленному структурному поражению на КТ или МРТ в той же зоне, весьма благоприятны и сравнимы с результатами лечения у взрослых со сходной патологией.

**Стимуляция блуждающего нерва.** Эксперименты на животных показали, что электрическая стимуляция левого блуждающего нерва позволяет прервать или предотвратить развитие приступов. В двойном слепом исследовании с участием 60 детей (из которых 16 детей были до 12 лет) стимуляция левого блуждающего нерва с помощью специального имплантированного прибора привела к уменьшению частоты приступов на 31–42 % в течение 18 мес. Эти результаты позволяют предположить, что стимуляция блуждающего нерва

<sup>1</sup> Имеется в виду синдром Леннокса–Гасто. — *Примеч. ред.*

может служить безопасным дополнительным методом лечения пациентов, резистентных к другим видам терапии.

**Консультирование родителей.** В большинстве случаев родителей первоначально пугает диагноз эпилепсии, им требуются психологическая поддержка и предоставление точной информации об этом заболевании. Врач должен быть готов ответить на вопросы родителей, в том числе о возможности продолжительности заболевания, побочных эффектах медикаментозной терапии и последствиях эпилептических приступов, этиологии заболевания, его социальных последствиях и влиянии на обучение ребенка, а также о том, есть ли вина родителей в развитии эпилепсии у их ребенка. Родители обычно хотят знать, какие ограничения необходимы для ребенка и нужно ли информировать о болезни учителей. Другие интересуются вкладом наследственных факторов в развитие заболевания, включая риск эпилепсии у будущих детей. Родителям необходимо рекомендовать по возможности относиться к ребенку как к здоровому. Для большинства детей с эпилепсией ограничение физической активности не требуется, за исключением необходимости купания и плавания только в присутствии взрослого, информированного о болезни ребенка. Необходимо объяснить родителям механизм эпилептических приступов, представления об эпилепсии как о заболевании, цель терапии и предоставить информацию о возможных побочных эффектах антиэпилептических препаратов. Родители, понимающие основы действия антиконвульсантов, цель их применения и потребность в соблюдении определенного режима приема препаратов, как правило, отличаются высокой комплаентностью (четко выполняют назначения врача). В беседе с родителями необходимо рассказать о мерах первой помощи при развитии приступа. К счастью, большинство родителей и детей быстро адаптируются к заболеванию ребенка и к регулярной терапии. В большинстве случаев эпилептические приступы у детей хорошо поддаются контролю при антиэпилептической терапии, интеллект детей соответствует норме, и можно ожидать, что дети смогут вести нормальный образ жизни. Эти дети требуют тщательного контроля в процессе обучения, так как проблема с обучением более распространена среди детей с эпилепсией, чем в общей популяции. Сотрудничество и взаимопонимание между родителями, врачом, учителем

и ребенком способствуют улучшению прогноза у пациентов с эпилепсией.

## Литература

- Baram T. Z., Mitchell W. G., Tournay A. et al.* High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: A prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97: 375.
- Baumann R. J., Duffner P. K.* Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 11.
- Berg A. T., Testa F. M., Levy S. R. et al.* Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: A community-based study. *Pediatrics* 2000; 196: 527.
- Berkovic S. F., Andermann F., Carpenter S. et al.* Progressive myoclonus epilepsies: Specific causes and diagnosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 296.
- Camfield P. R., Camfield C. S., Dooley J. M. et al.* Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1985; 35: 1657.
- Duchowny M., Harvey A. S.* Pediatric epilepsy syndromes: An update and critical review. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl. 1): S26.
- Hirtz D., Ashwal M. D., Berg A., Bettis D. et al.* Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children. *Neurology* 2000; 55: 616.
- Kriel R. L., Cloyd J. C., Pellock J. M. et al.* Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 282.
- Minassian B. A.* Lafora's disease: Towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 21-9.
- Minassian B. A., Lee J. R., Henbrick J. A. et al.* Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphate cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet* 1998; 20: 171.
- Murphy J. V. et al.* Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *J Pediatr* 1994; 134: 563.
- Nordli D. R., Kuroda M. M., Carroll J. et al.* Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001; 198: 129.
- Robinson R., Gardiner M.* Genetics of childhood epilepsy. *Arch Dis Child* 2000; 82: 121.
- Shinnar S., Berg A. T., Moshe S. L. et al.* The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: An extended followup. *Pediatrics* 1996; 98: 216.
- Shinnar S., Pellock J. M.* Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: S54-17.
- Singh N. A., Charlier C., Stauffer D. et al.* A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998; 18: 25.
- Vining E. P., Freeman J. M., Pillas D. J. et al.* Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after

hemispherectomy — The Johns Hopkins experience: 1968 to 1996. *Pediatrics* 1997; 100: 163.

Wallace S.J. First tonic-clonic seizures in childhood. *Lancet* 1997; 349: 1009.

Wiebe S., Blume W. T., Girvin J. P. et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2110; 345: 311.

Wong M., Schlaggar B. L., Landt M. Postictal cerebrospinal fluid abnormalities in children. *J Pediatr* 2001; 138: 373.

## 616.7. НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

(См. т. 1, гл. 37–40.)

Риск развития эпилептических приступов у новорожденных особенно высок, так как вероятность метаболических заболеваний, токсических поражений, нарушений структуры мозга и инфекций наиболее высока в периоде новорожденности по сравнению с другими возрастными периодами. Неонатальные судороги непохожи на эпилептические приступы у детей более старшего возраста и взрослых, так как генерализованные тонико-клонические приступы не развиваются на первом месяце жизни. Мозг новорожденных отличается незавершенностью ветвления аксонов и дендритов и процесса миелинизации, вследствие чего затруднено распространение эпилептиформных разрядов, приводящее к генерализованным приступам. Выделяют по крайней мере пять типов эпилептических приступов, характерных для периода новорожденности.

**Клинические проявления и классификация.**

**Фокальные приступы** представляют собой ритмичные сокращения мышечных групп, особенно мышц конечностей и лица. Эти приступы часто ассоциируются с локальным структурным поражением мозга, а также с инфекциями и субарахноидальным кровоизлиянием. **Мультифокальные клонические приступы** напоминают фокальные клонические судороги, однако отличаются вовлечением многих мышечных групп и часто возникают одновременно в нескольких группах мышц. Тонические приступы характеризуются напряжением (ригидностью) конечностей и туловища и ассоциируются с фиксированной девиацией глаз. **Миоклонические приступы** представляют собой короткие фокальные или генерализованные подергивания мышц конечностей или туловища с тенденцией к вовлечению дистальных мышечных групп. **Атипичные («стертые»)** неонатальные судороги<sup>1</sup> включают

жевательные движения, избыточное слюноотделение, изменение ритма дыхания (в том числе апноэ), моргание, нистагм, педалирующие движения (напоминающие езду на велосипеде) и изменения цвета кожных покровов.

Диагностика неонатальных судорог по клинической картине может быть затруднена, и в некоторых случаях двигательная активность новорожденных расценивается как проявления приступа, но ЭЭГ диагноз не подтверждает. Тем не менее выделено несколько клинических признаков, позволяющих отличить судороги от нормальной (неэпилептической) двигательной активности новорожденных. Вегетативные нарушения, такие как тахикардия и повышение АД, часто ассоциируются с эпилептическими приступами, но нехарактерны для неэпилептических двигательных реакций новорожденных. Неэпилептическую двигательную активность новорожденных можно подавить, осторожно пытаясь ограничить движения ребенка, что невозможно при истинных приступах. Неэпилептические феномены активируются при сенсорной стимуляции, не оказывающей влияния на эпилептические приступы. Точное определение типа неонатальных судорог по классификации важно для правильного выбора антиэпилептической терапии. Исследования с применением полиграфической записи ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга вносят большой вклад в изучение особенностей неонатальных судорог и разработку медикаментозной терапии.

**ЭЭГ классификация неонатальных судорог**

**Неонатальные судороги, при которых клинические проявления приступов сопровождаются эпилептиформными изменениями на ЭЭГ.** К этой категории относятся приступы, клинические проявления которых сочетаются с эпилептиформной активностью на ЭЭГ и включают фокальные клонические, фокальные тонические и некоторые миоклонические приступы. Эпилептическая природа этих приступов не вызывает сомнения, и они хорошо отвечают на антиэпилептическую терапию.

**Неонатальные судороги, клинические проявления которых не сочетаются с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ.** У новорожденных возможны клинические проявления неонатальных судорог без соответствующих им эпи-

<sup>1</sup> Другое название — фрагментарные неонатальные судороги. — *Примеч. ред.*

лептиформных изменений на ЭЭГ. Это характерно для всех генерализованных тонических приступов и атипичных судорог новорожденных, в некоторых случаях наблюдается и при миоклонических приступах. У новорожденных отмечается тенденция к угнетению ЦНС или развитию коматозного состояния как следствие гипоксически-ишемической энцефалопатии. Вероятно, приступы этого типа могут представлять собой неэпилептические пароксизмы и не требуют антиэпилептической терапии (или терапия в данном случае может быть неэффективной).

**Электрические эпилептические приступы при отсутствии клинических проявлений.** Электрические эпилептические приступы (паттерн эпилептических приступов на ЭЭГ) в сочетании с выраженными нарушениями фонового ритма могут возникать у младенцев, находящихся в коматозном состоянии, не получающих антиконвульсанты. Кроме того, электрические эпилептические приступы (без клинических проявлений) могут сохраняться у пациентов с фокальными тоническими или клоническими приступами после начала приема антиконвульсантов.

**Этиология и диагностика.** Наиболее распространенная причина неонатальных судорог, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, обсуждалась в т. 1, п. 39.7. Причиной неонатальных судорог может служить множество других заболеваний, включая метаболические заболевания, инфекции, травмы, нарушения структуры мозга, кровоизлияния, эмболию и заболевания матери. Поскольку судороги в периоде новорожденности могут указывать на серьезное, потенциально опасное и потенциально обратимое состояние, необходима организация своевременного и грамотного подхода к обследованию новорожденных с судорогами.

Подробное исследование неврологического статуса новорожденного может раскрыть причину эпилептических приступов. Осмотр глазного дна может выявить признаки хориоретинита, что позволяет предположить внутриутробную инфекцию. В этом случае показано определение титров антител к возбудителям врожденных инфекций (TORCH) у матери и ребенка. *Синдром Экарди*, который диагностируется только у девочек, включает ряд признаков: колобома радужной оболочки, ретинальные лакуны, резистентные эпилептические приступы и отсутствие мозолистого тела. При осмотре кожных покровов можно видеть гипопигментированные

пятна, характерные для туберозного склероза, или типичные покрытые корочками везикулярные высыпания при синдроме недержания пигмента. Оба нейрокутаных синдрома ассоциированы с генерализованными миоклоническими приступами, дебютирующими в раннем возрасте. Необычный запах тела предполагает врожденное нарушение метаболизма.

Необходимы анализы крови для определения концентрации глюкозы, кальция, магния, электролитов и азота мочевины. Если предполагается гипогликемия, показано исследование сыворотки с помощью тест-полоски «Dextrostix», чтобы лечение могло начинаться немедленно. В т. 1, п. 47.2 обсуждались диагностика и лечение гипогликемии. Гипокальциемия может возникать изолированно или в сочетании с гипомагниемией. Пониженный сывороточный уровень кальция часто ассоциируется с родовой травмой или инсультом (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) в перинатальном периоде. Другие причины неонатальных судорог включают диабет у матери, недоношенность, синдром Ди Джорджи и высокое содержание фосфора в пищевом рационе (см. т. 2, п. 113.9, и т. 1, гл. 46). Гипомагниемия ( $< 1,5$  мг/дл) часто сочетается с гипокальциемией и обычно наблюдается у младенцев, рожденных от матерей пониженного питания. В этой ситуации судороги резистентны к терапии кальцием, однако эффективно внутримышечное введение магния в дозе  $0,2$  мл/кг 50% раствора сульфата магния ( $MgSO_4$ ). Диагностика и лечение гипомагниемии рассматривались в т. 1, гл. 46. Исследование электролитов сыворотки крови может выявить выраженную гипонатриемию (уровень натрия в сыворотке  $< 135$  ммоль/л) или гипернатриемию (уровень натрия в сыворотке  $> 150$  ммоль/л), что может служить причиной судорог новорожденных.

ЛП показана практически всем новорожденным с судорогами, если причина приступов не связана с метаболическими нарушениями, такими как гипогликемия или вторичная гипокальциемия, обусловленная высоким содержанием фосфатов в пищевом рационе; в последнем случае в межприступном периоде состояние ребенка соответствует норме и наблюдается быстрый эффект при адекватной терапии. Результаты ЛП могут указывать на бактериальный менингит или асептический энцефалит (см. т. 1, гл. 49, и гл. 624). Быстрая диагностика и адекватная терапия улучшают прогноз у этих детей.

Кровь в СМЖ указывает на травму сосудистого сплетения при проведении пункции или на субарахноидальное/интравентрикулярное кровоизлияние. Исследование ликвора после центрифугирования может помочь в дифференциальной диагностике этих состояний. Прозрачная надосадочная жидкость указывает на травму сосуда (путевая кровь), в то время как ксантохромный цвет позволяет диагностировать субарахноидальное кровоизлияние. Однако у здоровых новорожденных с умеренно выраженной физиологической желтухой может быть желтоватый оттенок СМЖ, что делает результат исследования надосадочной жидкости менее надежным в неонатальном периоде.

Многочисленные врожденные нарушения метаболизма могут служить причиной судорог у новорожденных. Поскольку эти состояния часто наследуются по аутосомно-рецессивному или X-сцепленному рецессивному типу, необходимо собрать подробный семейный анамнез и определить, были ли случаи судорог или смерти в раннем возрасте среди сиблингов и близких родственников больного. Определение уровня аммония сыворотки важно для выявления аномалий цикла мочевины (цикла Кребса), таких как дефицит орнитинтранскарбамилазы, аргининосукцинатазы и карбоамилфосфатсинтетазы. Кроме генерализованных клонических судорог в первые дни жизни у новорожденных с этими заболеваниями наблюдаются летаргия, прогрессирующая до комы, анорексия, рвота и выбухающий родничок. Если при исследовании газового состава крови выявляется дефицит анионов и метаболический ацидоз с гипераммониемией, необходимо срочное определение уровня органических кислот в моче для исключения метилмалоновой или пропионовой ацидемии. Болезнь кленового сиропа мочи необходимо подозревать, если метаболический ацидоз сочетается с генерализованными клоническими судорогами, рвотой и повышением мышечного тонуса (мышечной ригидностью) на первой неделе жизни. Результат скринингового теста с использованием 2,4-динитрофенилидразина, выявляющего кетопроизводные в моче, положителен при этом заболевании. Другие метаболические заболевания, которые могут служить причиной судорог у новорожденных, включают некотическую гипергликемию (тяжелое заболевание с летальным исходом, выраженным повышением уровня глицина в плазме и СМЖ, стойкими генерализованными судорогами и летар-

гией, быстро прогрессирующей до комы), кетотическую гипергликемию (при которой судороги сочетаются с рвотой, электролитными нарушениями и метаболическим ацидозом), болезнь Ли (которую можно предположить при повышении уровня лактата в крови и СМЖ или увеличении соотношения лактат/пируват). Необходимо также исключать недостаточность биотинидазы. Подробное описание диагностики и лечения этих метаболических заболеваний обсуждается в т. 2, ч. X.

При нарушении техники местной анестезии во время родов возможно случайное введение местного анестетика в организм плода, что может спровоцировать сильные тонические судороги. Состояние новорожденных в этих случаях часто расценивается как следствие травматичных родов; при рождении отмечаются мышечная гипотония, нарушение стволовых рефлексов, признаки дыхательных нарушений, иногда требующие ИВЛ. При осмотре можно видеть место прокола кожи и разрыв мягких тканей головы. Повышение уровня анестетика в плазме новорожденного подтверждает диагноз. Лечение включает поддерживающую терапию и форсированный диурез посредством внутривенного введения жидкости в сочетании с мониторингом, позволяющим предупредить ее избыточное поступление в организм.

*Доброкачественные семейные судороги новорожденных* характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования; судороги дебютируют на 2–3-й день жизни, частота достигает 10–20 приступов в сутки. В межприступном периоде патология не выявляется. Судороги самопроизвольно прекращаются на 1–6-м месяце жизни. Так называемые *судороги пятого дня* возникают на 5-й (4–6-й) день жизни у здоровых новорожденных без каких-либо неврологических нарушений. По характеру судороги мультифокальные. Они продолжаются только в течение суток (24 ч), прогноз благоприятный.

*Пиридоксиновая зависимость* — редкое заболевание, которое необходимо исключать у новорожденных с признаками фетального дистресса (патологическое состояние плода при внутриутробной гипоксии, асфиксии), если генерализованные клонические судороги дебютируют вскоре после родов. Судороги отличаются резистентностью к традиционным антиконвульсантам, таким как фенobarбитал и фенитоин. При сборе анамнеза возможно предположение, что судороги такого характера возникали внутриутробно. В некоторых

случаях симптомы пиридоксиновой зависимости появляются позже — в грудном или раннем детском возрасте. Заболевание наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Хотя точный биохимический дефект при этом заболевании неизвестен, пиридоксин необходим для синтеза глутаматдекарбоксилазы, которая участвует в синтезе ГАМК. Детям грудного возраста с этим заболеванием необходимо вводить пиридоксин в больших дозах, чтобы поддерживать синтез ГАМК на адекватном уровне. При подозрении на пиридоксинзависимые судороги рекомендуется внутривенное введение пиридоксина в дозе 100–200 мг во время записи ЭЭГ. Если диагноз пиридоксиновой зависимости верен, судороги прекращаются вскоре после введения пиридоксина и ЭЭГ возвращается к норме в течение нескольких часов. Однако такой эффект от первого внутривенного введения пиридоксина наблюдается не во всех случаях пиридоксиновой зависимости. Пероральный прием пиридоксина в дозе 10–20 мг/сут в течение 6 нед. рекомендуется новорожденным в тех случаях, когда подозрение на пиридоксиновую зависимость сохраняется после отсутствия эффекта от внутривенного введения пиридоксина. В дальнейшем исследование уровня пиридоксаль-5-фосфата в крови и СМЖ может быть более точным диагностическим методом для подтверждения пиридоксиновой зависимости. Пациентам с пиридоксиновой зависимостью необходима пожизненная заместительная терапия пиридоксином (внутри в дозе 10 мг/сут). В целом, чем раньше ставится диагноз и начинается терапия пиридоксином, тем лучше прогноз. У детей, не получающих терапию, наблюдаются стойкие, резистентные приступы и неизбежно развивается умственная отсталость (см. также т. 4, п. 386.6).

*Судороги как проявление лекарственной зависимости* могут возникать в первые дни жизни, однако иногда развиваются только через несколько недель в связи с удлинением периода выведения (экскреции) препарата у новорожденных. Причиной судорог может служить прием матерью во время беременности барбитуратов, препаратов бензодиазепинового ряда, героина и метадона. У новорожденных возможны раздражительность, летаргия, миоклонус или клонические судороги. Мать ребенка может отрицать прием этих препаратов, однако анализ крови или мочи помогает идентифицировать препарат, явившийся причиной судорог у ребенка (см. т. 1, гл. 46).

У грудных детей с фокальными приступами при подозрении на инсульт или внутричерепное кровоизлияние и тяжелую *аномалию структуры мозга*, включая лиссэнцефалию и шизэнцефалию (без клинических проявлений или проявляющихся в виде микроцефалии) показана МРТ или КТ. Нейровизуализация рекомендуется новорожденным и в тех случаях, когда судороги нельзя объяснить изменением уровня глюкозы, кальция и электролитными нарушениями при исследовании крови. Высокий риск развития судорог имеется у новорожденных с хромосомными аномалиями и АДЛ. У этих пациентов необходимо исследование кариотипа и уровня жирных кислот с длинной цепью в сыворотке соответственно.

**Лечение.** Антиэпилептическая терапия должна назначаться новорожденным с судорогами, развившимися вследствие гипоксически-ишемической энцефалопатии или острого внутричерепного кровоизлияния (см. т. 1, п. 39.2 и 39.7). Дозы и рекомендации по приему фенобарбитала, диазепама и других препаратов, применяющихся в лечении неонатальных судорог, обсуждались в т. 1, п. 39.7. Противосудорожная активность фенитоина и фенобарбитала равноценна, но недостаточна высока у новорожденных и позволяет достигнуть контроля над приступами менее чем в 50 % случаев. Широкое применение ЭЭГ у новорожденных с атипичными неонатальными судорогами выявило множество пациентов с патологической двигательной активностью неэпилептической природы.

**Прогноз.** Прогноз зависит прежде всего от причины заболевания и тяжести повреждения мозга. При гипогликемических судорогах у детей, рожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом, а также при судорогах вследствие гипокальциемии, обусловленной высоким содержанием фосфатов в пищевом рационе, прогноз благоприятный. Напротив, у ребенка с приступами вследствие тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии или порока развития головного мозга, как правило, судороги отличаются резистентностью к антиэпилептической терапии, имеется предрасположенность к развитию эпилептического статуса и летальному исходу в раннем возрасте. Для врача важно выявить пациентов с хорошим прогнозом в случае быстрого и адекватного лечения и незамедлительно определять заболевания, при которых несвоевременная диагностика приводит к тяжелым необратимым неврологическим последствиям.

## Литература

- Donn S., Grasela T., Goldstein G. Safety of a higher loading dose of phenobarbital in the term newborn. *Pediatrics* 1985; 74: 1061.
- Gilman J. T., Gal P., Duchowny M. S. et al. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics* 1989; 83: 674.
- Gospe S. M., Olin K. L., Keen C. L. Reduced GABA synthesis in pyridoxine-dependent seizures. *Lancet* 1994; 343: 1133.
- Herzlinger R. A., Krandall S. R., Vaughan H. G. Neonatal seizures associated with narcotic withdrawal. *J Pediatr* 1977; 91: 683.
- Hillman L., Hillman R., Dodson W. E. Diagnosis, treatment and follow-up of neonatal mepivacaine intoxication secondary to paracervical and pudendal blocks during labor. *J Pediatr* 1979; 95: 472.
- Hunt A. D., Stokes J., McCrory W. W. et al. Pyridoxine dependency: Report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics* 1964; 13: 140.
- Legido A., Clancy R. R., Berman P. Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991; 88: 583.
- Mizrahi E., Kellaway P. Characterizations and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37: 1837.
- Painter M. J., Scher M. S., Stein A. D. et al. Phenobarbital compared with phenytoin for treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341: 485.
- Sillanpää M., Jalava M., Kaleva O. et al. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998; 338: 1715.
- Torres O. A., Miller V. S., Buist N. M. et al. Folinic acid-responsive neonatal seizures. *J Child Neurol* 1999; 14: 529.
- Volpe J. J. Neonatal seizures: Current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989; 84: 422.

## 616.8. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС

Эпилептический статус определяется как длительный приступ, продолжающийся более 30 мин, или серия приступов без восстановления сознания между ними. Эпилептический статус подразделяется на статус генерализованных (тонико-клонические и абсансы) и парциальных (простые, сложные, вторично-генерализованные) приступов. Наиболее часто встречается эпилептический статус генерализованных тонико-клонических приступов. Эпилептический статус — неотложное состояние, при котором необходим организованный и грамотный терапевтический подход для минимизации потенциально высокой летальности и частоты тяжелых неврологических осложнений.

**Этиология.** У детей выделяют три основных подтипа эпилептического статуса: длительные (продолжительные) *фебрильные судороги, идиопатический эпилептический статус*, при котором судороги развиваются при отсутствии лежащего в их основе поражения ЦНС, и *симптоматический эпилептический статус*, причиной которого служат заболевание нервной системы или метаболические нарушения. Фебрильные судороги, длящиеся более 30 мин, особенно у ребенка до 3 лет, — наиболее распространенная причина эпилептического статуса. Один из факторов идиопатического эпилептического статуса — внезапная отмена антиконвульсантов (особенно барбитуратов и бензодиазепиновых производных). Наибольший риск развития эпилептического статуса имеется у детей с эпилепсией при нерегулярном приеме препаратов или при низкой комплаентности. Эпилептический статус может быть также первым проявлением эпилепсии. Депривация сна и интеркуррентные инфекции повышают вероятность развития эпилептического статуса у пациентов, страдающих эпилепсией. Длительные фебрильные судороги и идиопатический эпилептический статус характеризуются низкой летальностью и низкой частотой тяжелых неврологических осложнений.

Эпилептический статус, обусловленный другими причинами, характеризуется значительно более высокой летальностью; причина смерти, как правило, непосредственно связана с патологией, лежащей в основе эпилептического статуса. В отличие от пациентов с идиопатическим эпилептическим статусом, у многих пациентов до развития статуса эпилептические приступы отсутствуют. Тяжелая аноксическая энцефалопатия проявляется судорогами в первые дни жизни; отдаленный прогноз частично обусловлен тем, как быстро удалось добиться контроля над приступами. Длительные судорожные приступы могут быть первым проявлением энцефалита, а эпилепсия может служить отдаленным осложнением менингита. У грудных детей с врожденными пороками развития мозга (например, лиссэнцефалия или шизэнцефалия) возможны рецидивирующие эпизоды эпилептического статуса, которые часто резистентны к антиэпилептической терапии. Врожденные нарушения метаболизма могут проявляться в виде эпилептического статуса в неонатальном периоде. У пораженных детей часто наблюдается прогрессирующее нарушение сознания в сочетании с нарушением

прироста массы тела и сильной рвотой. Электролитные нарушения, гипокальциемия, гипогликемия, лекарственная интоксикация, синдром Рейе, отравление свинцом, тяжелая гипертермия, опухоль мозга (особенно при локализации в лобной доле) — другие возможные причины эпилептического статуса.

**Патофизиология.** Связь между неврологическими последствиями и продолжительностью эпилептического статуса у детей и взрослых неизвестна. Существуют доказательства, что длительность эпилептического статуса, при которой возникает повреждение нейронов, у детей меньше, чем у взрослых. У приматов патологические изменения в головном мозге могут развиваться после 60 мин постоянных судорог при условии проведения ИВЛ и поддержания метаболического гомеостаза. Гибель клеток может возникать в результате избыточного высвобождения возбуждающего нейромедиатора глутамата и чрезмерной стимуляции глутаматергических рецепторов, данный процесс назван токсичностью вследствие возбуждения. Наиболее уязвимые области мозга включают гиппокамп, миндалевидное тело, мозжечок, средние кортикальные области и таламус. К характерным острым патологическим изменениям относятся венозный застой, мелкие петехиальные кровоизлияния и отек. Наиболее ранние гистологические изменения включают ишемию нейронов с последующей нейронофагией, глиальной пролиферацией, гибелью клеток и увеличением количества реактивных астроцитов. Повышается концентрация кальция, арахидоновой кислоты и простагландинов в нейронах, что может ускорить гибель клеток. Длительные генерализованные судороги могут вызвать нарушение функции нейронов вегетативной нервной системы с последующим развитием гипотензии и шока, а также лактат-ацидоза, миоглобинурии, повышением уровня лактата и острым тубулярным некрозом.

В нескольких исследованиях сообщалось, что если продолжительность постоянной судорожной активности превышает длительность *переходного периода*, которая варьирует у животных от 20 до 60 мин, повышается вероятность повреждения нейронов и резистентность приступов к терапии. Лечение эпилептического статуса у детей должно быть направлено на поддержание жизненно важных функций и максимально быстрое достижение контроля над приступами, так как продолжительность переходного периода у людей неизвестна.

**Лечение.** *Первичная терапия* эпилептического статуса начинается с оценки функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. При возможности дети должны быть госпитализированы в палату интенсивной терапии. Оценивают проходимость дыхательных путей, регистрируют пульс, температуру тела, частоту и ритм дыхания, АД. При избыточной секреции в ротовой полости осторожно отсасывают жидкость из полости рта, на лицо пациента надевают маску соответствующего размера для подачи кислорода. Если применение кислородной маски неэффективно и вентиляция с помощью мешка Амбу затруднена, решается вопрос об интубации и переводе пациента на ИВЛ. Вводится назогастральный зонд, быстро устанавливается внутривенный катетер. При подтверждении гипогликемии (с помощью тест-полоски «Dextrostix») проводится быстрая инфузия 5% раствора глюкозы в дозе 5 мл/кг. Берут кровь для клинического анализа, исследования уровня электролитов (включая кальций, фосфор и магний), глюкозы, креатинина, лактата и (по показаниям) концентрации антиэпилептических препаратов. Возможно метаболическое и токсикологическое исследование крови и мочи, так как необходимо иметь в виду, что некоторые препараты провоцируют развитие эпилептического статуса, например амфетамин, кокаин, фенотиазины, токсические дозы теофиллина и трициклические антидепрессанты. Необходимо исследование газового состава артериальной крови, целесообразен мониторинг сатурации кислорода с помощью оксиметра. ЛП показана при подозрении на менингит или энцефалит, если отсутствуют противопоказания к ее проведению (в этом случае необходима рациональная антибиотикотерапия с последующей нейровизуализацией перед ЛП). Если приступы резистентны к препаратам первого выбора и если пациент парализован или находится на ИВЛ, большое значение имеет длительный ЭЭГ-мониторинг, позволяющий оценить частоту эпилептиформных разрядов, их локализацию и ответ на антиэпилептическую терапию.

Одновременно проводится физикальное и неврологическое обследование, цель которого — обнаружить признаки травмы, отека диска зрительного нерва, выбухания переднего родничка или латерализации неврологических симптомов, указывающих на повышение ВЧД, проявления сепсиса или менингита, кровоизлияния на сетчатке, которые могут указывать на субдуральную гема-

тому, дыхание Куссмауля или дегидратацию (указывающих на метаболический ацидоз) или нерегулярное дыхание (позволяющее заподозрить нарушение функции ствола мозга), дефицит массы тела, характерный запах тела или необычный цвет волос (указывающие на врожденные нарушения метаболизма), сужение или расширение зрачков (позволяющее предположить, что эпилептический статус развился после воздействия токсинов или лекарственных препаратов). Подробное исследование должно быть проведено после достижения контроля над приступами. Дальнейшее обследование пациента включает нейрорадиологические методы исследования в зависимости от результатов физикального и неврологического обследования, а также от сведений о типе приступов и их частоте, полученных из анамнеза пациента.

**Лекарственные препараты** при лечении эпилептического статуса всегда вводят внутривенно. Внутривенное введение более надежно, так как некоторые препараты не всасываются после внутримышечного введения (накапливаются в мышечной ткани). Одна из главных проблем в лечении эпилептического статуса связана с нерациональным применением антиконвульсантов. Препараты часто вводятся в недостаточно высокой дозе и при отсутствии эффекта немедленно заменяются на другие антиконвульсанты. Необходимо правильно выбирать способ введения антиконвульсантов. Например, фенитоин в растворе глюкозы образует осадок (преципитат) и теряет свое действие. Эффективность других препаратов снижается при контакте с веществом, входящим в состав контейнеров (для транспортировки), или под действием солнечного света (например, паральдегид). Важно, чтобы в палате больного имелась необходимая аппаратура для проведения реанимационных мероприятий и возможность интубации и ИВЛ незамедлительно при появлении дыхательных нарушений.

**Бензодиазепины** (диазепам, лоразепам или мидазолам) могут применяться при инициальной терапии эпилептического статуса, так как эти препараты эффективны для быстрого купирования длительных тонико-клонических приступов у большинства детей. Диазепам необходимо вводить внутривенно, непосредственно в вену (а не в катетер) в дозе 0,1–0,3 мг/кг со скоростью не выше 2 мг/мин и не более 3 раз. Диазепам может вызвать угнетение дыхания и гипотензию, особенно при одновременном приеме с барбитуратами. По эф-

фективности бензодиазепины можно сопоставить с фенобарбиталом, однако у них меньше побочных действий, чем у фенобарбитала. Диазепам эффективен в лечении эпилептического статуса тонико-клонических приступов. Для него характерен короткий период полувыведения, поэтому судороги рецидивируют, если пациент не получает одновременно антиконвульсанты длительного действия. Лоразепам равноценно эффективен как антиконвульсант короткого действия, однако по сравнению с диазепамом у него больше продолжительность действия в организме и меньше вероятность развития гипотензии и остановки дыхания. Рекомендуемая доза составляет 0,05–0,1 мг/кг внутривенно медленно. Доза мидазолама — 0,15–0,3 мг/кг внутривенно. Если невозможно установить внутривенный катетер или ребенок находится далеко от стационара, диазепам или лоразепам вводят ректально. Диазепам, растворенный в 3 мл 0,9% физиологического раствора вводят в прямую кишку с помощью шприца с гибким наконечником в дозе 0,3–0,5 мг/кг. Эффективная доза лоразепама при ректальном введении — 0,05–0,1 мг/кг. Терапевтический уровень препарата в плазме достигается через 5–10 мин. При лечении детей с серийными приступами и тенденцией к развитию эпилептического статуса в домашних условиях лоразепам можно вводить сублингвально. Доза лоразепама при сублингвальном введении — 0,05–0,1 мг/кг. Таблетка помещается под язык и растворяется в течение нескольких секунд. Кроме того, в этом случае возможно применение ректального геля диазепам (диастат, у детей применяется в дозе 2,5; 5 или 10 мг).

После введения диазепам или лоразепам возможно несколько терапевтических подходов к дальнейшему ведению пациента с эпилептическим статусом. Если судорожная активность уменьшается после введения диазепам или лоразепам либо судороги продолжают, вводят *фенитоин*; нагрузочная доза фенитоина — 15–30 мг/кг при внутривенном введении со скоростью 1 мг/кг/мин поэтапно, по 10 мг/кг. Производное фенитоина — фосфенитоин имеет ряд преимуществ перед фенитоином: препарат растворяется в воде, обладает менее выраженным местным раздражающим действием при внутривенном введении, хорошо всасывается при внутримышечном введении. Фосфенитоин для парентерального введения (церебикс) дозируется в фенитоиновых единицах, чтобы обеспечивать вве-

дение такого же количества фенитоина, несмотря на более высокую молекулярную массу препарата (150 мг фосфенитоина эквивалентны 100 мг фенитоина). Доза фосфенитоина в фосфенитоиновых единицах аналогична дозе старой формы (фенитоина). Старую форму фенитоина можно разводить в полунормальном или нормальном солевом (физиологическом) растворе, но не в растворе глюкозы, так как нерастворенный препарат может вызывать боль, раздражение или флебит при внутривенном введении. В нагрузочной фазе терапии фенитоином рекомендуется ЭКГ для выявления аритмии и брадикардии. У детей эти осложнения встречаются редко. Другим осложнением при внутривенном введении фенитоина может быть снижение АД. Если судороги не рецидивируют, через 12–24 ч вводят фенитоин в поддерживающей дозе 3–9 мг/кг в 2 приема в течение дня. Необходим мониторинг концентрации фенитоина в сыворотке крови, так как поддерживающая доза значительно варьирует в зависимости от возраста. Фенитоин не всегда оказывается эффективным в лечении статуса тонико-клонических приступов. В случае его неэффективности необходимо введение альтернативного препарата. В некоторых центрах до фенитоина назначается *фенобарбитал*. Препарат вводится в нагрузочной дозе 15–20 мг/кг (20–30 мг/кг у новорожденных) в течение 10–30 мин. При достижении контроля над приступами поддерживающая доза составляет 3–5 мг/кг/сут (равномерно распределяется на 2 приема в сутки).

Если, несмотря на указанные выше терапевтические мероприятия, эпилептический статус не купируется, врач должен принять важное решение о дальнейшей терапевтической тактике, так как вероятно, что к этому времени *переходный период* уже завершен. Возможные терапевтические стратегии в этом случае включают введение паральдегида, инфузионную терапию диазепамом, проведение барбитуровой комы или общей анестезии. В этой стадии пациент, как правило, загружен (в результате выраженного седативного действия препаратов), могут быть признаки угнетения дыхания, что требует интубации и ИВЛ.

Постоянное внутривенное введение мидазолама (болюсно в дозе 0,20 мг/кг или внутривенно капельно в дозе 20–400 мкг/кг/ч) или пропофола (1–2 мг/кг со скоростью 2–10 мг/кг/ч) может быть эффективным в лечении эпилептического статуса, если приступы резистентны к другим антиконвуль-

сантам. Если приступы продолжаются, решается вопрос о проведении барбитуровой комы. Пациент находится в палате интенсивной терапии, подключен аппарат ИВЛ, проводится постоянный ЭЭГ-мониторинг. Начальная нагрузочная доза тиопентала при внутривенном введении составляет 2–4 мг/кг. Доза титруется до подавления эпилептической активности на ЭЭГ. Барбитуровая кома продолжается по крайней мере в течение 48 ч; в дальнейшем доза тиопентала снижается до тех пор, пока сывороточный уровень фенобарбитала не достигнет терапевтического значения. Проведение барбитуровой комы требует тщательного мониторинга в связи с возможностью гипотензии вследствие нарушения функции (угнетение сократительной способности) миокарда, что часто требует введения сосудосуживающих препаратов.

*Паральдегид* считается относительно безопасным препаратом для применения в детской практике. Для приготовления 5% раствора 1,75 мл паральдегида (1 г/мл) растворяется в дистиллированной воде до достижения общего объема раствора 35 мл. Нагрузочная доза составляет 150–200 мг/кг, вводится внутривенно медленно, в течение 15–20 мин, при достижении контроля над приступами переходят на введение поддерживающей дозы — 20 мг/кг/ч 5% раствора паральдегида. Паральдегид хранят только в стеклянной посуде, так как при взаимодействии с пластиковой посудой качество препарата ухудшается. При прекращении приступов и улучшении ЭЭГ скорость внутривенного капельного введения паральдегида может снижаться. Препарат необходимо открывать непосредственно перед введением, так как со временем он деградирует до ацетилальдегида и уксусной кислоты.

*Общая анестезия* — альтернативный дополнительный метод лечения эпилептического статуса, если традиционные антиконвульсанты неэффективны и проведение барбитуровой комы не рекомендуется. Для общей анестезии с успехом используется несколько препаратов, включая галотан и изофлуран. Механизм действия общей анестезии, вероятно, включает развитие обратимой церебральной аноксии и сопутствующих метаболических нарушений, что создает условия для проявления противосудорожного действия ранее вводимых антиконвульсантов. Главный недостаток этого метода — необходимость проведения общей анестезии только хорошо обученным персоналом, имеющим

опыт работы с аппаратурой для длительного введения анестезирующих газов.

**Вальпроевая кислота** — эффективный антиконвульсант для лечения нескольких типов приступов. Вальпроевая кислота существует в форме для инъекций и может вводиться внутривенно. По данным предварительных исследований, рекомендуемая нагрузочная доза препарата при внутривенном введении составляет 10–15 мг/кг. Возможно, вальпроевая кислота при внутривенном введении — ценный препарат в лечении эпилептического статуса.

Мнения по поводу антиэпилептической терапии после купирования эпилептического статуса противоречивы. Нет сомнения в том, что длительная антиэпилептическая терапия должна назначаться детям с прогрессирующими заболеваниями нервной системы или с рецидивирующими эпилептическими приступами до дебюта эпилептического статуса в анамнезе. Однако маловероятно, что длительная терапия антиконвульсантами необходима после первого эпизода идиопатического эпилептического статуса, особенно если его причиной был длительный приступ фебрильных судорог. В этом случае антиэпилептическая терапия проводится в течение 3 мес. и отменяется при отсутствии эпилептических приступов и других неврологических нарушений.

**Прогноз.** Эпилептический статус вызывает потенциально опасные для жизни нарушения физиологических функций, летальность достигает почти 5%. В большинстве случаев смерть наступает у пациентов с симптоматическим эпилептическим статусом. У большинства из них до дебюта статуса было диагностировано тяжелое, угрожающее жизни заболевание нервной системы. В отсутствие прогрессирующего поражения мозга (например, герпетический энцефалит) или метаболического заболевания частота неврологических осложнений вследствие эпилептического статуса достаточно низка. Тот факт, что такие длительно сохраняющиеся неврологические осложнения, как гемиплегия, экстрапирамидные нарушения, умственная отсталость и эпилепсия, чаще встречаются у детей до 1 года, связан с более высокой вероятностью диагностики заболевания ЦНС, явившегося причиной эпилептического статуса, в этой возрастной группе по сравнению с детьми более старшего возраста. Тем не менее остается спорным вопрос, может ли длительный эпилептический статус вызвать поражение мозга, как это было показано в экспери-

ментах на животных. Необходимо отметить, что фебрильный эпилептический статус у ребенка с неврологическими нарушениями служит фактором риска для развития в дальнейшем как фебрильных, так и афебрильных приступов; однако фебрильный статус без предшествующих неврологических нарушений не повышает риска эпилепсии. Результаты МР-исследования мозга у младенцев показали, что сложные фебрильные судороги в некоторых случаях могут ассоциироваться с острым поражением гиппокампа, прогрессирующим до атрофии. У некоторых из этих детей биопсия мозга и методы нейровизуализации продемонстрировали признаки предшествующей дисгенезии мозга. По данным этих наблюдений, гиппокампальный склероз, ассоциирующийся с эпилептическим статусом, может представлять собой результат взаимодействия между предшествующим и приобретенным процессом.

## Литература

- Aicardi J., Chevrie J. J.* Consequences of status epilepticus in infants and children. *Adv Neurol* 1983; 34: 115.
- Claassen J., Hirsch L. J., Emerson R. G. et al.* Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: A systemic review. *Epilepsia* 2002; 43: 146.
- Hanhan U. A., Fiallos M. R., Orloveski J. P.* Status epilepticus. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 683.
- Holmes G. L., Riviello J. J.* Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 259.
- Lowenstein D. H., Alldredge B. K.* Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338: 970.
- Maytal J., Shinnar S.* Febrile status epilepticus. *Pediatrics* 1990; 86: 611.
- Maytal J., Shinnar S., Moshe S. L. et al.* Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989; 83: 323.
- Perez E. R., Maeder P., Villemure K. M. et al.* Acquired hippocampal damage after temporal lobe seizures in 2 infants. *Ann Neurol* 2000; 48: 384.
- Sabin M., Menache C. C., Holmes G. L. et al.* Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001; 42: 1161.
- Shinnar S., Pellock J. M., Berg A. T. et al.* Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 47.
- Van Landingham K. E., Heimz E. R., Cavazos J. E. et al.* Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol* 1998; 43: 413.
- Working Group on Status Epilepticus: Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854.

## Глава 617

### Состояния, напоминающие эпилептические приступы

Майкл В. Джонстон  
(Michael V. Johnson)

Некоторые состояния по своим проявлениям напоминают эпилептические приступы. Поскольку они могут сопровождаться изменением уровня сознания, тоническими или клоническими судорогами либо цианозом, в этих случаях нередко ошибочно диагностируются эпилептические приступы. Детям с такими пароксизмальными нарушениями могут назначаться многочисленные антиконвульсанты без эффекта, но с риском развития медикаментозных осложнений. Состояния, напоминающие эпилептические приступы, резистентны к антиэпилептической терапии. Лечение детей с такими нарушениями значительно отличается от терапии эпилепсии.

**Доброкачественное пароксизмальное головокружение.** Доброкачественное пароксизмальное головокружение в типичных случаях возникает на втором году жизни и относительно редко дебютирует после 3 лет. Приступы развиваются внезапно и сопровождаются атаксией, при этом ребенок падает либо отказывается ходить или сидеть. Во время приступа может возникать горизонтальный нистагм. Ребенок выглядит бледным и испуганным. Приступ может сопровождаться тошнотой и рвотой. Сознание и речь не нарушены, постприступной сонливости не наблюдается. Приступы варьируют по продолжительности (от нескольких секунд до нескольких минут), частоте (наблюдаются ежедневно или ежемесячно) и интенсивности. Старшие дети рассказывают, что они испытывают ощущение вращения (головокружение). Эти дети склонны к укачиванию в транспорте, через несколько лет после дебюта заболевания у них может возникать мигренозная головная боль, что указывает на связь между доброкачественным пароксизмальным головокружением и мигренью. Неврологическое исследование, как правило, не выявляет патологии, за исключением нарушения

вестибулярной функции при проведении калорической пробы с холодной водой. Пациенты с серийными приступами обычно отвечают на терапию дифенгидраминам (димедрол), препарат назначается в дозе 5 мг/кг/сут (максимальная доза — 300 мг/сут) перорально, внутримышечно, внутривенно или ректально.

**Ночные страхи.** Ночные страхи встречаются часто, особенно у мальчиков 5–7 лет (см. гл. 606). Они возникают у 1–3 % детей и обычно недлительны. Эпизод ночных страхов начинается внезапно, как правило, в промежутке 00–2 часа ночи во время III или IV стадии сна (медленноволновый сон). Ребенок кричит и выглядит испуганным, зрачки расширены, отмечаются тахикардия и гипервентиляция. Речь скудная или отсутствует, ребенок может сильно метаться, и его невозможно успокоить, он не узнает родителей и окружающую обстановку. Через несколько минут ребенок засыпает и утром ничего не помнит о ночном эпизоде. Примерно у  $\frac{1}{3}$  детей с ночными страхами наблюдается сомнамбулизм. У детей со стойкими и длительными ночными страхами следует предполагать эмоциональное расстройство в основе заболевания. Для лечения стойких, затяжных ночных страхов возможен короткий курс диазепама или имипрамина, если ситуация в семье находится под наблюдением врача.

**Аффективно-респираторные приступы** вызывают испуг у родителей, так как ребенок становится безжизненным и не вступает в контакт вследствие церебральной аноксии на высоте приступа. Выделяют два основных типа аффективно-респираторных приступа: цианотическая и бледная формы. (См. также гл. 609.)

**Цианотические приступы.** Цианотические аффективно-респираторные приступы обычно предсказуемы и всегда провоцируются отрицательными эмоциями или ссорой. Эпизоду предшествует короткий пронзительный крик, за которым следует форсированный выдох и апноэ. Наблюдается быстрое развитие генерализованного цианоза и потеря сознания, на этом фоне возможны повторные генерализованные клонические подергивания, опистотонус и брадикардия. ЭЭГ в межприступном периоде без патологии. Аффективно-респираторные приступы могут возникать повторно в течение нескольких часов или развиваются спорадически, однако их проявления всегда стереотипны. Эти состояния редко встречаются

до 6-месячного возраста, пик дебюта приходится на 2 года, и они прекращаются к 5 годам. Лечение сводится к тому, чтобы поддержать и успокоить родителей. Некоторые родители считают, что, несмотря на рекомендации врача, они должны брызгать холодной водой в лицо ребенка, переворачивать его вниз головой, начинать дыхание рот в рот или даже сердечно-легочную реанимацию. Тщательное обследование ребенка и подробное объяснение механизма приступов успокаивающе действуют на большинство родителей. В беседе с родителями необходимо обратить внимание на то, что оба они должны быть последовательны в отношениях с ребенком и не провоцировать его поведенческие реакции после приступа. Этого можно достичь, уложив ребенка в постель на период восстановления после приступа, и не играть с ним, не ласкать, не брать на руки, пока восстановление не будет полным.

**Бледные приступы.** Этот вид приступов менее распространен, чем цианотические аффективно-респираторные приступы, и имеет несколько характерных особенностей. Приступы в типичных случаях провоцируются болью (например, падение и удар головой) или внезапным испугом. Ребенок прекращает дышать, быстро теряет сознание, появляется бледность и гипотония, возможно развитие тонических судорог. Может регистрироваться брадикардия с периодами асистолии, превышающими 2 с. На межприступной ЭЭГ патологии не выявляется. В некоторых случаях бледные приступы могут провоцироваться в лабораторных условиях при надавливании на глазные яблоки, что вызывает глазосердечный рефлекс, афферентную стимуляцию тройничного нерва и эфферентное ингибирование сердечной деятельности посредством воздействия на блуждающий нерв. Эту процедуру может проводить только опытный врач и при наличии в кабинете техники для реанимационных мероприятий. У большинства детей терапевтический подход соответствует таковому при цианотических приступах, однако в резистентных случаях возможно проведение курса антихолинергической терапии — сульфат атропина дают внутрь в дозе 0,01 мг/кг/сут (максимальная доза — 0,4 мг), суточная доза делится на несколько приемов. Препарат повышает ЧСС, оказывая ингибирующее влияние на блуждающий нерв. Атропин не следует назначать в жаркую погоду, так как это может спровоцировать эпизод гиперпирексии.

### Синкопальные состояния

**Простые синкопы.** Синкопы развиваются вследствие изменения метаболизма в головном мозге в результате снижения церебрального кровотока, как правило, на фоне системной гипотензии. Снижение кровотока вызывает потерю сознания, а сопутствующая ишемия воздействует на высшие корковые центры и снижает их тормозное влияние на ретикулярную формацию ствола мозга. Нейрональные разряды в ретикулярной формации вызывают короткие тонические сокращения мышц лица, туловища и конечностей, что наблюдается приблизительно у 50 % пациентов с обмороками. Во время синкопального эпизода у ребенка возможна фиксированная девиация глаз вверх, в этих случаях обморок может ошибочно расцениваться как эпилептический приступ. Простые синкопы возникают в результате вазовагальной стимуляции и провоцируются болью, страхом, возбуждением, необходимостью долго стоять на одном месте, особенно в теплом помещении. На ЭЭГ во время приступа транзитное замедление биоэлектрической активности, однако эпилептиформные разряды отсутствуют. Простые синкопы редко встречаются у детей до 10-12 лет, но достаточно распространены среди девочек-подростков. Ортостатическая проба (проба с пассивным ортостазом, тилт-тест) — эффективный метод провокации симптомов, включая гипотензию, у большинства детей с синкопами неясной этиологии. Как правило, пациентов с положительным тилт-тестом имеются вазовагальные синкопы. При рецидивировании вазовагальных синкопов эффективен пероральный прием блокаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов. Синкопы обычно можно отличить от приступов. Отличительными признаками служат короткая продолжительность синкопального эпизода, сочетание с тошнотой и рвотой, сохранение полной ориентации больного после обморока.

**Кашлевые синкопы** чаще встречаются у детей с бронхиальной астмой. Эпизоды часто развиваются вскоре после засыпания, пароксизм кашля резко будит ребенка. Лицо пациента становится полнокровным, ребенок потеет, становится возбужденным и испуганным. Потеря сознания сочетается с генерализованной мышечной гипотонией, заведением глаз вверх и клоническими мышечными сокращениями, длящимися несколько секунд. Нередко наблюдается недержание мочи. Восстановление сознания начинается через несколько секунд,

и, как правило, через несколько минут пациент приходит в сознание. Ребенок ничего не помнит о приступе, за исключением событий, ассоциирующихся с пароксизмом кашля. Кашель вызывает выраженное повышение внутриплеврального давления, сопровождающееся снижением венозного притока в правое предсердие и снижением выброса из правого желудочка. Это приводит к уменьшению наполнения левого желудочка, быстрому снижению сердечного выброса, изменению церебрального кровотока, церебральной гипоксии и потере сознания. Основной целью лечения детей с бронхиальной астмой, страдающих кашлевыми синкопами, является активная терапия, направленная на профилактику бронхоспазма.

**Синдром удлинения интервала Q-T.** Частота синдрома удлинения Q-T составляет 1:10 000–1:15 000. Пароксизмы характеризуются внезапной потерей сознания во время физической или эмоциональной нагрузки и в стрессовой ситуации (см. т. 4, п. 529.4). Потеря сознания в сочетании с физической нагрузкой или стрессом редко встречается при эпилепсии, и в каждом случае необходимо исключить сердечную причину пароксизмального состояния. В типичных случаях заболевание дебютирует в позднем детском или подростковом возрасте, хотя возможно, что дебют в младенческом возрасте скрывается под маской синдрома внезапной смерти новорожденного. Во время синкопального эпизода отмечается различного вида сердечная аритмия, особенно фибрилляция желудочков. В течение нескольких минут возможно восстановление ритма сердца или летальный исход. На ЭКГ выявляется удлиненный интервал Q-T, особенно во время физической нагрузки при мониторинге ЭКГ. Продолжительность интервала Q-T (с поправкой на ЧСС) 460 мс или более подтверждает диагноз. Существует по крайней мере две разновидности синдрома: первая связана с приобретенным заболеванием сердца (миокардит, пролапс митрального клапана, электролитные нарушения, лекарственно-индуцированные нарушения) и две врожденные формы. Синдром может наследоваться по аутосомно-рецессивному типу (синдром Ервелла–Ланге–Нильсена) и сочетается с глухотой. Второй вариант синдрома наследуется по аутосомно-доминантному типу (синдром Романо–Уорда). Мутации в гене калиевых каналов сердца (KvLQT1) на хромосоме 11p15.5 выявляются примерно в 50 % случаев у пациентов с

удлинением интервала Q-T с аутосомно-доминантным типом наследования (тип 1, или LQT1). LQT2 развивается в результате мутации во втором гене калиевых каналов (HERG), который связан с хромосомой 7q35–36. Синдром удлиненного интервала Q-T 3-го типа развивается в результате мутации в гене кардиальных натриевых каналов (SCN5A) на хромосоме 4q25–27; ген для LQT 4-го типа не выделен. Всем членам семьи пациента необходима ЭКГ в 12 отведениях. Дальнейшее обследование может включать нагрузочные тесты (под контролем врача) или холтеровский мониторинг. Антагонисты  $\beta$ -адренорецепторов обычно эффективны в лечении этого заболевания и могут спасти жизнь пациенту. При безуспешности консервативной терапии возможна имплантация постоянного водителя ритма или левосторонняя шейногрудная (симпатэктомия). Родители ребенка должны быть обучены приемам сердечно-легочной реанимации, так как ограничение физической нагрузки и лекарственная терапия могут быть недостаточно эффективны у некоторых детей.

**Пароксизмальный кинезигенный хореоатетоз.** Это заболевание характеризуется внезапным появлением эпизодов одностороннего или, иногда, билатерального хореоатетоза либо дистонических гиперкинезов в ноге или руке в сочетании с гримасничаньем и дизартрией. Пароксизмы хореоатетоза провоцируются внезапным движением, особенно при вставании из положения сидя, или возбуждением и стрессом. Приступ редко длится больше 1 мин и никогда не сопровождается потерей сознания. Заболевание обычно дебютирует в возрасте 8–14 лет, однако может начинаться даже в 2 года. Приступы могут возникать до нескольких раз в день, но возможна и меньшая частота эпизодов — до 1–2 раз в месяц. Неврологическое обследование, ЭЭГ и методы нейровизуализации не выявляют отклонений от нормы, результаты биопсии (имеется описание отдельных случаев) также без патологии. В большинстве описанных случаев заболевание носит семейный характер, предположительно с аутосомно-рецессивным типом наследования. Приступы могут купироваться при приеме антиконвульсантов, особенно фенитоина. У взрослых имеется тенденция к уменьшению частоты приступов, в это время возможна успешная отмена антиконвульсантов.

**Приступы дрожи.** Приступы дрожи дебютируют у детей в 4–6 мес. и могут сохраняться до

6–7 лет. Во время приступов наблюдаются внезапное сгибание головы и туловища и дрожательный гиперкинез, возникает ощущение, как будто пациенту неожиданно пролили на спину ледяную воду. У детей может быть до 100 приступов в день с последующим бессимптомным периодом продолжительностью до нескольких недель. Приступы дрожи в детском возрасте могут служить предшественником доброкачественного эссенциального тремора, так как это заболевание часто выявляется у родителей и родственников этих детей.

**Доброкачественный пароксизмальный тортиколлис младенчества.** У младенцев с доброкачественным пароксизмальным тортиколлисом (кривошея) возникают рецидивирующие приступы в виде поворота головы в сочетании с бледностью, возбуждением и рвотой, начинающиеся в возрасте 6–8 мес. Во время приступа ребенок пытается оказывать сопротивление пассивному повороту головы. Сознание во время приступов не нарушено. Спонтанная ремиссия возникает в возрасте 2–3 лет. Как и при доброкачественном пароксизмальном головокружении, у этих пациентов зарегистрированы нарушения вестибулярной функции. У детей со стойким тортиколлисом необходимо исключить патологию шейного отдела позвоночника (вывих, перелом и др.) или опухоль задней черепной ямки. У некоторых младенцев с доброкачественным пароксизмальным тортиколлисом в дальнейшем, в детском возрасте, появляется мигренозная головная боль.

**Наследственное дрожание подбородка.** Заболевание проявляется повторными эпизодами в виде быстрого (с частотой 3 в 1 с) дрожания подбородка. Эти короткие приступы провоцируются стрессом, гневом и фрустрацией. Тип наследования — ауто-сомно-доминантный. Результаты неврологического осмотра и ЭЭГ без отклонений от нормы.

**Нарколепсия и катаlepsия** (см. также п. 604.5 и т. 4, гл. 470). Нарколепсия редко начинается до подросткового возраста, это пароксизмальные приступы непреодолимой сонливости в дневное время, которые иногда ассоциируются с транзиторной потерей мышечного тонуса (катаlepsия). Частота нарколепсии составляет 1:2000. На ЭЭГ во время приступов паттерн REM-сна. Пациентов с нарколепсией легко разбудить, и они спонтанно переходят к состоянию бодрствования, в то время как эпилептические приступы, напротив, сопровождаются глубоким сном, постприступной сон-

ливостью, летаргией, нередко — головной болью. Модафинил ацетамид (внутри в дозе 200 мг/сут) считается наиболее эффективным и более безопасным (его побочные эффекты менее выражены) среди психостимуляторов, применяющихся в лечении нарколепсии. Катаlepsия также иногда ошибочно расценивается как эпилепсия. Во время эпизодов катаlepsии наблюдается внезапная потеря мышечного тонуса, в результате которой пациенты падают на пол. Приступы катаlepsии провоцируются смехом, стрессом или испугом. Во время приступа сознание не нарушается, однако пациенты лежат без движения в течение нескольких минут, пока не восстановится мышечный тонус. Лечение включает нормализацию режима сна, амфетамины, метилфенидат, трициклические антидепрессанты, консультирование пациентов по вопросам выбора безопасной профессии и вождения машины. Психостимуляторы и антидепрессанты часто вызывают побочные эффекты, включая тревогу, эйфорию, чрезмерную сонливость и привыкание.

**Приступы гнева, или синдром эпизодического нарушения контроля.** *Синдром эпизодического нарушения контроля* — состояние неэпилептической природы, которое можно ошибочно расценить как сложные парциальные приступы. Заболевание характеризуется внезапными и рецидивирующими приступами ярости в ответ на незначительные провоцирующие стимулы. Во время приступа больной бьет, царапает, кусает и кричит (употребляя оскорбительные и бранные слова). Создается впечатление, что больной ребенок или подросток не может контролировать свое поведение, которое во время приступа мгновенно становится психотическим. Приступ сопровождается усталостью, амнезией и чувством вины. На рутинной ЭЭГ у пациентов с этим синдромом возможны неспецифические аномалии. ЭЭГ во время приступа остается нормальной; в этом состоит отличие данного заболевания от сложных парциальных приступов, во время которых на ЭЭГ всегда обнаруживаются эпилептиформные изменения.

**Мастурбация.** Мастурбация, или самостимуляция, может наблюдаться у девочек в возрасте от 2 мес. до 3 лет. У этих детей возникают повторные стереотипные эпизоды в виде тонических сокращений, напоминающих движения во время коитуса, но без мануальной стимуляции гениталий. Ребенок внезапно краснеет и потеет, он может пыхтеть и

дышать нерегулярно, однако сознание не нарушено. Эпизоды начинаются внезапно, обычно продолжаются несколько минут (редко — часов), имеется тенденция к их возникновению в периоды стресса или когда ребенку скучно. При обследовании необходимо обращать внимание на признаки сексуального насилия и аномалии промежности, но в большинстве случаев они отсутствуют. Необходимо успокоить родителей, что самостимулирующая активность прекратится к 3 годам и не требует специфической терапии.

**Псевдоприступы.** Диагноз псевдоприступа (псевдоэпилептического) можно поставить только после тщательного сбора анамнеза, подробного осмотра и при исключении истинных эпилептических приступов после длительного ЭЭГ-мониторинга (по показаниям). Псевдоприступы, как правило, дебютируют в возрасте 10–18 лет и чаще встречаются у девочек. Во многих случаях они начинаются у пациентов с эпилепсией в анамнезе, в некоторых случаях — у пациентов с эпилептическими приступами. Псевдоприступы могут быть похожи на эпилептические, но часто они кажутся странными, их проявления включают необычные позы, вербализацию и необычные тонические или клонические сокращения. Выделено несколько отличительных признаков псевдоприступов, позволяющих дифференцировать их от эпилептических: отсутствие цианоза, сохранение нормальной реакции зрачков на свет, отсутствие недержания мочи, наличие подошвенных рефлексов; кроме того, пациент не прикусывает язык и не травмируется во время приступа. Многие пациенты стонут или кричат. В некоторых случаях приступ может начаться по просьбе врача (можно «уговорить» пациента показать приступ). При психологическом обследовании пациентов с псевдоприступами можно выявить невротические личностные нарушения. Нередки пациенты, принимающие без эффекта 2 или 4 антиконвульсанта. Наиболее надежный метод дифференциальной диагностики эпилепсии от предполагаемых псевдоприступов — регистрация ЭЭГ во время приступа. На ЭЭГ во время псевдоприступа большое количество мышечных артефактов, однако сохраняется нормальный фоновый ритм и отсутствуют эпилептиформные разряды. После истинного эпилептического приступа определяется значительное повышение уровня пролактина в крови, в то время как после псевдоприступа он не меняется по сравнению с базальным уровнем.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ackerman M. J., Clapham D. E.* Ion channels-basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1575.
- Broughton R. J., Fleming J. A., George C. F et al.* Randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997; 49: 444.
- Fleisher D. R., Morrison A.* Masturbation mimicking abdominal pain or seizures in young girls. *J Pediatr* 1990; 116: 810.
- Grossman B. J.* Trembling of the chin — an inheritable dominant character. *Pediatrics* 1957; 19: 453.
- Haslam R. H., Freigang B.* Cough syncope mimicking epilepsy in asthmatic children. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: 45.
- Kertesz A.* Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. An entity within the paroxysmal choreoathetosis syndrome. Description of 10 cases, including 1 autopsied. *Neurology* 1967; 17: 680.
- Koenigsberger M. R., Chutorian A. M., Gold A. P. et al.* Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Neurology* 1970; 20: 1108.
- Lombroso C. T., Lerman P.* Breath-holding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967; 39: 563.
- Mount L. A., Reback S.* Familial paroxysmal choreoathetosis. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44: 841.
- O'Marcaigh A. S., MacLellan-Toberi S. G., Porter C. J.* Tilt-table testing and oral metoprolol therapy in young patients with unexplained syncope. *Pediatrics* 1994; 93: 278.
- Pritchard P. B., Wannamaker B. B., Sagel J. et al.* Serum prolactin and Cortisol levels in evaluation of pseudoepileptic seizures. *Ann Neurol* 1985; 18: 87.
- Ruckman R. N.* Cardiac causes of syncope. *Pediatr Rev* 1987; 9: 101.
- Schneider S., Rice D. R.* Neurologic manifestations of childhood hysteria. *J Pediatr* 1979; 94: 153.
- Snyder C. H.* Paroxysmal torticollis in infancy. *Am J Dis Child* 1969; 117: 458.
- Vanasse M., Bedard P., Andermann F.* Shuddering attacks in children: An early clinical manifestation of essential tremor. *Neurology* 1976; 26: 1027.
- Zarcone V.* Narcolepsy. *N Engl J Med* 1973; 288: 1156.

## Глава 618

### Головная боль

Роберт Г. А. Хаслам  
(Robert H. A. Haslam)

Головная боль — распространенная проблема в педиатрической практике. Влияние головной боли на школьную успеваемость детей, память, харак-

тер, личностные особенности и межличностные взаимоотношения, а также посещаемость школы зависит от этиологии, частоты и интенсивности головной боли. В некоторых случаях головная боль может быть признаком тяжелого, потенциально опасного заболевания (например, опухоль мозга), поэтому необходимо тщательно обследовать ребенка с рецидивирующей, тяжелой или необычной по характеру головной болью. Реакция младенцев и детей на головную боль непредсказуема. Например, большинство детей на втором году жизни не могут описать головную боль и рассказать о своих ощущениях. Во время эпизода головной боли они могут стать раздражительными и капризными, появляется рвота, из-за фотофобии дети предпочитают находиться в темной комнате или часто трут глаза и голову руками. Дети испытывают трудности с описанием головной боли и связанных с ней симптомов. Наиболее важные причины головной боли в детском возрасте включают мигрень, повышение ВЧД, а также психогенные факторы или стресс. Нарушение рефракции, страбизм, синусит и аномалии зубной окклюзии (нарушение прикуса) — менее распространенные причины головной боли у детей.

### 618.1. МИГРЕНЬ

Мигренью называют рецидивирующую головную боль с бессимптомными межприступными периодами, для которой характерны по крайней мере три из следующих ассоциированных симптомов: боль в животе, тошнота или рвота, пульсирующая головная боль, односторонняя локализация головной боли, аура (зрительная, сенсорная, моторная), прекращение головной боли после сна, мигренозная головная боль в семейном анамнезе. Мигрень представляет собой очень важный и распространенный тип боли в детской популяции. Дети школьного возраста с мигренью жалуются на боль в шее и плечах, боль в животе, в спине и на оталгию (боль в ушах) чаще, чем дети с немигренозной головной болью. В большинстве случаев мигренозная головная боль не очень интенсивна и легко купируется на фоне консервативных мер, не требуя медикаментозной терапии. Наиболее ранний дебют мигрени описан у ребенка в возрасте 1 года. Частота мигрени среди школьников в возрасте 7–15 лет составила 4 % по результатам крупномасштабного исследования, проведенного в Швеции. Девочки более склонны

к мигрени в подростковом возрасте, ее распространенность у детей до 10 лет несколько выше у мальчиков, чем у девочек. Более чем в 50 % случаев после 10 лет наступает спонтанная длительная ремиссия. Среди взрослых мигренью страдают 5–10 % мужчин и 15–20 % женщин. Причина мигренозной головной боли неизвестна, однако наследственная предрасположенность к нарушению регуляции сосудистого тонуса, вероятно, играет важную роль в развитии мигрени. Гормональные изменения, пищевая аллергия, личностные особенности (амбициозность, стремление к достижению цели), стресс, яркий, сверкающий свет и громкий звук — все эти факторы имеют значение в развитии приступов. Повышение уровня циркулирующего серотонина (в крови), субстанции P, вазодилатирующего полипептида может оказывать прямое действие на экстра- и интракраниальные сосуды.

**Клинические проявления и классификация.** Мигрень можно классифицировать на подгруппы, включающие простую и классическую мигрень, мигренозные эквиваленты, кластерную головную боль и осложненную мигрень. Кластерная головная боль редко бывает в детском возрасте.

**Простая мигрень (мигрень без ауры).** Простая мигрень не сочетается с аурой и представляет собой наиболее распространенный тип мигрени у детей. Головная боль пульсирующая, чаще односторонняя в начале приступа или на всем его протяжении и локализована в бифронтальной (в лобной области с двух сторон) или височной области. Мигренозная головная боль у детей может не носить характера гемикрании (боль в половине головы), и интенсивность приступов меньше у детей, чем у взрослых. Головная боль обычно длится 1–3 ч, хотя может сохраняться и в течение суток. Боль может нарушать повседневную активность детей, так как физическая активность способствует усилению боли. Характерной особенностью мигрени у детей служит сильная тошнота и рвота, которые могут беспокоить ребенка больше, чем головная боль. Рвота может сочетаться с болью в животе и лихорадкой, поэтому состояние ребенка можно ошибочно интерпретировать как приступ аппендицита или кишечную инфекцию. Дополнительные симптомы включают выраженную бледность, фотофобию, головокружение, фонофобию, осмофобию (отвращение к запахам) и парестезии в кистях и стопах. Мигрень выявляется в семейном анамнезе, особенно по материнской линии, практически у 90 %

детей с простой мигренью. Поэтому, если указание на мигрень в семейном анамнезе отсутствует, диагноз простой мигрени у ребенка следует ставить с осторожностью.

Кроме того, возможна привязанность приступов мигрени к перименструальному или периовуляторному периоду, постепенное развитие головной боли после длительной физической нагрузки, облегчение ее после сна, стереотипные продромальные симптомы (гиперсомния, чувство голода, раздражительность, эмоциональная лабильность), непереносимость пищи или запахов и возникновение боли после стрессовой ситуации или на высоте стресса. Клинические проявления, требующие исключения более серьезных заболеваний, которые могут служить причиной головной боли, включают быстрое развитие первого приступа головной боли (до этого больной никогда не испытывал головной боли) или самой сильной головной боли (которую пациент раньше никогда не испытывал), изменение характера боли, прогрессирующую головную боль длительностью до нескольких дней, головную боль, возникшую после применения метода Вальсальвы или сочетающуюся с признаками системного заболевания (снижение массы тела, лихорадка), стойкими очаговыми неврологическими симптомами, судорожными приступами, потерей сознания, ригидностью затылочных мышц, краниальным шумом (сосудистый шум, выслушивающийся над областью головы), нарушением полей зрения или отеком диска зрительного нерва (бокс 618.1).

#### **Классическая мигрень (мигрень с аурой).**

При этом заболевании приступам головной боли предшествует аура. Зрительная аура редко встречается у маленьких детей с мигренью, но в случае возникновения она может принимать различные формы: нечеткость, помутнение зрения, скотома (выпадение участка поля зрения), фотопсия (вспышки света), мерцательная скотома (сверкающие белые зигзаги в поле зрения) или периодическое искажение формы предметов. Некоторые пациенты на этой стадии приступа отмечают головокружение и ощущение дурноты. Чувствительные нарушения включают периоральную парестезию и онемение кистей и стоп. Перед началом приступа классической мигрени может возникать искажение образа своего тела. После ауры у пациентов с классической мигренью развиваются симптомы приступа простой мигрени, описанные выше.

#### ◆ Бокс 618.1. Показания к нейровизуализации у ребенка с головной болью

- Патологические неврологические симптомы
- Снижение школьной успеваемости (отсутствующее ранее), поведенческие изменения, замедление темпов роста
- Головная боль будит ребенка; головная боль ранним утром, в сочетании с ее усилением
- Периодическая головная боль в сочетании с эпилептическими приступами, особенно парциальных
- Мигрень и судорожный приступ возникают в непосредственной взаимосвязи, сосудистые симптомы предшествуют развитию приступа (риск опухоли или артериовенозной мальформации составляет 20–50 %)
- Кластерная головная боль у ребенка; любой ребенок до 5–6 лет, у которого головная боль — основная жалоба
- Локальные неврологические симптомы, развивающиеся во время головной боли (например, осложненная мигрень)
- Локальные неврологические симптомы (за исключением классических зрительных симптомов мигрени), возникающие во время ауры, со стойкой латерализацией, локальные неврологические симптомы, сохраняющиеся или рецидивирующие в фазе головной боли
- Нарушение зрения, появляющееся на высоте головной боли, а не во время ауры
- Головная боль, возникающая во время кашля у детей и подростков

*Barlow C. F. Headaches and Migraine in Childhood. — Philadelphia: J. B. Lippincott, 1984. — P. 205; с изменениями.*

**Варианты мигрени.** Варианты мигрени включают циклическую рвоту, состояния острой спутанности сознания и доброкачественное пароксизмальное головокружение. Последнее заболевание обсуждалось в гл. 617. *Циклическая рвота* характеризуется циклическими, иногда ежемесячными, приступами тяжелой рвоты, которая может быть настолько интенсивной, что приводит к дегидратации и электролитным нарушениям, особенно у младенцев. Системные проявления, такие как лихорадка, боль в животе и диарея, вначале отсутствуют, но могут возникать при выраженной потере жидкости вследствие рвоты. Рвота может быть длительной и сохраняться в течение нескольких дней. Ребенок может выглядеть бледным и испуганным, сознание не нарушается. После глубокого сна ребенок просыпается здоровым с нормальным аппетитом

(как будто приступа рвоты не было). У многих детей с циклической рвотой в семейном анамнезе возникает мигрень; когда они становятся старше и начинают говорить, они описывают типичную мигренозную головную боль, что не оставляет сомнения в диагнозе и в существовании взаимосвязи между циклической рвотой и мигренью. Для лечения циклической рвоты применяют ректальное введение противорвотных препаратов, таких как дименгидринат или ондансетрон, и уделяют большое внимание адекватному возмещению жидкости, если рвота интенсивная. Другие причины циклической рвоты включают кишечную непроходимость (например, мальротация кишечника, интермиттирующий заворот кишок, врожденная мембрана двенадцатиперстной кишки, энтерогенная киста, компрессия верхней брыжеечной артерии и внутренние грыжи), пептическую язву, гастрит, лямблиоз, хронический панкреатит и болезнь Крона. Нарушение моторики ЖКТ и обструкция в месте перехода почечной лоханки в мочеточник также могут вызывать циклическую рвоту. Метаболические причины включают нарушение метаболизма аминокислот (например, дефицит орнитинтранскарбамилазы у гетерозиготных носителей аномального гена), органические ацидурии (пропионовая, метилмалоновая ацидемия), дефекты окисления жирных кислот (например, дефицит дегидрогеназы среднепочечной ацил-КоА), нарушения метаболизма углеводов (например, наследственная непереносимость фруктозы), острую интермиттирующую порфирию и объемные образования ЦНС (например, опухоль задней черепной ямки, гематома и выпот).

*Состояние острой спутанности сознания* также может быть проявлением мигрени. Мигрень может принимать причудливую форму, особенно у детей, характеризуясь спутанностью сознания, гиперактивностью, дезориентацией, отсутствием контакта с окружающими, нарушением памяти, рвотой и летаргией. Неврологическое обследование выявляет чувствительные расстройства, отсроченную реакцию на тактильную и болевую стимуляцию и (иногда) положительный рефлекс Бабинского. Дифференциальный диагноз включает токсическую (отравление лекарственными препаратами или пищевыми продуктами) энцефалопатию (преимущественно, у подростков), энцефалит, острый психоз, постприступное состояние, эпилептический статус абсансов (*petit mal*), травму головы и сепсис. Эпизоды острой спутанности сознания могут про-

должаться в течение нескольких часов, характерно их спонтанное прекращение после сна. Пациенты не помнят об этих состояниях. Диагноз, как правило, ставится ретроспективно, если пациент или члены его семьи вспоминают о том, что острому приступу спутанности сознания предшествовали сильная головная боль или зрительные симптомы, и при наличии мигрени в семейном анамнезе. Состояние острой спутанности сознания как проявление мигрени, вероятно, возникает в результате локализованного отека мозга, обусловленного повышением проницаемости сосудов во время приступа головной боли. На ЭЭГ, зарегистрированной во время и непосредственно после эпизода спутанности сознания, региональные области замедления (2–4 Гц), однако рутинная ЭЭГ возвращается к норме в течение нескольких дней.

*Осложненная мигрень.* Осложненная мигрень представляет собой развитие неврологических нарушений во время приступа головной боли и их сохранение после прекращения приступа. Наличие неврологических симптомов в сочетании с головной болью предполагает возможность структурного поражения мозга и требует подробного обследования. Выделяют три подгруппы осложненной мигрени.

У пациентов с *базиллярной мигренью* доминируют симптомы нарушения функции ствола мозга, обусловленные вазоконстрикцией базиллярной и задней мозговой артерии. Основные симптомы включают головокружение, звон в ушах, диплопию, нарушение зрения, скотому, атаксию и головную боль в затылочной области. Возможны дилатация зрачков и птоз. Может наблюдаться нарушение сознания с последующим развитием генерализованного приступа. После приступа наблюдается полное обратное развитие патологических неврологических симптомов. Мигрень в семейном анамнезе выявляется у большинства детей с этой формой мигрени. В подростковом или взрослом возрасте у многих из них развивается классическая мигрень. Приступ базиллярной мигрени может провоцироваться незначительной травмой головы. Заболевание описано у детей обоего пола, риск его наиболее высок у девочек до 4 лет.

*Офтальмоплегическая мигрень* относительно редко встречается в детском возрасте. Во время приступа отмечается паралич наружных мышц глаза, иннервируемых глазодвигательным нервом, на стороне головной боли. Это вызвано наруше-

нием кровоснабжения глазодвигательного нерва. Дифференциальный диагноз следует проводить главным образом с компрессией глазодвигательного нерва врожденной аневризмой. *Преходящая слепота (amaurosis fugax)* (острая обратимая односторонняя слепота) также может быть проявлением осложненной мигрени.

*Гемиплегическая мигрень* характеризуется развитием односторонних чувствительных или двигательных нарушений во время эпизода головной боли. Гемисиндромы чаще встречаются у детей, чем у взрослых, и могут проявляться в виде онемения лица, руки и ноги, односторонней мышечной слабости и афазии. У детей, как правило, не возникает более одного приступа. Неврологические симптомы могут быть транзиторными или сохраняются в течение нескольких дней. У детей развитие завершеного инсульта после одного эпизода гемиплегической мигрени нехарактерно. Гемиплегическая мигрень у детей старшего возраста и подростков отличается относительно благоприятным прогнозом, в семейном анамнезе пациентов часто обнаруживаются аналогичные гемиплегические эпизоды у родственников больных. Семейная гемиплегическая мигрень — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Заболевание характеризуется развитием гемиплегии во время головной боли и в некоторых поколениях сочетается с прогрессирующей атрофией мозжечка. У большинства пациентов с семейной гемиплегической мигренью обнаружены мутации в гене *CACNL1A4* на хромосоме 19p13.1. Дополнительные мутации могут быть идентифицированы в гене кальциевых каналов *CACNL1A4*; они отвечают за развитие наиболее распространенных типов мигрени.

У некоторых детей с мигренью развивается *синдром альтернирующей гемиплегии*, дебют которого отмечен в младенческом возрасте. Острое развитие гемиплегии может быть первым проявлением мигрени, гемиплегия может рецидивировать, поочередно вовлекая то одну, то другую сторону тела. Частые эпизоды вазоконстрикции в сочетании с ишемией в этой подгруппе детей могут приводить к необратимому поражению мозга, в результате которого развивается умственная отсталость и эпилепсия.

**Диагноз и дифференциальная диагностика.** Подробный анамнез и физикальное обследование в большинстве случаев позволяют установить диагноз. Базиллярную мигрень следует дифференци-

ровать с некоторыми врожденными аномалиями черепа и шейного отдела позвоночника, опухолью задней черепной ямки, воздействием токсинов, токсическим действием лекарственных препаратов, метаболическими заболеваниями, включая болезнь Ли и дефицит пируватдекарбоксилазы. У детей с гемиплегической мигренью следует исключать артериовенозную мальформацию, MELAS-синдром (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсульт), опухоль мозга, паралич Тодда, нарушения свертываемости крови, гемоглобинопатии, например серповидноклеточная анемия, и метаболические заболевания, включая гомоцистинурию. Детям с мигренью показано исследование липидного профиля; при сборе анамнеза следует выяснять, были ли у родственников больного случаи инфаркта или инсульта в раннем возрасте. Мигрень может развиваться у пациентов с СКВ, а также служить проявлением кокаиновой зависимости. Объем лабораторного и радиологического исследования зависит от совокупности клинических симптомов и патологических нарушений, выявленных в процессе неврологического осмотра. Проведение КТ или МРТ показано, если головная боль сочетается с необычными симптомами (см. выше) или при подозрении на повышение ВЧД (см. бокс 618.1).

**Лечение.** Исключение некоторых *провоцирующих факторов* может способствовать профилактике мигренозных приступов. У небольшой части детей можно идентифицировать специфические факторы, которые всегда вызывают головную боль. Наиболее распространенные провоцирующие факторы головной боли включают стресс, усталость и тревогу. Стрессовая ситуация у ребенка может быть обусловлена проблемами в семье или в школе, особенно при психологическом давлении на пациента или при предъявлении ему недостижимых требований. Дети, у которых возникает рецидивирующая головная боль на протяжении учебного года, могут страдать от нарушений школьной успеваемости или находиться в ситуации чрезмерно высокой конкуренции в классе. Переоценка школьной нагрузки ребенка и его возможностей может служить важным этапом в лечении головной боли. В некоторых исследованиях предполагается, что ряд пищевых продуктов может провоцировать приступы мигрени, к ним относятся орехи, шоколад, напитки, содержащие колу, хот-дог, острая мясная пища, копченая рыба и блюда китайской кухни (со-

державшие глутамат натрия). Если в анамнезе есть взаимосвязь между употреблением определенного продукта и развитием головной боли, рекомендуется исключить этот продукт из пищевого рациона. Исключение воздействия яркого мелькающего света, пребывания на солнце, чрезмерной физической нагрузки, травм головы, громкого звука, голода, переутомления, укачивания в транспорте и приема некоторых лекарственных препаратов (включая алкоголь и оральные контрацептивы) показано, если в анамнезе имеется взаимосвязь между воздействием этих факторов и приступами мигрени. Частота и тяжесть приступов мигрени значительно уменьшаются по крайней мере у 50 % детей, которые соблюдают рекомендации врача, полученные после подробного анамнеза и неврологического осмотра.

Лечение острого приступа мигрени должно включать *анальгетики* и *противорвотные средства*. В большинстве случаев в лечении мигренозной головной боли у детей эффективно рациональное применение *ацетаминофена* (парацетамол) или *ибупрофена*, особенно если головная боль неинтенсивная, редкая и непродолжительная. К дополнительным препаратам для лечения более тяжелых приступов мигрени относятся *напроксен*, *кеторолак*, *кодеин*, *буторфанол* и *меперидин*. Применение препаратов, содержащих *эрготамин* (эрготамина тартрат или дигидроэрготамин), возможно у детей более старшего возраста и у подростков с тяжелыми приступами классической мигрени; эти препараты наиболее эффективны на первых стадиях мигренозного приступа. Обычная доза составляет 1 мг, ее можно принимать внутрь, вводиться подкожно или ректально в форме свечей. Повторный прием препарата возможен через 30 мин. Эрготамин не следует назначать пациентам с гемиплегической мигренью. Эрготамины часто неэффективны у детей, так как они должны применяться на ранней стадии головной боли. Большинство детей не имеют представление об ауре или не могут сообщить о начале приступа своим родителям. Противорвотные препараты, например *дименгидринат* в дозе 5 мг/кг/сут (в 4 приема), могут играть основную роль в лечении приступа, если главный симптом — рвота. Ребенок обычно предпочитает находиться во время приступа в тихой затемненной комнате, а через несколько часов после глубокого сна просыпается бодрым, головная боль отсутствует. *Суматриптан* — специфический

и селективный агонист рецепторов 5-гидрокси-триптамина, эффективен в лечении острой фазы приступа как классической, так и простой мигрени у взрослых. Препарат можно вводить подкожно, назально или принимать внутрь; побочные эффекты, включая приливы жара, тошноту, рвоту, утомляемость и сонливость, обычно минимально выражены и транзиторны. В одном из контролируемых исследований назальный спрей суматриптана в дозе 20 мг показал высокую эффективность и хорошую переносимость в лечении острых приступов мигрени у подростков. Имеются сообщения о развитии гипертензии и спазма коронарных артерий на фоне приема суматриптана. В настоящее время препарат не разрешен к применению у пациентов до 18 лет. Исследования с участием детей младшего возраста показали, что у детей суматриптан менее эффективен, чем у подростков и взрослых, и отсутствуют достоверные различия между препаратом и плацебо.

У детей возможно развитие тяжелых некурабельных мигренозных приступов или мигренозного статуса, резистентных к традиционной медикаментозной терапии. *Хлорпромазин* может эффективно купировать проявления мигрени на короткий срок (5–6 дней). Препарат назначается в дозе 2 мг/кг/сут перорально (доза делится на несколько приемов, препарат принимается каждые 4–6 ч) или в дозе 4 мг/кг/сут (делится на несколько приемов, вводится ректально каждые 6–8 ч). Внутривенное введение хлорпромазина по 0,5–1,0 мг/кг каждые 6–8 ч часто эффективно в лечении острого приступа мигрени в амбулаторных условиях. В одном исследовании внутривенное введение *прохлорперазина* в дозе 0,13–0,15 мг/кг оказалось высокоэффективным в купировании резистентных приступов мигрени у детей, при этом значимые побочные реакции отсутствовали.

Решение о назначении *длительной ежедневной медикаментозной терапии* зависит от тяжести и частоты приступов мигрени, влияния заболевания на повседневную активность ребенка, включая посещаемость школы, школьную успеваемость и организацию досуга. Профилактическую терапию следует назначать в том случае, если у ребенка наблюдается более 2–4 тяжелых мигренозных приступов в месяц или ребенок не может регулярно посещать школу. Хотя только небольшое количество лекарственных препаратов тестировалось в контролируемых клинических исследованиях у

детей, в большинстве центров препаратом выбора служит  $\beta$ -адреноблокатор пропранолол. Пропранолол назначается детям 7–8 лет и старше по 10–20 мг 3 раза в день (начиная с 10 мг/сут и постепенно увеличивая дозу до максимальной или до достижения желаемого терапевтического эффекта). Распространенной ошибкой является преждевременная отмена препарата, так как часто время лечения до проявления терапевтического эффекта занимает от нескольких недель до месяца. К дополнительным препаратам из группы  $\beta$ -блокаторов относятся атенолол, метопролол и надолол. Другие препараты для профилактики мигрени включают блокаторы кальциевых каналов (флунаризин, верапамил), трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин), нестероидные противовоспалительные препараты и антагонисты серотониновых рецепторов (метисергид<sup>1</sup> или пизотилин). Если препарат эффективен, его прием обычно продолжают в течение года, особенно на протяжении учебного года.

*Поведенческая терапия* — эффективный метод лечения мигрени у некоторых детей и подростков. Биологическая обратная связь и самогипноз заменяют фармакологическую терапию в некоторых центрах в связи с нежелательными побочными эффектами препаратов и потенциальной возможностью лекарственной зависимости при приеме некоторых из них. Метод биологической обратной связи можно применять у большинства детей старше 8 лет, эффективность метода была доказана во многих клинических исследованиях. В нескольких исследованиях с участием детей, страдающих мигренью, показано значительное уменьшение частоты и отсутствие изменений в интенсивности головной боли у пациентов, занимающихся самогипнозом, по сравнению с пациентами, принимающими плацебо или пропранолол. Многие педиатрические клиники головной боли принимают на работу социальных работников, имеющих опыт в ее лечении. Дети достаточно легко внушаемы и часто могут научиться контролировать боль, связанную с мигренозным приступом, без лекарственных препаратов.

<sup>1</sup> Не применяется у детей до 10 лет, длительность приема не должна превышать 3 мес., так как имеются сообщения о развитии ретроперитонеального или легочного фиброза при постоянном приеме препарата более 6 мес.

## 618.2. ОРГАНИЧЕСКАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Головная боль может быть первым симптомом повышения ВЧД. Такая головная боль возникает в результате напряжения или натяжения сосудов мозга либо твердой мозговой оболочки первоначально спорадически, преимущественно в ранние утренние часы или вскоре после пробуждения. Головная боль диффузная и генерализованная и более выражена в лобной и затылочной областях. Дебют может быть незаметным, боль усиливается при любых действиях, приводящих к повышению ВЧД (например, кашель, чиханье и напряжение во время дефекации). При повышении ВЧД появляется сонливость (летаргия, заторможенность) и раздражительность, головная боль становится постоянной. Рвота в ранние утренние часы часто ассоциируется с повышением ВЧД. Причины органической головной боли у детей включают опухоли мозга, особенно локализирующиеся в задней черепной ямке, гидроцефалию, менингит, энцефалит, абсцесс мозга, субдуральную гематому, хроническое отравление свинцом, синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии (синдром псевдоопухли головного мозга). Дополнительные причины органической головной боли у детей, которые могут не ассоциироваться с повышением ВЧД, включают артериовенозные мальформации, мешотчатую аневризму, диффузные болезни соединительной ткани с поражением ЦНС, гипертоническую энцефалопатию, острое субарахноидальное кровоизлияние и инсульт. Лечение органической головной боли зависит от этиологии. На первом этапе необходимы подробный анамнез и физикальное обследование, включая измерение АД и исследования глазного дна. Выбор лабораторных методов исследования и методов нейровизуализации зависит от данных анамнеза и результатов физикального обследования.

## 618.3. ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ

Головная боль напряжения (стрессовая головная боль) относительно редко встречается у детей, особенно до пубертатного возраста, их обычно трудно дифференцировать от мигренозной головной боли. У одного пациента часто сочетаются оба вида головной боли. Головная боль напряжения редко возникает в утренние часы и наиболее выражена

в дневное время, во время пребывания ребенка в школе (особенно часто во время контрольных или в других эмоционально-провоцирующих ситуациях). Хотя эта головная боль может быть стойкой и длиться в течение нескольких недель, ее интенсивность меняется в течение дня. Пациенты описывают головную боль как ноющую или тупую, но изредка головная боль ощущается как пульсирующая. В большинстве случаев головная боль напряжения у детей локализуется в лобной области, однако возможна боль в области темени или затылка. В отличие от мигрени и головной боли, ассоциированной с повышением ВЧД, головная боль напряжения, как правило, не сочетается с тошнотой и рвотой.

Диагноз головной боли напряжения ставится исключительно на основании данных анамнеза и физикального обследования; необходимости в ЭЭГ и КТ, как правило, не возникает. Лечение направлено на поиск возможных эмоциональных или стрессовых факторов, лежащих в основе заболевания. Большинство детей могут оказать большую помощь в поиске причины головной боли и при благоприятной ситуации рассказать о беспокоящих их переживаниях и конфликтных ситуациях. Основные факторы включают низкую самооценку, страх перед школой и отсутствие уверенности в себе. Депрессия у ребенка периодически проявляется в виде тяжелой головной боли. Эти пациенты могут также предъявлять жалобы на внезапные изменения настроения, потерю массы тела, анорексию, нарушение сна, повышенную утомляемость и нежелание участвовать в общественной жизни.

Лечение головной боли напряжения начинается с объяснения ее происхождения и роли стресса в нем. Тревога и стресс могут подсознательно вызывать постоянное изометрическое сокращение височных, жевательных и трапециевидных мышц, что приводит к характерной тупой, ноющей головной боли. Необходимо предпринять меры для исключения очевидных ситуаций, провоцирующих тревогу. Медикаментозное лечение часто ограничивается применением ацетаминофена и других легких анальгетиков. В редких случаях возникает необходимость в приеме седативных препаратов и антидепрессантов. У детей с тяжелой головной болью улучшение может наступить после недолгой госпитализации, особенно при подозрении на депрессию, лежащую в основе головной боли. В стационаре проводится наблюдение за отношением ребенка с другими пациентами, обслуживающим персоналом

и врачами, с родственниками, чтобы решить вопрос о необходимости психотропной терапии. В большинстве случаев за период наблюдения головная боль у ребенка значительно уменьшается. Как и в случае мигренозной головной боли, биологическая обратная связь и самогипноз эффективны у некоторых пациентов с головной болью напряжения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Anttila P., Metabonkalu L., Mikkelsen M. et al.* Comorbidity of other pains in school children with migraine or non-migrainous headache. *J Pediatr* 2001; 138: 176.
- Borge A. I. H., Nordhagen R., Moe B. et al.* Prevalence and persistence of stomach ache and headache among children. Follow-up of a cohort of Norwegian children from 4 to 10 years of age. *Acta Paediatr* 1994; 83: 433.
- Forsythe W. I., Gillies D., Sills M. A.* Propranolol in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 737.
- Gardner K., Barmada M. M., Ptacek L. J. et al.* A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. *Neurology* 1997; 49: 1231.
- Gascon G., Barlow C.* Juvenile migraine, presenting as an acute confusional state. *Pediatrics* 1970; 45: 628.
- Goodsby P. J., Lipton R. B., Ferrari M. D.* Migraine — Current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 257–70.
- Hämäläinen M. L., Hoppu K., Santavuori P.* Sumatriptan for migraine attacks in children: A randomized placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 48: 1100.
- Hämäläinen M. L., Hoppu K., Valkeila E. et al.* Ibuprofen and acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48: 103.
- Igarashi M., May W. N., Golden G. S.* Pharmacologic treatment of childhood migraine. *J Pediatr* 1992; 120: 653.
- Kabbouche M. A., Vockell A.-L. B., LeCates S. L. et al.* Tolerability and effectiveness of prochlorperazine for intractable migraine in children. *Pediatrics* 2001; 107: e62.
- Olness H., MacDonald J. T., Uden D. L.* Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987; 79: 593.
- Pryse-Phillips W. E., Dodick D. W., Edmeads J. G. et al.* Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Can Med Assoc J* 1991; 156: 1273.
- Schwartz B. S., Stewart W. F., Simon D. et al.* Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998; 279: 381.
- Verret S., Steel J. C.* Alternating hemiplegia of childhood: A report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. *Pediatrics* 1971; 47: 675.
- Wasiewski W. W.* Preventive therapy in pediatric migraine. *J Child Neurol* 2001; 16: 71–8.

Wimmer P., Rothner A. D., Saper J. et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000; 106: 989.

## Глава 619

### Нейрокутаные синдромы

Роберт Г. А. Хаслам  
(Robert H. A. Haslam)

Нейрокутаные синдромы — группа гетерогенных заболеваний с сочетанным поражением кожи и ЦНС. Большинство заболеваний имеет наследственный характер и, вероятно, развивается в результате нарушения дифференциации примитивной эктодермы. К группе нейрокутаных синдромов относятся нейрофиброматоз, туберозный склероз, болезнь Стерджа–Вебера, болезнь Клиппеля–Линдау, атаксия–телеангиэктазия, синдром линейного невуза, гипомеланоз Ито (см. т. 3, гл. 363) и недержание пигмента (см. т. 3, гл. 362).

#### 619.1. НЕЙРОФИБРОМАТОЗ

Нейрофиброматоз (НФ), или болезнь Реклингхаузена, — распространенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Оно характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, так как в процесс могут вовлекаться практически все системы и органы, и прогрессирующим течением: характерные признаки заболевания могут присутствовать уже при рождении, однако развитие осложнений может быть отсрочено на несколько десятилетий. НФ возникает в результате нарушения дифференциации клеток нервного гребня и процессов миграции на ранних стадиях эмбриогенеза (см. т. 3, гл. 362).

**Клинические проявления и диагностика.** Выделяют две различные формы НФ. Наиболее распространен нейрофиброматоз типа 1 (НФ-1), встречающийся с частотой 1:4000. Диагноз ставится при наличии любых двух из следующих признаков.

1. *Шесть пятен цвета кофе с молоком или более размером более 5 мм (учитывается максимальный*

*диаметр) в препубертатном периоде и более 15 мм (максимальный диаметр) в постпубертатном периоде.* Пятна цвета кофе с молоком — отличительный признак заболевания, они присутствуют практически у 100 % пациентов с НФ, зачастую уже при рождении, но затем их размер и количество увеличиваются, пигментация становится более выраженной, особенно в первые годы жизни. Пятна могут располагаться на разных участках кожи, преимущественно на туловище и конечностях, пятна на лице менее характерны.

2. *Веснучатость (точечная гиперпигментация) в подмышечной или паховой областях* — множественные гиперпигментированные участки размером 2–3 мм в диаметре.

3. *Два узелка Лиша на радужке или более.* Узелки Лиша — гамартомы, локализованные на радужке, лучше выявляются при исследовании с помощью щелевой лампы. Они определяются более чем у 74 % пациентов с НФ-1, но нехарактерны для НФ-2. Вероятность этого симптома увеличивается с возрастом; узелки Лиша определяются только у 5 % пациентов до 3 лет, у 42 % детей в возрасте 3–4 лет и у 100 % взрослых в возрасте 21 год или старше.

4. *Две нейрофибромы или более либо одна плексиформная нейрофиброма.* Нейрофибромы в типичных случаях возникают на коже, но могут располагаться вдоль стволов периферических нервов и кровеносных сосудов, а также во внутренних органах, включая ЖКТ. Кожные нейрофибромы выявляются, как правило, в подростковом возрасте или во время беременности, что предполагает влияние гормональных факторов. Они обычно небольшого размера, упругой, эластичной консистенции, с легким багрянистым (фиолетовым) оттенком окружающей кожи. Плексиформные нейрофибромы обычно выявляются при рождении и возникают в результате диффузного утолщения нервных стволов, которые часто локализируются на лице в орбитальной или височной области. Кожа вокруг плексиформной нейрофибромы может быть гиперпигментирована и выглядит темнее, чем пятна цвета кофе с молоком. Плексиформная нейрофиброма может вызывать чрезмерный рост конечности и деформацию соответствующей кости.

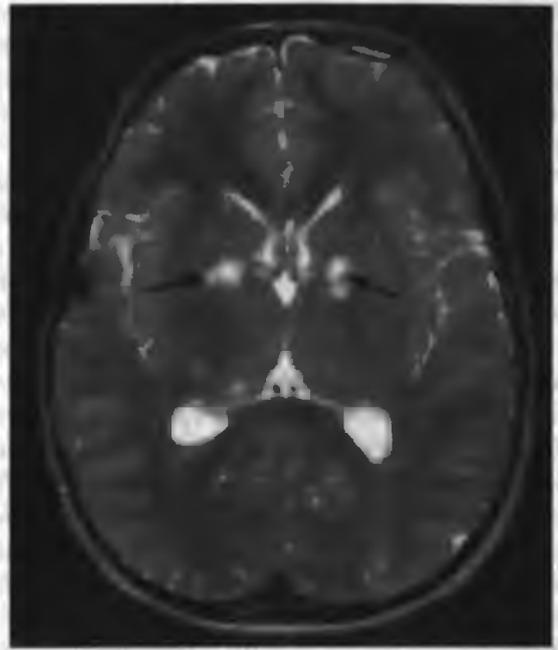
5. *Характерные поражения костей,* включая дисплазию клиновидной кости (которая может быть причиной пульсирующего экзофтальма) или кортикальное утолщение длинных костей в сочета-

нии с псевдоартрозом или без него. Сколиоз представляет собой одно из наиболее распространенных ортопедических нарушений при НФ-1, хотя это менее специфичный симптом, поэтому он не относится к диагностическим критериям.

6. *Глиома зрительного нерва* бывает примерно у 15 % пациентов с НФ-1. Эта относительно доброкачественная опухоль состоит из глиозных клеток и муцинозного вещества. У большинства пациентов с глиомой зрительного нерва клинические проявления отсутствуют; зрение нормальное или почти нормальное, но примерно у 20 % из них выявляются зрительные нарушения или признаки преждевременного полового развития вследствие опухолевой инвазии гипоталамуса. Дети редко ощущают одностороннюю потерю зрения, что может служить причиной поздней диагностики заболевания. У пациентов с односторонней глиомой зрительного нерва как правило нарушена реакция зрачка на свет. Для исследования реакции зрачка на свет каждый глаз поочередно стимулируют ярким светом. На стороне поражения зрачок не сужается, но при освещении здорового глаза возникает равномерное сужение зрачков с двух сторон. У пациентов с НФ-1 и плексиформной невромой века высок риск глиомы зрительного нерва на стороне нейрофибромы. Признаками глиомы зрительного нерва на МРТ служит диффузное утолщение, локальное увеличение или ограниченный объемный процесс, локализованный в области зрительного нерва или хиазмы.

7. *У пациента имеются родственники первой степени родства с НФ-1, диагноз которого базируется на приведенных выше критериях.* Большинство мутаций при НФ-1 наследуется по отцовской линии. Ген НФ-1 локализован на хромосоме 17q11.2 и кодирует все мРНК размером 11–13 kb, содержащие по крайней мере 59 экзонов, которые продуцируют белок нейрофибрин.

У детей с НФ-1 имеется *риск поражения нервной системы*. МР-исследование у отдельных детей выявило патологические сигналы в области бледного шара, таламуса и внутренней капсулы, что может быть признаком низкодифференцированной глиомы или гамартомы, не выявляемой на КТ (рис. 619.1). Эти изменения могут быть ассоциированы с частым снижением школьной успеваемости, синдромом дефицита внимания и речевых нарушений у детей с НФ-1. Сложные парциальные и генерализованные тонико-клонические присту-



**Рис. 619.1.** МР-томограмма в режиме Т2 пациента с НФ. Зоны повышенного сигнала в области базальных ганглиев (черные стрелки) — МР-признаки гамартом

пы — частое осложнение заболевания. Гидроцефалия — редкий симптом, возникающий вследствие стеноза водопровода мозга, макроцефалия с нормальным размером желудочков встречается часто. Возможно поражение сосудов мозга с развитием аневризмы или стеноза вследствие болезни мюммия (см. рис. 623.1). Возможны неврологические нарушения, включая транзиторные ишемические атаки, гемипарез, и когнитивные нарушения. Неудивительно, что выраженность *психических нарушений* зависит от тяжести заболевания и полиморфизма клинической картины. Признаки преждевременного полового созревания могут быть выражены как в ассоциации с поражением хиазмы зрительных нервов и гипоталамуса, так и при его отсутствии. *Злокачественные опухоли* также относятся к тяжелым осложнениям НФ-1. Нейрофиброма в некоторых случаях может перерождаться в нейрофибросаркому или злокачественную шванному. У пациентов с НФ-1 высок риск гипертензии в результате стеноза сосудов почек или феохромоцитомы. Частота развития феохромоцитомы, рабдомиосаркомы, лейкоза, опухоли Вильмса выше у пациентов с НФ-1, чем в общей популяции. Описано необычное сочетание миелоидного лейкоза, ювенильной ксантогранулемы и НФ-1. Опухоли ЦНС,

включая глиому зрительных нервов, менингиому ствола и спинного мозга, нейрофибром, астроцитому и невриному, ответственны за значительную морбидность и летальность в связи с повышением их распространенности у пациентов с НФ-1.

Тип 2 диагностируется примерно у 10 % пациентов с НФ, встречается с частотой 1:50 000. Диагноз может быть установлен при наличии хотя бы одного из следующих признаков: 1) *билатеральные новообразования VIII черепного нерва*, представляющие собой невриномы слухового (VIII) нерва, выявляемые на КТ или МРТ; 2) *наличие родственников первой степени родства* (родителей, детей, сиблингов) с НФ-2 в сочетании с унилатеральным новообразованием VIII черепного нерва или любыми двумя из следующих признаков: нейрофиброма, менингиома, глиома, шваннома или ювенильное заднее подкапсульное помутнение хрусталика. *Билатеральная невринома слухового нерва* — основной отличительный симптом НФ-2. Нарушение слуха, слабость мимических мышц, головная боль и нарушение координации могут появиться в детском возрасте, признаки объемного процесса в мостомозжечковом углу чаще выявляются на 2-м или 3-м десятилетии жизни. Хотя пятна цвета кофе с молоком и кожные нейрофибромы служат классическим проявлением НФ-1, они значительно реже встречаются при НФ-2. Заднее подкапсульное помутнение хрусталика выявляется примерно у 50 % пациентов с НФ-2. Как и при НФ-1, опухоли ЦНС, включая шванномы, глиальные опухоли и менингиомы, часто встречаются у пациентов с НФ-2. Ген НФ-2, по данным хромосомного анализа, локализован рядом с центром длинного плеча хромосомы 22q11.1.

**Лечение.** Поскольку специфическое лечение для НФ не разработано, терапия включает генетическое консультирование и раннее обнаружение поддающихся лечению клинических проявлений и осложнений заболевания. В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья (National Institute of Health — НИИ) объем обследования определяется результатами физикального обследования и данными неврологического статуса (т. е. клиническими проявлениями заболевания). Лабораторное исследование у пациентов с бессимптомным течением заболевания, как правило, малоинформативно, особенно ВВ, ЭЭГ, КТ или МРТ. Мнения относительно показаний для нейровизуализации при НФ-1 противоречивы, хотя нет

сомнения в том, что при неврологических нарушениях (например, слепота или нарушение зрения, проптоз, симптомы повышения ВЧД) она должна проводиться незамедлительно. В соответствии с рекомендациями НИИ рутинная нейровизуализация не показана, так как обычно терапия детям с НФ-1 без клинических проявлений не требуется. Рекомендуется подробный сбор анамнеза и регулярные осмотры педиатром, а также ежегодное офтальмологическое обследование детским офтальмологом. Риск передачи заболевания от родителя с НФ потомству составляет 50 % при каждой беременности. Тип нейрофиброматоза (НФ-1 и НФ-2) передается следующим поколениям. Поскольку примерно в 50 % случаев НФ развивается в результате мутации *de novo*, необходимо обследование обоих родителей (в том числе исследование с помощью щелевой лампы для выявления узелков Лиша) для определения риска рождения больного ребенка при будущих беременностях. Стандартная ДНК-диагностика не применяется для пренатальной диагностики НФ-1 в связи с большим размером гена и значительным количеством мутаций. Однако пренатальная диагностика возможна, если известна мутация, вызвавшая заболевание у родителя ребенка. Большинство случаев НФ-2 является результатом мутации. Точным методом пренатальной диагностики служит исследование фетальной ДНК с целью выявления характерного однополосочного конформационного полиморфизма измененных ДНК-последовательностей. В семейных случаях заболевания, когда среди членов семьи есть как здоровые люди, так и пациенты с НФ, возможен анализ групп сцепления генов, повышающий точность пренатальной диагностики.

## 619.2. ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ

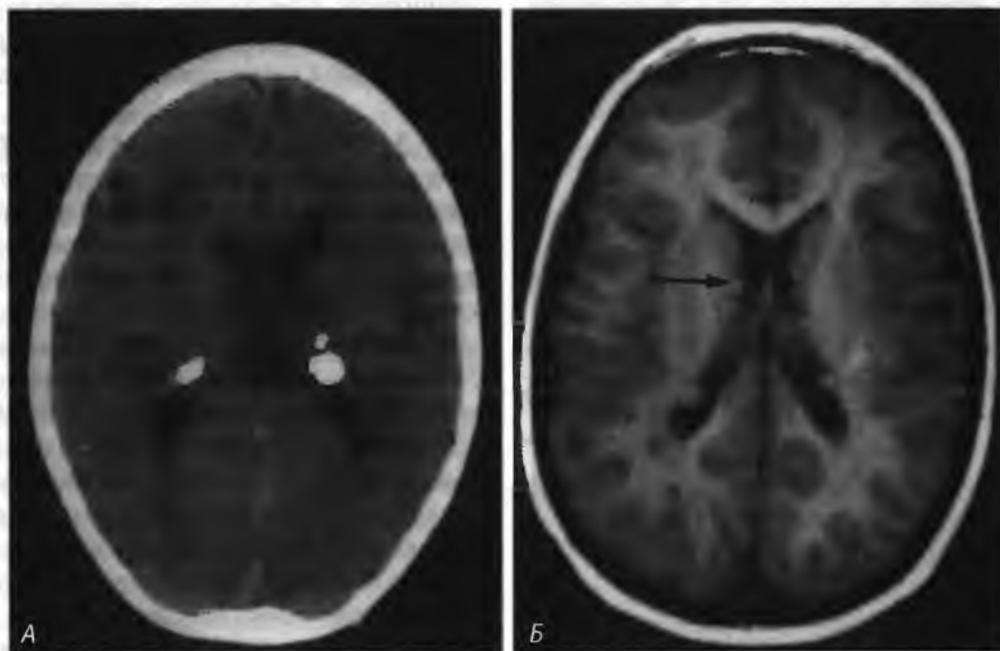
Туберозный склероз наследуется по аутосомно-доминантному типу, частота заболевания составляет 1:6000. Молекулярно-генетические исследования идентифицировали два локуса туберозного склероза. Ген *TSC1* локализован на хромосоме 9q34, а *TSC2* — на хромосоме 16p13. По крайней мере у 50 % пациентов заболевание носит спорадический характер и вызвано появлением новых мутаций. *TSC1* размером 8,6 kb кодирует белок с молекулярной массой 130 кДа, названный *гамартин*. Ген *TSC2* кодирует синтез белка *туберин*. Туберозный склероз — гетерогенное заболевание с широким спек-

тром клинических проявлений, варьирующих от тяжелой умственной отсталости и эпилептических приступов до нормального интеллекта и отсутствия приступов, часто среди членов одной семьи. Как правило, чем меньше возраст, в котором проявляются симптомы туберозного склероза, тем больше вероятность развития умственной отсталости. При туберозном склерозе кроме кожи и головного мозга поражаются многие системы органов, включая сердце, почки, глаза, легкие и кости.

**Патоморфология.** Характерной особенностью поражения мозга при туберозном склерозе служит образование туберсов. Туберсы локализуются в извилинах полушарий мозга, часто в субэпидимальной области, где они кальцифицируются и выступают в полость желудочков в виде капающей свечи. Туберсы в области отверстия Монро могут вызывать нарушения тока ликвора и развитие гидроцефалии. Микроскопическое исследование туберса выявляет уменьшение количества нейронов, пролиферацию астроцитов и наличие многоядерных гигантских нейронов причудливой формы. МРТ позволяет идентифицировать туберсы. Как правило, чем больше число туберсов, тем более выражены у пациента неврологические нарушения.

**Клинические проявления.** Туберозный склероз может дебютировать в грудном возрасте с развития младенческих спазмов и появления паттерна гипсаритмии на ЭЭГ. При осмотре кожи туловища и конечностей у 90 % пациентов в этой возрастной группе выявляются типичные гипопигментированные пятна, напоминающие листья ясеня. Эти пятна лучше видны в свете УФ-лампы Вуда (см. гл. 684). На КТ в типичных случаях кальцифицированные туберсы в перивентрикулярной области, однако эти признаки могут отсутствовать до 3–4-летнего возраста (рис. 619.2). Эпилептические приступы могут быть резистентными к антиэпилептической терапии, а в более старшем возрасте трансформироваться в миоклоническую эпилепсию. В Европе и Канаде при младенческих спазмах в структуре туберозного склероза часто назначается вигабатрин (а не АКТГ) с хорошими результатами. В США вигабатрин не зарегистрирован. У детей младшего возраста с младенческими спазмами и туберозным склерозом с большой частотой выявляется умственная отсталость.

В детском возрасте туберозный склероз наиболее часто выражается генерализованными приступами и патогномичным поражением кожи. Адено-



**Рис. 619.2.** Туберозный склероз:

А — на КТ субэпидимальные кальцинаты, характерные для туберозного склероза; Б — на МРТ множественные субэпидимальные узелки у того же пациента (черная стрелка). На КТ и МРТ визуализируются паренхиматозные туберсы в виде участков низкой плотности в веществе мозга

ма сальных желез появляется в возрасте от 4 до 6 лет в виде мелких красных пузырьков на спинке носа и в области щек, которые иногда ошибочно принимают за угревую сыпь. Со временем пузырьки увеличиваются в размерах, срастаются и принимают мясистую консистенцию. Для туберозного склероза также характерны *участки шагреновой кожи* — шершавые участки, приподнимающиеся над поверхностью кожи с консистенцией апельсиновой корки, преимущественно в пояснично-крестцовой области. В подростковом возрасте у многих пациентов на пальцах рук и ног развиваются подногтевые или околоногтевые фибромы из прозрачного слоя (*stratum lucidum*). Поражения сетчатки могут быть двух видов: опухоли по типу тутовой ягоды, происходящие из диска зрительного нерва, или круглые, плоские серые образования (факомы) в области диска зрительного нерва (рис. 619.3). Опухоли мозга менее характерны для туберозного склероза, чем для НФ, однако иногда туберс может трансформироваться в злокачественную астроцитому. Примерно у 50 % детей с туберозным склерозом выявляются рабдомиомы сердца, которые можно диагностировать внутриутробно у плода из группы риска с помощью ЭхоКГ. Рабдомиомы могут быть множественными или локализоваться на верхушке левого желудочка; хотя рабдомиомы



Рис. 619.3. Астроцитомы сетчатки (опухоль по типу тутовой ягоды) у пациента с туберозным склерозом

могут быть причиной застойной сердечной недостаточности или аритмии, имеется тенденция к их медленному спонтанному обратному развитию. У большинства пациентов выявляются гамартомы или поликистозы почек, что приводит к гематурии, болевому синдрому, а в некоторых случаях — к почечной недостаточности. Ангиомиолипомы могут вызывать генерализованные кистозные или фиброзные изменения в легких и обуславливать развитие спонтанного пневмоторакса.

**Диагностика.** При обследовании младенца с младенческими спазмами необходимо исключать туберозный склероз. Для этого необходимы осмотр кожных покровов у всех пациентов для обнаружения типичных кожных изменений и офтальмологическое обследование для выявления характерных изменений на сетчатке глаза. КТ или МРТ головного мозга позволяет подтвердить диагноз в большинстве случаев.

**Лечение.** Терапевтические мероприятия включают антиэпилептическую терапию и симптоматическое лечение после почечной УЗИ, ЭхоКГ и рентгенографии легких в зависимости от результатов обследования. Симптомы повышенного ВЧД позволяют предположить обструкцию отверстия Монро туберсом или злокачественной опухолью, возникшую в результате злокачественной трансформации туберса, и требуют незамедлительного обследования и хирургического вмешательства.

### 619.3. БОЛЕЗНЬ СТЕРДЖА–ВЕБЕРА

Для болезни Стерджа–Вебера характерно сочетание симптомов, включая пламенеющий невус на лице (пятно темно-красного цвета), эпилептические приступы, гемипарез, внутричерепные кальцинаты и, во многих случаях, умственную отсталость. Заболевание носит спорадический характер, встречаясь с частотой примерно 1:50 000.

**Этиология.** Считается, что причиной заболевания служит аномальное развитие примитивного сосудистого ложа на ранних стадиях формирования сосудов мозга (васкуляризации мозга). В этот период происходит реорганизация кровоснабжения головного мозга, менингеальных оболочек и лица, в то время как примитивная эктодерма в определенной области дифференцируется на кожу верхней части лица и структуры нервной системы в затылочной доле мозга. У пациентов с болезнью Стерджа–Вебера лептоменингеальные оболочки в

этой области избыточно васкуляризируются, а в покрытых ими участках мозга идет процесс атрофии и кальцификации, захватывающий особенно молекулярный слой коры.

**Клинические проявления.** Невус на лице виден при рождении, как правило, он односторонний и всегда располагается в области верхней части лица и верхнего века. Невусы могут также быть в нижней части лица, на туловище и на слизистой оболочке полости рта и глотки. Не у всех детей с лицевым невусом диагностируется болезнь Стерджа–Вебера (см. т. 3, гл. 360). Пламенеющий невус часто сочетается с буфтальмом и глаукомой на той же стороне. У большинства пациентов на первом году жизни дебютируют эпилептические приступы. Как правило, они представляют собой фокальные тонико-клонические приступы и вовлекают контралатеральные конечности (по отношению к лицевому невусу). Приступы часто резистентны к антиэпилептической терапии и во многих случаях сочетаются с медленно прогрессирующим гемипарезом. Хотя психомоторное развитие на первом году жизни в пределах нормы, в позднем детском возрасте, по крайней мере в 50 % случаев, развиваются умственная отсталость или тяжелые проблемы обучения. Возможно, причиной служат длительные генерализованные судороги и прогрессирующая церебральная атрофия, вторичная по отношению к локальной гипоксии и применению многочисленных антиконвульсантов.

**Диагностика.** На рентгенограмме черепа у большинства пациентов выявляются внутримозговые кальцинаты в затылочно-теменной области характерной змеевидной формы. КТ позволяет определить протяженность кальцинатов, которые, как правило, ассоциируются с унилатеральной кортикальной атрофией и ипсилатеральной дилатацией бокового желудочка (рис. 619.4).

**Лечение.** Подходы к лечению болезни Стерджа–Вебера мультифакторны и противоречивы. Частота приступов и значительный риск развития умственной отсталости оказывают влияние на схему лечения. У пациентов, у которых достигнут хороший контроль над приступами, развитие нормальное или почти нормальное, применяется консервативное лечение. Однако появляется все больше доказательств, что гемисферэктомия или лобэктомия может предотвратить развитие умственной отсталости у пациентов с резистентными эпилептическими приступами, особенно при



**Рис. 619.4.** Компьютерная томограмма пациента с синдромом Стерджа–Вебера: унилатеральная кальцификация и атрофия полушария мозга

хирургическом лечении на первом году жизни. В связи с риском развития глаукомы рекомендуется регулярное измерение внутриглазного давления с помощью тонометра. Невус на лице часто становится поводом для насмешек одноклассников и приводит к психологической травме у пациента. Получены хорошие результаты при применении лазерной терапии пламенеющего невуса. В связи с частой инвалидизацией пациентов необходима помощь специальных образовательных учреждений.

#### **619.4. БОЛЕЗНЬ ГИППЕЛЯ–ЛИНДАУ**

Как и большинство других нейрокутаных синдромов болезнь Гиппеля–Линдау поражает многие органы, включая мозжечок, спинной мозг, продолговатый мозг, сетчатку, почки, поджелудочную железу и придаток яичка. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу с вариабельной пенетрантностью и экспрессивностью. Ген картирован на хромосоме 3p25. Основные неврологические проявления включают гемангиобластому мозжечка и ангиоматоз сетчатки. Гемангиобластома мозжечка

ка проявляется в молодом или более старшем возрасте симптомами повышения ВЧД. У небольшой части пациентов выявляется гемангиобластома спинного мозга, вызывающая нарушение проприоцептивной чувствительности, расстройство походки и дисфункцию мочевого пузыря. На КТ в типичных случаях кистозное поражение мозжечка в сочетании с узелковыми утолщениями сосудов. Методом лечения служит тотальное хирургическое удаление опухоли. Примерно у 25 % пациентов с гемангиобластомой мозжечка бывает ангиоматоз сетчатки.

Ангиоматоз сетчатки характеризуется мелкими скоплениями тонкостенных капилляров, которые сообщаются с крупными извитыми артериолами и венами, обычно в периферической части сетчатки и не вызывают нарушения зрения. Однако экссудация в области ангиом может вызывать отслойку сетчатки и потерю зрения. Лечение ангиом сетчатки проводится с помощью фото- и криокоагуляции с хорошими результатами. Кистозные поражения почек, поджелудочной железы, печени и придатка яичка, а также феохромоцитомы часто ассоциируются с болезнью Гиппеля–Линдау. Карцинома почек служит наиболее частой причиной смерти. Регулярное наблюдение и применение соответствующих нейрорадиологических методов необходимы для выявления поражений, поддающихся лечению на ранней стадии.

### 619.5. СИНДРОМ ЛИНЕЙНОГО НЕВУСА

Это спорадическое заболевание характеризуется невусом на лице и нарушением психомоторного развития. Невус локализован в области лба и носа, как правило, ближе к срединной линии. Невус может быть бледным и малозаметным в младенческом возрасте, но по мере роста ребенка приобретает желто-коричневую окраску и сочетается с гиперкератозом. Более чем у 50 % пациентов развивается эпилепсия и умственная отсталость. Эпилептические приступы могут быть генерализованными, миоклоническими или фокальными моторными. У большинства пациентов КТ без патологических изменений, однако есть сообщения о выявлении гемимегалэнцефалии и гамартом. Среди неврологических нарушений у пациентов этой группы чаще встречаются гемипарез и гомонимная гемианопсия.

### 619.6. РНАСЕ-СИНДРОМ

Крупные гемангиомы на лице могут сочетаться с аномалией Денди–Уокера, сосудистыми аномалиями (коарктация аорты, аплазия или гипоплазия сонных артерий, аневризма сонной артерии, аномалия левой подключичной артерии), глаукомой, катарактой, микрофтальмом, гипоплазией зрительного нерва и расщелиной грудины. Заболевание чаще встречается у лиц женского пола. Гемангиоматоз дыхательных путей может вызвать их обструкцию. Название синдрома образовано от первых букв симптомов: posterior fossa malformations — мальформации задней черепной ямки, hemangiomas — гемангиомы, arterial anomalies — артериальные аномалии, coarctation of the aorta and other cardiac defects — коарктация аорты и другие сердечные аномалии, eye abnormalities — заболевания глаз. В лечении гемангиом применяется интерферон- $\alpha$ .

### ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Pediatrics Committee on Genetics: Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 1995; 96: 368.
- Crossen M. H., de Goede-Bolder A., van den Broek K. M. et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 1998; 78: 408.
- Frieden I. J., Reese V., Cohen D. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132: 307.
- Gutmann D. H., Aylsworth A., Carey J. C. et al. The diagnostic evaluation and multi-disciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51.
- Hoffman K. J., Harris E. L., Bryan R. N. et al. Neurofibromatosis type 1: The cognitive phenotype. *J Pediatr* 1994; 124: 51.
- Hurst R. W., Newman S. A., Cui W. S. Multifocal intracranial MR abnormalities in neurofibromatosis. *AJNR* 1988; 9: 293.
- Jozwiak S., Kawalec W., Dłuzewska J. et al. Cardiac tumors in tuberous sclerosis: Their incidence and course. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 155.
- Jozwiak S., Pedich M., Rajszyz P. et al. Incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1363.
- Latif F., Tory K., Gmarra J. et al. Identification of the von Hippel-Landau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317.

- Lazaro C., Gaona A., Ravella A. et al. Prenatal diagnosis of neurofibromatosis I: From flanking RFLPS to intragene microsatellite markers. *Prenat Diagn* 1995; 15: 129.
- Lovejoy F. H., Boyle L. E. Linear nevus sebaceous syndrome: Report of two cases and a review of the literature. *Pediatrics* 1973; 52: 382.
- Maher E. R., Kaelin W. G. Jr. von Hippel-Lindau disease. *Medicine* 1997; 76: 381.
- O'Callaghan F. J. K., Shiell A. W., Osborne J. P. et al. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998; 351: 1490.
- Parain D., Penniello M. J., Berquen P. et al. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001; 25(3): 213–6.
- Rizzo J. F., Lessell S. Cerebrovascular abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Neurology* 1994; 44: 1000.
- Roach E. S., Williams M. D., Laster M. D. Magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 301.
- Seizinger B. R., Martuza R. L., Gusella J. F. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature* 1986; 322: 644.
- Stumpf D. A., Alksne J. F., Annegers J. F. et al. NIH Development Conference. Neurofibromatosis: Conference statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575.
- Tan O. T., Sherwood K., Gilchrist B. A. Treatment of children with port-wine stains using the flashlamp-pulsed tunable dye laser. *N Engl J Med* 1989; 320: 416.
- Webb D. W., Clarke A., Fryer A. et al. The cutaneous features of tuberous sclerosis: A population study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 1.

## Глава 620

### Двигательные расстройства

Майкл В. Джонстон  
(Michael V. Johnston)

Двигательные расстройства включают произвольные движения и/или нарушения позы, тонуса, равновесия и мелкой моторики. Характер двигательных расстройств помогает локализовать патологический процесс, в то время как особенности дебюта, возраст и выраженность двигательных нарушений и ассоциированные неврологические симптомы помогают определить характер заболевания и назначить обследование.

## 620.1. АТАКСИИ

Атаксия — нарушение плавности, точности и координации движений — обычно возникает при поражении мозжечка и/или чувствительных путей в задних канатиках спинного мозга. Атаксия может быть генерализованной или с преимущественным нарушением походки, в других случаях нарушение координации движений наблюдается в кистях рук и верхних конечностях. Атаксия выражена при *врожденных аномалиях* задней черепной ямки, включая синдром Денди-Уокера, аномалию Киари и энцефалоцеле, так как для этих заболеваний характерна деструкция или смещение мозжечка (см. гл. 615). **Агенезия червя мозжечка** проявляется в младенческом возрасте генерализованной гипотонией и снижением глубоких сухожильных рефлексов. К типичным симптомам относится задержка двигательного развития и туловищная атаксия. Семейный вариант заболевания (болезнь Джубера) передается по аутосомно-рецессивному типу. В младенческом возрасте обычно выявляются дыхательные нарушения, характеризующиеся чередованием периодов гиперпноэ и апноэ. Кроме атаксии при этом заболевании описаны умственная отсталость и глазодвигательные нарушения. МРТ — метод выбора для выявления врожденных аномалий мозжечка, его червя и ассоциированных структур.

Основные *инфекционные причины атаксии* — абсцесс мозжечка, острый лабиринтит и острая мозжечковая атаксия. **Острая мозжечковая атаксия** выявляется у детей преимущественно в возрасте 1–3 лет и служит диагнозом исключения. Заболевание часто развивается через 2–3 нед. после вирусной инфекции, например вызванной вирусом ветряной оспы, энтеровирусами (Коксаки или ЕСНО) и, вероятно, представляет аутоиммунный ответ на вирус, поражающий мозжечок (см. т. 3, гл. 297, 300, и гл. 624). Заболевание начинается остро, туловищная атаксия может быть настолько выраженной, что ребенок не может стоять или сидеть. В начале заболевания бывает рвота, но лихорадка и ригидность затылочных мышц отсутствуют. Горизонтальный нистагм выявляется примерно в 50 % случаев, и, если ребенок может говорить, может определяться атаксия. Исследование СМЖ, как правило, без отклонения от нормы в дебюте атаксии, однако нередко встречается небольшой лимфоцитарный плеоцитоз (10–30 в 1 мкл). По

мере развития заболевания в СМЖ умеренно повышается уровень белка. Атаксия может уменьшиться через несколько недель, однако возможно ее сохранение до 2 мес. Прогноз благоприятный, полное выздоровление наблюдается в большинстве случаев. У небольшой части пациентов бывают отдаленные последствия, включая поведенческие и речевые нарушения, атаксию и нарушение координации движений. **Острый лабиринтит** трудно дифференцировать с острой мозжечковой атаксией у детей первых лет жизни. Заболевание представляет собой осложнение среднего отита и проявляется в виде сильного головокружения, рвоты и нарушения функции лабиринта, особенно при проведении calorической пробы с холодной водой.

*Токсические причины атаксии* включают интоксикацию алкоголем, таллием (который иногда применяется в домашних условиях как пестицид) и токсическое действие антиконвульсантов, особенно фенитоина, если уровень препарата в крови достигает или превышает 30 мкг/мл (120 мкмоль/л).

*Опухоли мозга*, включая опухоли мозжечка, лобной доли и нейробластому, также могут проявляться атаксией. Опухоли лобной доли могут вызывать атаксию в результате поражения волокон, соединяющих лобную долю с мозжечком. Нейробластома может ассоциироваться с энцефалопатией, характеризующейся прогрессирующей атаксией, миоклониями и опсоклонусом (неритмичные горизонтальные и вертикальные колебания глазных яблок).

Атаксия служит симптомом некоторых *метаболических нарушений*, включая абеталипопротеидемию, аргининосукцинатацидурию и болезнь Хартнупа. **Абеталипопротеидемия** (болезнь Бессена–Корнцвейга) дебютирует в детском возрасте со стеатореи и снижения массы тела (см. т. 2, п. 134.3). В мазках крови акантоцитоз, в сыворотке крови определяется снижение уровня холестерина и триглицеридов и отсутствие сывороточных  $\beta$ -липопротеидов. Неврологические нарушения появляются в позднем детском возрасте и включают атаксию, пигментный ретинит, периферический неврит, нарушение суставно-мышечной и вибрационной чувствительности, мышечную слабость и умственную отсталость. В сыворотке крови пациентов с неврологической симптоматикой витамин Е не определяется.

*Дегенеративные заболевания ЦНС* представляются собой важную группу расстройств с атаксией у

детей в связи с их наследственным характером и плохим прогнозом. **Атаксия-телеангиэктазия** наследуется по аутосомно-рецессивному типу и является наиболее часто встречающимся дегенеративным заболеванием, сопровождающимся атаксией. Заболевание дебютирует с атаксии в возрасте около 2 лет и прогрессирует до потери ходьбы в подростковом возрасте (см. т. 3, п. 184.2). Атаксия-телеангиэктазия вызвана мутациями в гене АТМ, локализованном на хромосоме 11q22–q23. Часто отмечается окуломоторная (глазодвигательная) апраксия (затруднена плавная фиксация взора на предмете, пациент совершает избыточный поворот головы в сторону с последующей рефиксацией глаз), а также горизонтальный нистагм. Телеангиэктазии у детей среднего возраста бывают на конъюнктиве, спинке носа и ушах, а также на открытых участках конечностей. При исследовании кожи выявляется потеря ее эластичности. Иммунные нарушения, приводящие к частым инфекционным поражениям придаточных пазух носа и легких, включают снижение уровня сывороточного и секреторного IgA, а также IgG2, IgG4 и IgE у более чем 50 % пациентов. Риск развития опухолей лимфоретикулярной системы (лимфома, лейкоз, болезнь Ходжкина) и мозга у детей с атаксией-телеангиэктазией в 50–100 раз выше, чем в общей популяции. Другие лабораторные нарушения включают повышение частоты поломок хромосом, особенно хромосомы 14, и повышенный уровень  $\alpha$ -фетопroteина. Причиной летального исхода могут быть инфекции и диссеминация опухоли.

**Атаксия Фридрейха** наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Большинство пациентов гомозиготны по увеличению количества нестабильных тринуклеотидных повторов GAA в некодирующей области гена X25, который локализован на хромосоме 9 в локусе 9q13. Ген кодирует 210-ю аминокислоту фратаксин. Атаксия дебютирует несколько позже, чем у пациентов с атаксией-телеангиэктазией, но обычно до 10 лет. Заболевание носит медленно прогрессирующий характер, нижние конечности поражаются в большей степени, чем верхние. Проба Ромберга положительная; глубокие сухожильные рефлексы отсутствуют (особенно ахилловы), положительный симптом Бабинского. Характерны изменения речи в виде дизартрии, речь становится взрывчатой; у большинства детей выявляется нистагм. Хотя больные могут выглядеть апатичными, интеллект, как правило, сохранен. Па-

пациенты могут предъявлять жалобы на выраженную слабость в дистальных отделах конечностей (кисти и стопы). В типичных случаях наблюдаются нарушение суставно-мышечной и вибрационной чувствительности вследствие дегенерации задних столбов спинного мозга и неопределенные сенсорные изменения в дистальных отделах конечностей. Атаксия Фридрейха также характеризуется скелетными аномалиями, включая высокий вогнутый свод стопы — полая стопа (*pes cavus*), деформацию пальцев ног по типу курка (проксимальные фаланги пальцев разогнуты, а дистальные согнуты), прогрессирующий кифосколиоз. При электрофизиологических исследованиях, в том числе исследования ВП (зрительных, слуховых, соматосенсорных), часто находят патологические изменения. Гипертрофическая кардиомиопатия, прогрессирующая до резистентной к лечению застойной сердечной недостаточности, служит причиной летального исхода у большинства пациентов. Некоторые формы *стиноцеребеллярной атаксии* напоминают по клиническим проявлениям атаксию Фридрейха. При **болезни Русси–Леви** кроме атаксии наблюдается атрофия мышц нижних конечностей, напоминающая атрофию при болезни Шарко–Мари–Тута. **Синдром Рамзая Ханта** ассоциируется с миоклонической эпилепсией.

**Оливопонтоцеребеллярные атрофии** включают по крайней мере пять семейных подтипов с аутосомно-доминантным типом наследования; эти заболевания, как правило, дебютируют на 2–3-м десятилетии жизни с атаксии, поражения черепных нервов и нарушений чувствительности. Описаны случаи дебюта в детском возрасте, особенно у детей — потомков финов, с быстро прогрессирующей атаксией, нистагмом, дизартрией и эпилептическими приступами. Классификация наследственных атаксий базируется на биохимическом анализе, содержании аспартата и глутамата в нижних оливах и клетках Пуркиньи мозжечка значительно снижено.

К другим видам дегенеративной атаксии относятся **болезнь Пелицеуса–Мерцбахера**, нейрональный цероидлипофусциноз, GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз с поздним дебютом (см. гл. 622). Редкие формы прогрессирующих мозжечковых атаксий описаны при **дефиците витамина Е**. Большое количество новых врожденных форм прогрессирующей атаксии исследовано на молекулярном уровне, включая заболевания, в основе которых лежит экспансия

нестабильной последовательности тринуклеотидных повторов.

## 620.2. ХОРЕЯ, АТЕТОЗ, ТРЕМОР

**Хорея** (название происходит от греч. слова, означающего «танец, пляска») — нерегулярные, быстрые, неконтролируемые, произвольные движения. Хореические гиперкинезы часто объединяются в полупроизвольные двигательные акты, маскирующие проявления заболевания, или могут приводить к причудливым движениям кистей и рук, а также к нарушению походки. *Хорея Сиденгама* — наиболее распространенная форма приобретенной хореи в детском возрасте и представляет собой изолированное неврологическое проявление ревматизма (см. т. 3, п. 236.1). Патогенетической основой заболевания, вероятно, является аутоиммунный ответ ЦНС на антиген стрептококка группы А. У большинства детей с хореей Сиденгама находят антитела к нейронам, которые формируются в ответ на инфекцию β-гемолитическим стрептококком группы А. Выявлены перекрестные реакции антинейрональных антител с цитоплазмой субталамических нейронов и нейронов хвостатого ядра. У некоторых детей с тиками и обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), также характерным для хореи Сиденгама, выявляются антинейрональные антитела. Это позволяет предположить, что синдром Туретта и другие нейропсихические расстройства в детском возрасте в некоторых случаях вторичны по отношению к аутоиммунному процессу. Эти заболевания обозначены термином PANDAS (аутоиммунное нейропсихическое расстройство детского возраста, ассоциированное со стрептококковой инфекцией). К основным патоморфологическим изменениям, которые, вероятно, служат проявлением клеточного ответа на антинейрональные антитела, относится васкулит кортикальных артериол в сочетании с круглоклеточной инфильтрацией серого и белого вещества в окружающей зоне. Поражение локализуется главным образом в области коры большого мозга, хвостатых и субталамических ядер. Хорея, по-видимому, возникает в результате функциональной гиперактивности дофаминергической системы.

Три основных клинических проявления хореи Сиденгама включают хорею, гипотонию и эмоциональную лабильность. Хореические гиперкинезы обычно симметричные, хотя у некоторых детей они

возникают в одной стороне тела. Хореические гиперкинезы представляют собой быстрые подергивания, выражены в лице, туловище и в дистальных отделах конечностей и мигрируют от одной мышечной группе к другой; они усиливаются на фоне стресса и исчезают во время сна. Дебют заболевания может быть острым, но более характерно медленно прогрессирующее течение. Гипотония может быть достаточно выраженной и в комбинации с тяжелой атаксией приводит к потере способности самостоятельно принимать пищу, одеваться или ходить. Речь часто нарушается и становится нечеткой. Характерны периоды неконтролируемого плача или выраженных колебаний настроения, особенно связанные с двигательным дефектом и ощущением пациентом своей беспомощности. С хореей Сиденгама ассоциируется несколько типичных симптомов, в том числе «рука доярки» (движения по типу поочередного расслабления и сжатия кисти руки), «хореическая рука» (загрещающие, зачерпывающие движения разогнутой кистью руки — сгибание в запястье и разгибание пальцев), «стремительный язык» (пациент не может удерживать высунутый язык дольше нескольких секунд) и «симптом пронатора» (при подъеме руки над головой рука и ладонь поворачиваются кнаружи). Симптомы хорей Сиденгама могут сохраняться в течение нескольких месяцев, до 1–2 лет. Примерно у 20 % детей возникают рецидивы хорей в течение 2 лет от первоначального эпизода. В тех случаях, когда симптомы заболевания выражены минимально, лечение консервативное и направлено на устранение стрессовых факторов. В лечении хореических гиперкинезов, приводящих к нарушению двигательных функций пациента, применяют курс диазепама с последующим назначением вальпроевой кислоты, фенотиазин или галоперидола в случае неэффективности терапии диазепамом.

Хотя фенотиазины и галоперидол эффективны в лечении хорей Сиденгама, их длительное применение может осложняться другим двигательным нарушением — **поздней дискинезией**. Поздняя дискинезия характеризуется стереотипными движениями в лице, особенно смакующими движениями губ и чередованием протрузии и ретракции языка. Выраженность двигательных нарушений может постепенно уменьшаться и исчезать, но у некоторых пациентов проявления поздней дискинезии сохраняются и после отмены препарата. Поскольку у пациентов с хореей Сиденгама повышен

риск ревматического кардита, особенно стеноза митрального клапана, необходима профилактическая терапия пенициллином, которая должна проводиться до зрелого возраста. Значительно реже причиной хорей в детском возрасте бывает *пароксизмальный кинезигенный хореоатетоз*, обсуждаемый в гл. 617.

*Системная красная волчанка* может проявляться в виде неврологических нарушений (изолированно или в сочетании с другими симптомами), включая эпилептические приступы, органические синдромы (психоз), асептический менингит и различные изолированные неврологические симптомы, в том числе хореические гиперкинезы. Хорея может быть наиболее выраженным симптомом СКВ, особенно у детей. У большинства из этих пациентов в плазме крови выявляются антифосфолипидные антитела. Циркулирующие антифосфолипидные антитела ассоциируются с частой венозной или артериальной окклюзией. Всех детей с хореей неясной этиологии необходимо обследовать для выявления антифосфолипидных антител в плазме.

*Хорея Гентингтона* — дегенеративное заболевание ЦНС с аутосомно-доминантным типом наследования — вызвана экспансией тринуклеотидных CAG-повторов в гене, локализованном на хромосоме 4 в локусе 4p16.3. Мутации гена приводят к нарушению синтеза белка гентингина. Гентингин образует аномальные включения в ядрах нейронов, и его взаимодействия могут привести к снижению уровня таких протеинов, как SERB-связывающий протеин, необходимых для активации транскрипции других генов. Заболевание дебютирует в типичных случаях в возрасте 35–55 лет с симптомов прогрессирующей хорей и пресенильной деменции. Менее чем в 1 % случаев заболевание дебютирует у детей до 10 лет с ригидности, дистонии и эпилептических приступов; у этих детей выражены симптомы деменции и поведенческие нарушения. Генерализованные тонико-клонические судороги — характерный симптом заболевания; как правило, приступы резистентны к антиэпилептической терапии. Симптомы нарушения функции мозжечка выявляются в 50 % случаев, окуломоторная апраксия — примерно в 20 %. Заболевание быстрее прогрессирует в детском возрасте, чем у взрослых, его средняя продолжительность у детей от первых симптомов до летального исхода — 8 лет, у взрослых — 14 лет. КТ не имеет диагностического значения, однако позволяет вы-

явить снижение среднего бифронтально-бикаудального соотношения, что указывает на атрофию хвостатого ядра и скорлупы (putamen). На МРТ повышение плотности скорлупы у взрослых пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания. Специфическая терапия при болезни Гентингтона не разработана, но, если диагноз подтвержден, необходимо генетическое консультирование членов семьи пациента, так как существует риск рождения потомства с хореей Гентингтона в последующих поколениях. Молекулярно-биологическое исследование (выявление CAG-тринуклеотидных повторов) разработано, но не применяется у несовершеннолетних детей. Психологическая реакция взрослых пациентов в пресимптомной стадии заболевания на положительный результат теста аналогична реакции пациента с онкологическим заболеванием при подтверждении диагноза.

Другие причины хорей включают атипичные эпилептические приступы, интоксикацию лекарственными препаратами (например, фенитоин, амитриптилин и флуфеназин), гормонально-индуцированные приступы (например, прием оральных контрацептивов, беременность/хорея беременных), болезнь Лайма, гипопаратиреоз, гипертиреоз и болезнь Вильсона (см. т. 4, п. 439.2).

**Атетоз** — извивающиеся, червеобразные движения в дистальных отделах конечностей, иногда сочетается с хореей (хореоатетоз), часто наблюдается как проявление экстрапирамидных нарушений при ДЦП вследствие асфиксии, ядерной желтухи или генетических метаболических заболеваний, таких как глутаровая ацидурия. Атетоз также наблюдается при ДЦП, ассоциирующемся с недоношенностью. Хорея и хореоатетоз могут быть следствием остановки кровообращения, применяющейся при сложных операциях на сердце, а также как осложнение приема нейролептиков — блокаторов дофамина, например фенотиазинов. У пациентов с атетозом также часто выявляется *ригидность* — скованность мышц (повышенный мышечный тонус), сохраняющаяся на протяжении всего движения как в сгибателях, так и в разгибателях, в отличие от спастичности (повышение мышечного тонуса зависит от скорости движения). Как атетоз и хорея, ригидность возникает в результате дисфункции базальных ганглиев в отличие от спастичности, которая отражает дисфункцию центральных мотонейронов.

**Тремор** — произвольные движения с ритмическими колебаниями части тела, которые могут

быть более выраженными в покое или при движении. *Повышенная нервно-рефлекторная возбудимость* — ритмический тремор одинаковой амплитуды, вокруг фиксированной оси — наиболее распространенный тип произвольных движений у здоровых доношенных новорожденных. Этот вид тремора наиболее выражен при плаче или в момент осмотра новорожденного (например, рефлекс Моро) и считается патологическим, если возникает в период бодрствования у ребенка старше 2 нед. Органические причины этого вида тремора включают сепсис, внутричерепное кровоизлияние, гипоксическую энцефалопатию, гипогликемию, гипокальциемию, гипомagneмию, употребление матерью марихуаны во время беременности и наркотический абстинентный синдром. *Эссенциальный тремор* — семейное состояние, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, может начинаться в детском возрасте и обычно медленно прогрессирует. Частота тремора составляет 4–9 Гц, тремор возникает преимущественно в дистальных отделах верхних конечностей, в типичных случаях тремор постуральный и обычно исчезает во время отдыха. Если тремор вызывает затруднение письма или повседневной активности пациента, проводится курс лечения пропранололом или примидоном, что обычно вызывает значительное улучшение. *Первичный тремор письма* возникает только во время письма и характеризуется резкими дрожательными движениями, часто отвечает на терапию  $\beta$ -блокаторами и антихолинергическими препаратами. К препаратам, которые могут вызвать тремор, относятся амфетамины, вальпроевая кислота, нейролептики, трициклические антидепрессанты, кофеин и теofilлин. Тремор может быть первым проявлением метаболических заболеваний, включая гипогликемию, тиреотоксикоз, нейроblastому и феохромоцитому. В период восстановления после тяжелой черепно-мозговой травмы у детей может развиваться тремор в проксимальных отделах конечностей, который усиливается при движении и отвечает на терапию пропранололом. Болезнь Вильсона часто проявляется в виде постурального тремора, ассоциирующегося с двигательной активностью. У этих пациентов может также наблюдаться «порхающий» (по типу взмаха крыльев) тремор плеч при отведении и сгибании рук в локтевых суставах. При наследственном синдроме дистонии-паркинсонизма часто наблюдается тремор в проксимальных отделах конечностей в сочетании с характерными

дистоническими гиперкинезами. *Миоклонус* — произвольные движения, представляющие собой быстрые, кратковременные, молниеносные подергивания. Миоклонии могут накладываться на тремор, при этом возникает миоклонический тремор, что наблюдается после гипоксического поражения мозжечка и при некоторых дегенеративных заболеваниях.

### 620.3. ДИСТОНИЯ

Дистония — длительное мышечное сокращение, часто вызывающее перекручивание, повторные движения или патологическую позу. Основные причины дистонии включают перинатальную асфиксию (см. т. 1, п. 39.2 и 39.7), ядерную желтуху (билирубиновую энцефалопатию), первичную генерализованную дистонию, прием некоторых лекарственных препаратов, болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация), болезнь Галлервордена—Шпатца и другие генетические заболевания. Дистония может быть проявлением формы ДЦП с экстрапирамидными нарушениями, развившейся вследствие поражения базальных ганглиев при асфиксии, ядерной желтухе или в результате инсульта при метаболических заболеваниях (например, глутаровая ацидурия). Дистония может развиваться постепенно в старшем детском и подростковом возрасте через много лет после поражения базальных ганглиев.

*Первичная генерализованная дистония*, также называемая торсионной дистонией или *деформирующей мышечной дистонией*, вызвана группой наследственных заболеваний с дебютом в детском возрасте. Одна из форм, развивающаяся в популяции евреев-ашкенази, характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и вызвана мутацией в гене DYT1, кодирующем АТФ-связывающий протеин торсин А. Первые проявления заболевания в детском возрасте часто включают патологические установки в нижней конечности, особенно в стопе, с одной стороны, что вызывает разгибание и ротацию стопы и приводит к ходьбе на носках. Поскольку дистонические гиперкинезы первоначально возникают эпизодически и провоцируются стрессом, их нередко считают истерическими. В конечном итоге вовлекаются все конечности и аксиальная мускулатура туловища, а также мышцы лица и языка, что приводит к нарушению речи и глотания. Другие формы торсионной дисто-

нии обусловлены мутациями в генах, кодирующих тироксингидролазу и  $\epsilon$ -саркогликан, вызывающих синдром миоклонической дистонии.

Идентифицировано более 10 локусов генов, ответственных за развитие торсионной дистонии. Один из них обуславливает *дофазависимую дистонию* (ДЗД), также названную *наследственной прогрессирующей мышечной дистонией с выраженными колебаниями в течение дня или болезнью Сегавы*. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и чаще встречается у лиц женского пола. Ген ДЗД кодирует ГТФ-циклогидролазу 1 — фермент, участвующий в биосинтезе тетрагидробиоптерина — кофактора тирозингидроксилазы, который необходим для синтеза нейротрансмиттеров дофамина и серотонина. Дистония обычно наблюдается в период бодрствования, во время сна уменьшается или исчезает, а в дневное время становится выраженной и может приводить к нарушению двигательной активности пациента. При раннем дебюте заболевания может быть ошибочно диагностирована экстрапирамидная форма ДЦП. При ДЗД эффективен препарат леводопа в небольших дозах (50–250 мг) совместно с ингибитором периферического катаболизма. ДЗД и дистония вследствие мутаций в гене TH могут диагностироваться с помощью анализа содержания в ЦНС метаболитов нейротрансмиттеров серотонина и дофамина, а также кофактора биоптерина.

*Сегментарная дистония* включает писчий спазм, блефароспазм, оромандибулярную дистонию и чаще встречается у взрослых. Поражение ограничено определенной группой мышц. Сегментарная дистония может наблюдаться у пациентов с наследственными формами торсионной мышечной дистонии, может быть идиопатической или приобретенной вследствие перенапряжения определенных групп мышц, например мышц кистей рук у музыкантов.

Некоторые *лекарственные препараты* могут вызывать острую дистоническую реакцию у детей. Фенитоин или карбамазепин в терапевтических дозах в редких случаях может вызывать прогрессирующую дистонию у детей с эпилепсией, особенно если в основе эпилепсии лежит нарушение структуры мозга. В детском возрасте возможна идиосинкразия на фенотиазины с острыми эпизодами дистонии, при которых иногда ошибочно диагностируются энцефалит. Внутривенное введение дифенгидрамина (димедрол) в дозе 1–2 мг/кг/сут может

вызвать быстрое обратное развитие лекарственной дистонии. Тяжелая мышечная ригидность в сочетании с высокой лихорадкой и делирием может быть проявлением **злокачественного нейролептического синдрома**, развившегося через несколько дней после начала приема нейролептиков.

Болезнь Вильсона – редкое (1:40 000–1:100 000 живых новорожденных) наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, представляет собой врожденное нарушение транспорта меди и характеризуется развитием цирроза печени и дегенеративными изменениями в ЦНС, особенно в базальных ганглиях (см. т. 4, п. 439.2). Ген болезни Вильсона (*WND*) картирован на хромосоме 13 в локусе 13q14–21. Различные мутации гена определяют варибельность клинических проявлений заболевания. Точная причина заболевания неизвестна. Основным механизмом его развития связывают с уменьшением экскреции меди с желчью, что частично обусловлено дефектом лизосом гепатоцитов. Первые проявления заболевания у детей до 10 лет связаны с острой или подострой печеночной недостаточностью, которая часто ошибочно диагностируется как инфекционный гепатит. Неврологические проявления болезни Вильсона редко возникают до 10 лет, первым симптомом часто служит прогрессирующая дистония. Затем появляется тремор в конечностях. Вначале он односторонний, но в конечном итоге становится грубым, генерализованным и приводит к нарушению двигательной активности пациента (так называемый порхающий тремор). Симптомы прогрессирующего поражения базальных ганглиев включают слюнотечение, насильственную улыбку, вызванную ретракцией верхней губы, дизартрию, дисфонию, ригидность, контрактуры, дистонию и хореоатетоз. Кольцо Кайзера–Флейшера, которое лучше всего определяется при обследовании щелевой лампой, считается патогномичным симптомом в результате отложения меди в десцеметовой оболочке. В отсутствие лечения развивается деменция, пациенты утрачивают способность к самостоятельному передвижению (прикованы к постели), через несколько лет после дебюта заболевания развивается кома с летальным исходом. На МРТ и КТ в развернутой стадии заболевания расширение желудочков, атрофия вещества мозга, поражение таламуса и базальных ганглиев. Лечение болезни Вильсона обсуждалось в т. 4, п. 439.2.

**Болезнь Галлервордена–Шпатца** – редкое дегенеративное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ген картирован на хромосоме 20 в локусе 20p13. Заболевание обычно начинается в детском возрасте и характеризуется прогрессирующей мышечной дистонией, ригидностью и хореоатетозом. Спастичность, положительный симптом Бабинского, дизартрия и признаки деменции появляются в подростковом возрасте; заболевание обычно заканчивается летальным исходом в молодом возрасте. На МРТ поражение бледного шара, включая зону пониженной интенсивности сигнала в T2-взвешенных изображениях (соответствует зоне накопления железосодержащих пигментов) и область повышенной интенсивности сигнала в переднемедиальной области (соответствует зоне вакуолизации) – характерный симптом «глаз тигра». Патоморфологическое исследование определяет избыточное накопление железосодержащих пигментов в области бледного шара и черного вещества.

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в лечении дистонии. У детей с генерализованной дистонией, в том числе у пациентов с нарушением глотания, терапевтический эффект может быть получен при применении больших доз тригексифенидила (артан). Начальная доза составляет 2 мг/сут с дальнейшим медленным повышением до 60–80 мг/сут или до появления неблагоприятных побочных эффектов (задержка мочи, спутанность сознания или нечеткость зрения). К дополнительным препаратам, эффективным в лечении дистонии, относятся карбамазепин, леводопа, бромкриптин и диазепам. При сегментарной дистонии, например при спастической кривошее (тортиколис), часто эффективны инъекции ботулотоксина. Интратекальное введение баклофена через имплантируемый инфузионный насос может быть эффективно у некоторых пациентов. Стереотаксические операции и электростимуляция таламуса и бледного шара с помощью введения глубоких электродов также вызывают хороший эффект у детей с тяжелой дистонией.

#### 620.4. ТИКИ

Тики – спазматические (судорожные) произвольные повторные стереотипные неритмичные движения в любых группах мышц часто усиливаются при стрессе. Тики можно классифицировать

на три подгруппы: транзиторные тики детского возраста, хронические тики и синдром Жилль де ла Туретта. **Транзиторные тики** — наиболее распространенный гиперкинез у детей (см. гл. 605). Тики чаще встречаются у мальчиков; в семейном анамнезе пациентов часто есть указание на тики. Тики чаще представляют собой моргание глазами, движения мимических мышц, иногда проявляются в виде звуковых феноменов, как будто больной прочищает горло. Заболевание длится от нескольких недель — не более года и не требует лекарственной терапии. **Хронический двигательный тик** развивается в детском возрасте и продолжается много лет (сохраняясь и в зрелом возрасте). Как правило, тики вовлекают несколько (до 3) мышечных групп одновременно и могут сохраняться на протяжении всей жизни. Существуют доказательства, что ген синдрома Туретта может проявляться как простой транзиторный тик детского возраста и хронический моторный тик, что позволяет предположить, что эти состояния тесно взаимосвязаны.

**Синдром Жилль де ла Туретта** продолжается на протяжении всей жизни, распространенность достигает примерно 1:2000 населения, заболевание дебютирует в возрасте 2–21 года (см. гл. 605). Синдром Туретта, по всей видимости, наследуется в большинстве случаев по аутосомно-доминантному типу, ген предположительно локализован на хромосоме 8 в локусе 18q22.1. Диагноз ставят у детей, у которых наблюдаются множественные двигательные тики в различных частях тела и по крайней мере один вид голосовых тиков, с дебютом до 21 года. Течение заболевания волнообразное (чередование улучшения и ухудшения длительностью более года). Синдром Туретта у детей часто сопровождается ОКР и СГДВ. Двигательные тики проявляются в виде различных движений в мышцах лица, век, шеи и плечевого пояса. По мере развития заболевания присоединяются голосовые тики (вокализация), включая кашель, сопение, хлюпанье носом, лай, копролалия (произнесение бранных слов), эхолалия (повторение слов, адресованных пациенту), палилалия (повторение своих собственных слов) и эхокинез (имитация движений других людей). Вокализация поддается контролю и часто затрудняет социальные взаимоотношения пациента с другими детьми. Синдром Туретта продолжается всю жизнь. Отдаленный прогноз часто определяется тяжестью симптомов в подростковом возрасте.

Медикаментозное лечение должно назначаться в тех случаях, когда двигательные тики или вокализация значительно нарушают социальные взаимоотношения ребенка и негативно влияют на процесс обучения в школе, хотя у некоторых пациентов эффективны поведенческая терапия и программы биологической обратной связи. Существуют сообщения о том, что причиной заболевания может быть применение психостимуляторов (метилфенидат). Однако метилфенидат может лишь провоцировать клинические проявления заболевания, но не служит его причиной. У всех детей с СГДВ, получающих лечение психостимуляторами, необходимо тщательное наблюдение для выявления дебюта тиков. Решение об отмене психостимуляторов должно определяться тяжестью СГДВ и тикового расстройства. Галоперидол, блокатор дофаминовых рецепторов, эффективен в лечении детей с синдромом Туретта практически в 50 % случаев. Начальная доза составляет 0,25 мг/сут, доза повышается еженедельно на 0,25 мг до обычной терапевтической дозы, составляющей 2–6 мг/сут, хотя некоторые дети могут переносить более высокие дозы. Побочные эффекты включают когнитивные нарушения, летаргию, утомляемость, депрессию, беспокойство, острые дистонические реакции, лекарственный паркинсонизм, акатизию, симптомы поздней синкенезии, включая позднюю синкенезию у детей. К дополнительным лекарственным препаратам, которые могут быть эффективны в лечении синдрома Туретта, относятся пенфлюридол, пимозид и клонидин. Клонидин — агонист пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов, назначается в начальной дозе 0,05 мг/сут с дальнейшим постепенным повышением дозы до максимальной — 0,125–0,2 мг/сут. Для достижения контроля над голосовыми или двигательными тиками может потребоваться несколько недель терапии клонидином. Основные побочные эффекты включают заторможенность, повышенную утомляемость и сонливость. Примерно у 50 % детей с синдромом Туретта наблюдаются симптомы ОКР. Трициклический антидепрессант кломипрамин эффективен примерно в 60 % случаев. К другим эффективным антидепрессантам относятся сертралин, флуоксетин и флувоксамин. Поскольку синдром Туретта представляет собой хроническое заболевание, ассоциирующееся с многочисленными социальными, поведенческими нарушениями и проблемами, связанными с обучением, врач-педиатр может играть

важную роль в мультидисциплинарной терапии ребенка как координатор схем лечения и защитник прав пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

- Aron A. M., Freeman J. M., Carter S. The natural history of Sydenham's chorea. *Am J Med* 1965; 38: 83.
- Bebin E. M., Bebin J., Currier R. D. et al. Morphometric studies in dominant olivopontocerebellar atrophy: Comparison of cell losses with amino acid decreases. *Arch Neurol* 1990; 47: 188.
- Bray P. F. Coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy. *J Pediatr* 1969; 75: 983.
- Burd L., Kerbeshian J., Berth A. et al. Long-term follow-up of an epidemiologically defined cohort of patients with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2001; 16: 431-7.
- Campuzano V., Montermini L., Malto M. D. et al. Friedreich's ataxia: Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271: 1423.
- Cervera R., Asherson R. A., Font J. et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. *Medicine* 1997; 76: 203.
- Eldridge R. The torsion dystonia: Literature review and genetic and clinical studies. *Neurology* 1970; 20: 1.
- Fahn S. High dose anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 1983; 33: 1255.
- Golden G. S. Tics and Tourette's: A continuum of symptoms? *Ann Neurol* 1978; 4: 145.
- Hansotia P., Cleeland C. S., Chun R. W. M. Juvenile Huntington's chorea. *Neurology* 1968; 18: 217.
- Harris M. C., Bernbaum J. C., Polin J. R. Developmental follow-up of breastfed term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001; 107: 1075.
- Holinski-Feder E., Baldwin K., Hortnagel K. Large intergenerational variation in age of onset in two young patients with Huntington's disease presenting as dyskinesia. *Pediatrics* 1997; 100: 896.
- Hyland K., Arnold L. A. Value of lumbar puncture in the diagnosis of genetic metabolic encephalopathies. *J Child Neurol* 1999; 14: S9.
- Ichinose H., Ohye T., Takahashi E. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994; 8: 236.
- Joubert M., Eisenring J. J., Robb J. P. et al. Familial agenesis of the cerebellar vermis. *Neurology* 1969; 19: 824.
- Kids Move: [www.wemove.org/kidsmove/](http://www.wemove.org/kidsmove/) (A good description of movement disorders in children and their treatment.)
- Konigsmark B. W., Weiner L. P. The olivopontocerebellar atrophies: A review. *Medicine* 1970; 49: 227.
- Misbahuddin A., Warner T. T. Dystonia: An update on genetics and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 471.

Parker S., Zuckerman B., Bauchner H. et al. Jitteriness in full-term neonates: Prevalence and correlates. *Pediatrics* 1990; 85: 17.

Paulson H., Ammache Z. Ataxia and hereditary disorders. *Neurol Clin* 2001; 19: 759.

Swedo S. E., Leonard H. L., Mittleman B. B. et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 110 and 1998; 155: 264.

Thomas G. R., Forbes J. R., Roberts E. A. et al. The Wilson disease gene: Spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 1995; 9: 210.

Vakili S. Hallervorden-Spatz syndrome. *Arch Neurol* 1977; 34: 729.

Weiss S., Carter S. Course and prognosis of acute cerebellar ataxia in children. *Neurology* 1959; 9: 711.

Wong P. C., Barlow C. F., Hickey P. R. et al. Factors associated with choreoathetosis after cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease. *Circulation* 1992; 86 (Suppl. II): 118.

Zimprich A., Grabowski M., Asmus F. et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 66.

## Глава 621

## Энцефалопатии

Майкл В. ДЖОНСТОН  
(Michael V. Johnston)

*Энцефалопатия* — генерализованное нарушение функций мозга, которое может быть острым или хроническим, прогрессирующим или стационарным. Этиологические факторы энцефалопатий включают инфекции, интоксикации (например, монооксидом углерода, лекарственными препаратами, свинцом), метаболические нарушения и ишемию. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия обсуждалась в т. 1, п. 39.7.

### 621.1. ДЕТСКИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ

См. также т. 1, гл. 24 и 37.2.

Детский церебральный паралич — диагностический термин, применяемый для описания группы синдромов двигательных нарушений, в основе которых лежит поражение мозга на ранних этапах

развития. Причиной ДЦП служит большая группа заболеваний, включая пороки развития, наследственные, метаболические заболевания, ишемические поражения, инфекции и другие приобретенные заболевания нервной системы, вызывающие характерные фенотипические проявления ДЦП. Раньше считалось, что ДЦП представляет собой *стационарную энцефалопатию*, однако в настоящее время этот термин считается неточным, так как стало известно, что неврологические проявления ДЦП часто изменяются или прогрессируют в процессе заболевания. Несмотря на то что ДЦП часто ассоциируется с эпилепсией, нарушением речи, зрением и снижением интеллекта, основой заболевания служит селективное поражение двигательных систем мозга. Многие дети и взрослые с ДЦП достигают высокого образовательного и профессионального уровня, у них отсутствуют какие-либо признаки когнитивных нарушений, подразумеваемых под термином «*энцефалопатия*».

**Эпидемиология и этиология.** ДЦП — наиболее распространенная и требующая больших затрат на лечение форма хронических двигательных инвалидирующих заболеваний с началом в детском возрасте; распространенность ДЦП составляет 2:1000. Под наблюдением в рамках Совместного перинатального проекта находилось 45 000 детей от периода беременности до 7 лет. Исследование показало, что большинство детей с ДЦП родились в срок, течение беременности и родов без осложнений. В 80 % случаев выявлены неблагоприятные факторы в антенатальном периоде, вызывающие аномалии развития мозга. У значительной части детей с ДЦП, кроме поражения ЦНС, обнаружены пороки развития других органов. Менее чем у 10 % детей с ДЦП имелось указание на асфиксию в родах. Внутриматочные инфекционные процессы, включая хориоамнионит, воспаление плацентарных оболочек, пупочного канатика, изменение запаха околоплодных вод (гнилостный запах), сепсис у матери, подъем температуры тела выше 38 °С в родах, инфекции мочевыделительной системы у матери, ассоциируются с высоким риском развития ДЦП у младенцев с нормальной массой тела при рождении. В другом исследовании обнаружено повышение уровня воспалительных цитокинов в крови при рождении у детей, у которых в дальнейшем был диагностирован ДЦП. Распространенность ДЦП повышена среди детей с низкой массой тела при рождении, особенно, если менее

1000 г; в этих случаях причиной ДЦП служили главным образом внутримозговые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). Генерализованные синхронизированные судорожные движения могут быть первым проявлением заболевания у этих детей. Хотя частота внутримозгового кровоизлияния значительно снизилась, распространенность ПВЛ остается высокой. ПВЛ, по-видимому, отражает повышенную уязвимость незрелой олигодендроглии у недоношенных к оксидативному стрессу, вызванному ишемией или инфекционно-воспалительным поражением. Эти данные позволяют предположить, что для уменьшения распространенности ДЦП у доношенных новорожденных необходимы дальнейшее изучение биологических закономерностей развития плода и разработка стратегий ведения недоношенных новорожденных, направленных на защиту уязвимого к поражению развивающегося белого вещества.

**Клинические проявления.** В структуре ДЦП выделяют несколько синдромов двигательных нарушений, которые различаются по характеру и степени поражения нервной системы, патоморфологическим изменениям и этиологии (табл. 621.1). Физиологическая классификация выделяет основные двигательные аномалии при ДЦП, топографическая классификация указывает на поражение определенных конечностей. ДЦП часто ассоциируется с другими неврологическими нарушениями, включая умственную отсталость, эпилепсию, нарушение зрения, слуха, речи, когнитивных функций и поведения. При этом двигательные нарушения могут быть наименее значимой проблемой для ребенка.

У детей со *спастической гемиплегией* снижена спонтанная двигательная активность в конечностях на пораженной стороне тела, с раннего возраста дети чаще пользуются одной рукой. Рука чаще поражается в большей степени, чем нога, трудности, связанные с владением пораженной рукой, становятся очевидными к возрасту 1 года. Как правило, дети начинают ходить позже, в возрасте 18–24 мес., при этом формируется гемиплегическая походка (циркумдукция). Осмотр может выявить остановку роста (укорочение) конечностей, особенно кисти руки и большого пальца руки, что наиболее выражено при аномалиях развития контралатеральной теменной доли, так как эта область мозга оказывает влияние на рост конечностей. В пораженных конечностях определяется спастич-

Таблица 621.1

## Классификация форм ДЦП и основные этиологические факторы

Двигательный синдром	Патоморфология	Основные причины
Спастическая диплегия	ПВЛ	Недоношенность Ишемия Инфекции Эндокринные/метаболические заболевания (например, нарушение функции щитовидной железы)
Спастическая тетраплегия	ПВЛ Мультикистозная энцефаломалация Пороки развития	Ишемия Инфекции Эндокринные/метаболические заболевания Наследственные заболевания/пороки развития
Гемиплегия	Инсульт (во внутриутробном или неонатальном периоде)	Нарушение гемостаза (со склонностью к тромбообразованию) Инфекции Наследственные заболевания/пороки развития Перивентрикулярный геморрагический инфаркт
Экстрапирамидная (атетонидная, дискинетическая)	Базальные ганглии (поражение скорлупы, бледного шара, таламуса)	Асфиксия Билирубиновая энцефалопатия Митохондриальные заболевания Наследственные/метаболические заболевания

ность, особенно в мышцах голени, что приводит к формированию эквиноварусной деформации стоп. Дети с этой формой ДЦП часто ходят на цыпочках в связи с повышением мышечного тонуса. Когда ребенок бежит, на стороне поражения формируется дистоническая установка верхней конечности. Возможны клонус стоп и положительный симптом Бабинского, повышение глубоких сухожильных рефлексов и слабость мышц — сгибателей кистей и стоп. Примерно у  $1/3$  пациентов со спастическим гемипарезом развиваются эпилептические приступы, обычно на первом году или в первые 2 года жизни. Примерно у 25% детей со спастической гемиплегией возникают когнитивные нарушения, включая умственную отсталость. КТ или МРТ может показать атрофию в полушарии мозга в сочетании с расширением бокового желудочка на стороне, контралатеральной по отношению к пораженным конечностям. МРТ — более точный метод, чем КТ, для диагностики большинства видов поражения вещества мозга при ДЦП, однако КТ может выявлять кальцинаты, ассоциированные с внутриутробными инфекциями. Фокальные церебральные инфаркты, вызванные тромбоэмболией во внутриутробном или перинатальном периоде, возникшей на фоне заболеваний, сопровождающихся нарушением функции гемостаза, особенно на фоне антифосфолипидного синдрома (образование антител к кардиолипидам), — важная причина гемиплегической формы ДЦП. В семейном анамнезе возможно

указание на тромбоз и наследственно обусловленное нарушение свертывания крови; обследование матери может предоставить важную информацию в отношении прогноза будущих беременностей и здоровья других членов семьи.

При *спастической диплегии* билатеральная спастичность в нижних конечностях более выражена, чем в руках. Первые признаки спастической диплегии часто обнаруживаются, когда ребенок начинает ползать. Ребенок использует обе руки равномерно, но наблюдается тенденция к подтягиванию ног (руки определяют движение, как будто ребенок рулит во время ползания) вместо равномерного участия в движениях четырех конечностей. Если спастичность очень выражена, пеленание ребенка затруднено в связи с чрезмерным приведением бедер. Обследование ребенка выявляет повышение тонуса в нижних конечностях в сочетании с повышением сухожильных рефлексов, клонусом стоп и билатеральным положительным симптомом Бабинского. При поддержке под мышки ребенок скрещивает нижние конечности (формируется патологическая поза с ножницеобразным скрещиванием нижних конечностей). Начало самостоятельной ходьбы отсрочено, формируется эквиноварусная установка стоп, и ребенок ходит на цыпочках. Тяжелая спастическая диплегия характеризуется диффузной атрофией и нарушением роста нижних конечностей; при этом наблюдается диспропорция между нижними и нормально сформированными

верхними конечностями. Прогноз в отношении интеллектуального развития благоприятный; вероятность присоединения эпилептических приступов мала. Среди патоморфологических изменений наиболее часто встречается ПВЛ, особенно в области, где волокна пирамидного пути, иннервирующие нижние конечности, проходят через внутреннюю капсулу. МРТ играет важную роль для определения тяжести поражения белого вещества и исключения других патологических процессов в веществе головного мозга.

*Спастическая тетраплегия* — наиболее тяжелая форма ДЦП в связи с выраженным нарушением двигательной функции всех конечностей и частой ассоциацией с умственной отсталостью и эпилептическими приступами. Нарушение глотания часто развивается в результате супрануклеарного бульбарного паралича и нередко становится причиной аспирационной пневмонии. При патоморфологическом исследовании или МРТ наиболее часто выявляется обширная ПВЛ и мультикистозная кортикальная энцефаломалация. Неврологический осмотр определяет повышение мышечного тонуса по спастическому типу во всех конечностях, уменьшение спонтанной двигательной активности, повышение сухожильных рефлексов и положительный симптом Бабинского. Стигматическая контрактура коленных и локтевых суставов часто бывает у детей старшего возраста. В этой возрастной группе особенно распространены ассоциированные неврологические нарушения, включая нарушение речи и зрения. У детей со спастической тетраплегией часто наблюдается атетоз, возможна и смешанная форма ДЦП.

*Атетоидная форма ДЦП*, называемая также *хореоатетоидной* или *экстрапирамидной*<sup>1</sup>, встречается реже, чем формы ДЦП со спастическим мышечным гипертонусом. Для этой формы характерна гипотония, дети плохо удерживают голову, когда ребенка, лежащего на спине, тянут за руки и переводят в положение сидя, отмечается запрокидывание головы вследствие гипотонии в мышцах шеи. В процессе развития заболевания через несколько лет возникает переменная мышечная гипертония с ригидностью и дистонией. Возможны затруднения при приеме пищи, гиперкинез в языке и слюнотечение. Речь, как правило, нару-

шена в связи с поражением ротоглоточных мышц. У некоторых пациентов речь отсутствует, в других случаях произнесение предложений нечеткое, модуляция голоса нарушена. В большинстве случаев симптомы поражения пирамидных путей отсутствуют, эпилептические приступы нехарактерны, интеллект у многих пациентов сохранен. Эта форма ДЦП в Европе известна как дискинетическая форма ДЦП; наиболее вероятным этиологическим фактором служит асфиксия во время родов. Экстрапирамидная форма ДЦП, возникающая в результате острой тяжелой (практически тотальной) асфиксии в родах, ассоциируется с билатеральными симметричными очагами поражения в задней части скорлупы и вентролатеральном отделе таламуса. Эти очаги коррелируют с патоморфологическими изменениями в базальных ганглиях, названными *status marmoratus*. Причиной атетоидной формы ДЦП также может быть ядерная желтуха вследствие высокого уровня билирубина в крови; в этих случаях на МРТ билатеральные очаги в области бледного шара. Экстрапирамидная форма ДЦП может ассоциироваться с поражением базальных ганглиев и таламуса, вызванным метаболическими наследственными заболеваниями, такими как митохондриальные заболевания и глутаровая ацидурия. При обследовании детей с экстрапирамидной формой ДЦП важную роль для точной диагностики заболевания играют МРТ и метаболические исследования.

**Диагностика.** Подробный анамнез и физикальное обследование позволяют исключить прогрессирующее заболевание ЦНС, включая дегенеративные, метаболические заболевания, опухоли спинного мозга или мышечную дистрофию. У пациентов с незначительным вовлечением верхних конечностей и черепных нервов следует исключать пороки развития основания черепа и другие заболевания с поражением шейного отдела спинного мозга. МРТ головного мозга, как правило, показана для определения локализации и распространения структурных нарушений и ассоциированных врожденных аномалий; МРТ спинного мозга рекомендуется при подозрении на поражение спинного мозга. Дополнительные методы исследования могут включать исследование слуха и зрительной функции. Генетическое исследование возможно у пациентов с пороками развития или признаками метаболических заболеваний. Поскольку ДЦП обычно ассоциируется с широким спектром невро-

<sup>1</sup> По принятой в нашей стране классификации — гиперкинетическая форма ДЦП — *Примеч. ред.*

логических нарушений и других расстройств, при обследовании и лечении детей с ДЦП необходим мультидисциплинарный подход с привлечением различных специалистов.

**Лечение.** Важную роль в лечении детей с ДЦП играет команда врачей различных специальностей, включающая также специалистов по физиотерапии и лечебной гимнастике, логопеда, социального работника, педагогов и психолога. Родителей необходимо научить навыкам по уходу за ребенком в повседневной жизни: как кормить его, носить на руках, одевать, купать, играть с ним, чтобы ограничить негативное влияние на аномальный мышечный тонус. Кроме того, родители должны быть обучены выполнению физических упражнений, способствующих предотвращению контрактуры, особенно, ахилловых сухожилий. Хотя отсутствуют доказательства, что массаж и лечебная гимнастика способствуют предотвращению ДЦП у детей из группы риска или коррекции неврологического дефицита, тем не менее нет сомнения в том, что эти методы оптимизируют развитие ребенка с данной патологией.

В лечении ребенка со спастической диплегией применяются ортопедические приспособления, включая шины, лонгеты, костыли и др. При выраженной спастичности в нижних конечностях или вывихе бедра следует рассмотреть вопрос о хирургических операций на мягких тканях, способствующих уменьшению мышечного спазма в области тазового пояса, включая тенотомию приводящих мышц или перемещение и освобождение (разъединение) поясничных мышц. Ризотомия — перерезка корешков спинномозговых нервов — вызывает значительное улучшение у отдельных пациентов с тяжелой спастической диплегией. При контрактуре в области ахиллова сухожилия у ребенка со спастической гемиплегией возможна хирургическая коррекция с помощью тенотомии ахиллова сухожилия. У пациентов с тетраплегией применяются автоматизированные инвалидные кресла, специальные приспособления для кормления пациентов, модифицированные пишущие машинки и кресла, изготовленные по индивидуальному заказу.

Развитию навыков общения способствует применение символов Бласса, говорящих пишущих машинок и, особенно, адаптированных компьютерных программ, включая программы искусственного интеллекта, направленные на улучшение двигательных и речевых навыков. Выраженные

поведенческие нарушения могут значительно нарушать развитие ребенка с ДЦП, поэтому раннее выявление и лечение нарушений поведения имеют важное значение. Для коррекции поведенческих расстройств может потребоваться помощь психолога или психиатра. Психолог и педагог играют важную роль в выявлении и коррекции проблем обучения, дефицита внимания и умственной отсталости. Страбизм, нистагм и атрофия дисков зрительных нервов часто встречаются у детей с ДЦП, поэтому при первичном обследовании требуется консультация офтальмолога. Кроме того, необходимы своевременная диагностика и лечение дисфункции мочевых путей.

Для лечения спастичности применяется ряд лекарственных препаратов, включая дантролен натрия, бензодиазепиновые производные и баклофен. Эффективность этих препаратов в целом невысока, однако они должны назначаться пациентам с тяжелой спастичностью, которая не купируется с помощью других терапевтических мероприятий. Имеются отдельные сообщения об успешном применении интратекального введения баклофена у детей с тяжелой спастичностью. Этот экспериментальный метод терапии требует системного подхода и постоянного катамнестического наблюдения для выявления осложнений после установки инфузионного насоса и введения препарата. Проводятся исследования эффективности ботулотоксина при лечении спастичности в отдельных мышечных группах; предварительные данные указывают на эффективность этого метода лечения. У пациентов с ригидностью, дистонией и спастическим тетрапарезом иногда эффективен препарат леводопа; у детей с дистонией терапевтический эффект может быть получен при назначении карбамазепина или тригексифенидила. Гипербарическая оксигенация не способствует улучшению состояния детей с ДЦП.

## 621.2. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЭНЦЕФАЛОМИОПАТИИ<sup>1</sup>

Митохондриальные заболевания — сложная группа расстройств с многочисленными клиническими проявлениями, в основе которых лежат мутации ядерной (яДНК) или митохондриальной ДНК

<sup>1</sup> Написано в соавторстве с Dr. Ingrid Tein. — *Примеч. авт.*

(мтДНК). Заболевания могут проявляться на разных стадиях развития, вовлекать различные ткани и органы, что приводит к полиморфизму фенотипических признаков, и дебютировать в разном возрасте. На биохимическом уровне митохондриальные заболевания могут выражаться в тканеспецифической или генерализованной моноэнзимопатии, а также тканеспецифической или генерализованной мультиэнзимопатии. Процесс окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий определяется пятью ферментными комплексами, проявляющими свою активность внутри митохондрий (комплексы I–V). Эти комплексы ответственны за синтез АТФ, необходимого для нормальной функции клеток. Процесс окислительного фосфорилирования требует координированной регуляции генов яДНК и мтДНК. мтДНК человека представляет собой небольшую (16,5 kb) циркулярную двухцепочную молекулу, состоящую из последовательности генов, кодирующих 13 структурных протеинов (из которых все являются субъединицами комплексов дыхательной цепи), а также две рибосомные РНК и 22 тРНК, необходимые для трансляции. яДНК отвечает за синтез около 70 субъединиц, транспортируя их в митохондрии с помощью белков-носителей, обеспечивая их транспорт через внутреннюю митохондриальную мембрану и координируя их точный синтез и сборку.

мтДНК отличается от яДНК по следующим признакам: 1) различный генетический код; 2) мтДНК не содержит интронов и поэтому «плотно упакована» информацией; 3) вероятность спонтанных мутаций выше, чем у яДНК; 4) восстановительные механизмы менее эффективны; 5) мтДНК представлена сотнями или тысячами копий на одну клетку, характерен материнский тип наследования. При образовании зиготы следующим поколениям передается только генетическая информация, содержащаяся в мтДНК яйцеклетки. При мутации в мтДНК яичника или зиготы эта мутация может передаваться в случайном порядке последующим поколениям клеток. В некоторые клетки мутантные геномы не поступают или поступают в незначительном количестве (нормальный, или дикий, тип гомоплазмии); некоторые клетки получают смесь мутантных и нормальных (дикого типа) молекул мтДНК (гетероплазмия), другие клетки получают преимущественно или исключительно мутантные геномы (мутантная гомоплазмия). К важным при-

знакам материнского типа наследования и гетероплазмии относятся: 1) наследование заболевания по материнской линии, при этом потомство как женского, так и мужского пола поражается в равной степени; 2) фенотипическое проявление мутаций мтДНК зависит от относительной пропорции мутантных и молекул дикого типа, при этом существует минимальное количество мутантных молекул, достаточное для экспрессии (пороговый эффект); 3) для всех типов клеток пропорция в дочерних клетках может смещаться (митотическая сегрегация), приводя к соответствующим фенотипическим изменениям; 4) частота поражения последующих поколений выше, чем при заболеваниях с аутомно-доминантным типом наследования. Критическое количество мтДНК, необходимой для проявления порогового эффекта, может быть различным в зависимости от уязвимости клеток определенной ткани к нарушению окислительного фосфорилирования, а также изменению чувствительности клеток той же ткани со временем (уязвимость может усиливаться с возрастом, по мере старения клетки). Нарушения окислительного фосфорилирования митохондрий можно разделить на три группы: 1) дефекты яДНК; 2) дефекты мтДНК; 3) нарушение коммуникации между геномом ядерной и митохондриальной ДНК.

В соответствии с обширной системой классификации митохондриальные заболевания, вызванные дефектом яДНК, включают нарушения транспорта субстратов (дефекты переносчика карнитина через плазмолемму, дефицит карнитинпальмитоилтрансфераз I, II типов, карнитинацилкарнитинтрансферазы), дефекты окисления субстратов (пируватдегидрогеназного комплекса, пируваткарбоксилазы, интрамитохондриального окисления жирных кислот), дефекты цикла Кребса (дефицит  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы, фумаразы, аконитазы), дефекты дыхательной цепи (комплексы I–V), включая нарушение сопряжения процессов окисления/фосфорилирование (синдром Люфта) и дефекты транспорта митохондриальных протеинов. Эти заболевания соответствуют менделевскому типу наследования. Заболевания, обусловленные дефектами мтДНК, можно подразделить на возникшие в результате точечных мутаций, для которых характерен материнский тип наследования (наследственная невропатия зрительных нервов Лебера, синдромы MELAS, MERRF, NARP, см. да-

лее), и обусловленные делециями и дупликациями, которые носят спорадический характер (синдром Кирнса–Сейра и Пирсона — врожденное заболевание костного мозга и поджелудочной железы). Заболевания, вызванные дефектом коммуникации между ядерным и митохондриальным геномом, соответствуют менделевскому типу наследования и включают множественные делеции мтДНК, передающиеся по ауtosомно-доминантному типу, и синдромы, в основе которых лежат делеции мтДНК, как правило, с ауtosомно-рецессивным типом наследования.

**Митохондриальная энцефаломиопатия, энцефаломиопатия, лактат-ацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS).** MELAS-синдром может не проявляться у детей в первые годы жизни, однако затем постепенно замедляется психомоторное развитие, характерен низкий рост. Клиническая картина синдрома характеризуется следующими признаками: 1) инсультоподобные эпизоды с локализацией поражения в большинстве случаев в задних отделах височной доли, в теменных и затылочных долях (признаки локального поражения мозга на КТ или МРТ); 2) лактат-ацидоз, феномен рваных красных волокон или их сочетание; 3) по крайней мере два из следующих симптомов: фокальные или генерализованные эпилептические приступы, деменция, рецидивирующая мигренозная головная боль и рвота. В одном исследовании дебют до 15 лет отмечен у 62 % пациентов, наиболее распространенным проявлением заболевания служила гемианопсия или кортикальная слепота. Часто отмечается повышение уровня белка в СМЖ. Мутация MELAS 3243 может ассоциироваться с различными комбинациями симптомов: непереносимость физической нагрузки, миопатия, офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, нарушение сердечной проводимости, глухота, эндокринопатия (сахарный диабет) и дисфункция проксимальных отделов почечных канальцев. MELAS-синдром — прогрессирующее заболевание. Имеются сообщения о развитии заболевания у сиблингов. При прогрессировании заболевания отмечаются инсультоподобные эпизоды, приводящие к деменции. (См. также п. 632.4.)

При ОФЭКТ может определяться региональная гипоперфузия. Патоморфологические исследования иногда выявляют кортикальную атрофию

в сочетании с инфарктоподобными очагами поражения в корковых и подкорковых структурах, кальцинаты в базальных ганглиях и расширение желудочков. Мышечная биопсия, как правило, демонстрирует феномен рваных красных волокон. Скопления и патологические изменения митохондрий определяются в гладких мышечных клетках внутримышечных сосудов и артериол мозга, в эпителиальных клетках и кровеносных сосудах хориоидальных сплетений, что приводит к митохондриальной ангиопатии. Биохимическое исследование мышц выявляет дефицит комплекса I у многих пациентов, однако в некоторых случаях зарегистрированы множественные нарушения, включая дефицит комплексов I, III и IV. Заболевание характеризуется материнским типом наследования; высокоспецифичной (хотя и не единственно возможной) для данного заболевания считается точечная митохондриальная мутация гена тРНК лейцина, локализуемая у 80 % больных в нуклеотидной позиции 3243. Еще у 7,5 % пациентов — точечная мутация гена тРНК лейцина в нуклеотиде 3271. Третья мутация выявлена в нуклеотидной позиции 3252 гена тРНК лейцина. Поскольку концентрация мутантных генов ниже в клетках крови, чем в мышечной ткани, для диагностики заболевания предпочтительно исследование мышц.

Прогноз у пациентов с полной клинической картиной синдрома неблагоприятный. Схема терапии включает применение кортикостероидов и коэнзима Q10. В некоторых случаях снижение уровня лактата в крови за счет приема дихлороацетата привело к выраженному клиническому улучшению.

**Миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами (MERRF).** Для MERRF-синдрома характерна прогрессирующая миоклонус-эпилепсия, митохондриальная миопатия, мозжечковая атаксия, дизартрия и нистагм. Дебют бывает в детском возрасте или у взрослых; возможно медленно прогрессирующее течение или быстрое развитие заболевания. Другие симптомы заболевания включают деменцию, нейросенсорную тугоухость, атрофию зрительных нервов, периферическую невропатию и спастичность. Поскольку у некоторых пациентов определяются нарушение глубокой чувствительности и деформация стоп (*pes cavus*), в этих случаях может ошибочно диагностироваться атаксия Фридрейха. У пациентов с MELAS- и MERRF-синдромом бывают случаи заболевания в семейном анам-

незе и низкий рост. Характерен материнский тип наследования.

У пациентов с MERRF-синдромом определяются повышение уровня лактата в сыворотке крови, феномен рваных красных волокон при мышечной биопсии, при морфологическом исследовании — выраженная гибель нейронов и глиоз, особенно в области зубчатого ядра и нижней оливы, признаки гибели клеток Пуркиньи и нейронов красного ядра. Отмечаются побледнение задних канатиков спинного мозга и дегенерация тонкого и клиновидного ядер. Мышечная биопсия обнаруживает переменный дефицит комплекса III, комплексов II и IV, комплексов I и IV и изолированный дефицит комплекса IV. Более чем в 80 % случаев заболевание вызвано гетероплазмической точечной мутацией в позиции 8344 гена лизинового тРНК (нуклеотидная замена G→A). У некоторых пациентов выявляется мутация в нуклеотиде 8356 гена лизинового тРНК (нуклеотидная замена T→C).

Специфическое лечение отсутствует, хотя описан хороший терапевтический эффект коэнзима Q10 у матери и дочери с MERRF-мутацией.

**Наследственная невропатия зрительных нервов Лебера (LHON).** Синдром LHON дебютирует обычно у пациентов в возрасте 18–30 лет с острой или подострой потерей зрения, вызванной тяжелой билатеральной атрофией зрительных нервов, хотя имеются сообщения о начале заболевания у детей в возрасте 5 лет. Практически 85 % пациентов составляют мужчины молодого возраста. Это позволяет предположить X-сцепленный фактор, модулирующий экспрессию точечной мутации мтДНК. Классические симптомы при офтальмологическом обследовании включают циркумпапиллярную (вокруг диска зрительного нерва) телеангиэктатическую микроангиопатию и псевдоотек диска зрительного нерва. Непостоянные признаки заболевания включают мозжечковую атаксию, гиперрефлексию, положительный симптом Бабинского, психические нарушения, периферическую невропатию и нарушение сердечной проводимости (синдром перевозбуждения желудочков). В некоторых случаях отмечается распространенное поражение белого вещества, характерное для рассеянного склероза. Синдром LHON отличается отсутствием лактат-ацидоза и рваных красных волокон. При этом заболевании описано более 11 точечных мутаций мтДНК, включая гомоплазмическую мутацию в нуклеотиде 11 778 (нуклеотидная замена G→A) в

структуре ND4 субъединицы гена комплекса I дыхательной цепи. Мутация представляет собой замену высококонсервативного аргинина на гистидин в позиции 340-й аминокислоты и служит причиной синдрома LHON примерно в 50–70 % случаев в Европе и более чем в 90 % случаев в Японии. Описаны родословные пациентов с синдромом LHON, в основе которого лежат другие точечные мутации; в этих случаях характерные проявления синдрома сочетались с комплексом неврологических нарушений, клиническая картина заболевания напоминала синдром MELAS и младенческий билатеральный некроз полосатого тела.

**Мутация в субъединице 6 митохондриальной АТФазы (NARP).** Это заболевание с материнским типом наследования проявляется в виде фенотипической картины синдрома Ли или в виде совокупности симптомов: задержка развития, пигментный ретинит, деменция, судороги, атаксия, слабость мышц проксимальных отделов конечностей и сенсорная невропатия (NARP-синдром). Заболевание вызвано точечной мутацией в нуклеотиде 8993 гена субъединицы 6 АТФазы. Выявляется близкая корреляция тяжести клинических проявлений заболевания и долей мутантной мтДНК в лейкоцитах.

**Синдром Кирнса–Сейра.** Диагностические критерии синдрома Кирнса–Сейра включают триаду: 1) дебют до 20 лет; 2) прогрессирующая наружная офтальмоплегия в сочетании с птозом; 3) пигментная ретинопатия. Кроме того, должен быть хотя бы один из следующих симптомов: АВ-блокада, мозжечковый синдром, уровень белка в СМЖ выше 100 мг/дл. Другие неспецифические, но часто встречающиеся симптомы — деменция, нейросенсорная тугоухость, множественная эндокринная дисфункция, включая малый рост, сахарный диабет и гипопаратиреоз. Прогноз неблагоприятный, даже при имплантации искусственного водителя ритма сердца, заболевание прогрессирует до летального исхода к 3–4-му десятилетию жизни. Среди редких клинических проявлений заболевания можно назвать почечный тубулярный ацидоз и синдром Лоу. Описано несколько случаев синдрома Кирнса–Сейра у детей в сочетании с инсультоподобными эпизодами. Мышечная биопсия выявляет феномен рваных красных волокон и цитохромоксидаза (СОХ)-негативные волокна различной выраженности. У большинства пациентов диагностируются делеции мтДНК, в некоторых случаях — ее дубли-

кация. Возможны новые мутации, определяющие возникновение спорадических случаев синдрома Кирнса–Сейра. В нескольких поколениях тип наследования заболевания аутосомно-доминантный.

*Спорадическая прогрессирующая наружная офтальмоплегия с феноменом рваных красных волокон* — клинически доброкачественное состояние с дебютом в подростковом возрасте или у взрослых в виде офтальмоплегии, птоза и слабости мышц проксимальных отделов конечностей. Заболевание носит медленно прогрессирующий характер, и пациенты могут вести практически нормальный образ жизни. Мышечная биопсия демонстрирует феномен рваных красных волокон и СОХ-негативные волокна. Примерно у 50 % пациентов с прогрессирующей наружной офтальмоплегией имеются делеции мтДНК и отсутствуют указания на заболевание в семейном анамнезе.

**Болезнь Ли (подострая некротизирующая энцефаломиопатия).** Известно по крайней мере четыре генетически детерминированных нарушения, лежащие в основе болезни Ли: дефицит пируватдегидрогеназного комплекса, комплекса I, комплекса IV (СОХ) и комплекса V (АТФаза). Эти нарушения могут возникать спорадически или наследуются по аутосомно-рецессивному типу, как в случае дефицита комплекса IV (СОХ) по X-сцепленному типу (дефицит пируватдегидрогеназы  $E_4$ ), или по материнскому типу наследования, как в случае дефицита комплекса V (АТФаза 6, мутация в нуклеотиде 8993). В большинстве случаев заболевание проявляется в младенческом возрасте с трудностей при приеме пищи, нарушения глотания, рвоты и дефицита массы тела. Возможны задержка двигательного и речевого развития, генерализованные приступы, слабость, гипотония, атаксия, тремор, признаки поражения пирамидных путей и нистагм. Характерно периодическое дыхание в сочетании с вздохами и всхлипываниями, позволяющее предположить дисфункцию ствола. У некоторых пациентов отмечаются наружная офтальмоплегия, птоз, атрофия зрительных нервов и снижение остроты зрения. На КТ или МРТ могут быть билатеральные симметричные области пониженной плотности в базальных ганглиях. Морфологические изменения включают фокальные симметричные области некроза в таламусе, базальных ганглиях, сером веществе покрышки среднего мозга, перивентрикулярных и периакведуктальных областях ствола и в задних канатиках спинного мозга. При

микроскопическом исследовании — *спонгиозное* поражение, представляющее собой кистозные полости и гибель нейронов, демиелинизация и сосудистая пролиферация. Характерно повышение уровня лактата в сыворотке крови. Прогноз в целом неблагоприятный, однако у некоторых пациентов наблюдается длительная ремиссия.

**Синдром Рейе.** Этот тип энцефалопатии в настоящее время встречается редко; синдром характеризуется патоморфологическими признаками в виде жировой дегенерации внутренних органов (микровезикулярный стеатоз) и митохондриальными нарушениями, а также биохимическими признаками нарушения митохондриального метаболизма (см. т. 4, гл. 443). Спорадический синдром Рейе может развиваться на фоне вируса гриппа типа В, при приеме аспирина, как идиосинкратическая гепатотоксическая реакция на вальпроевую кислоту у пациентов с вероятной генетической предрасположенностью и при болезни ямайской рвоты, вызванной токсином гипоглицин.

Рецидивирующее заболевание, подобное синдрому Рейе, встречается у детей с наследственным дефектом окисления жирных кислот, таких как дефицит трансмембранного переносчика карнитина, дефицит карнитинпальмитилтрансферазы I и II, карнитинацилкарнитинтрансферазы, среднецепочной и длинноцепочной ацил-КоА-дегидрогеназы, множественной ацил-КоА-дегидрогеназы, длинноцепочной L3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы или трифункционального протеина. Эти заболевания проявляются в виде рецидивирующей гипогликемической и гипокетотической энцефалопатии и наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Другие врожденные нарушения метаболизма, которые, вероятно, могут привести к развитию синдрома Рейе, включают дефицит ферментов цикла мочевины (например, орнитинтранскарбамилазы, карбамилфосфатсинтетазы) и некоторые органические ацидурии (например, глутаровая ацидурия I типа), дефицит ферментов дыхательной цепи и дефекты углеводного метаболизма (например, непереносимость фруктозы).

### 621.3. ДРУГИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

**ВИЧ-энцефалопатия.** Энцефалопатия — тяжелое и частое проявление ВИЧ-инфекции у младенцев и детей (см. т. 3, гл. 322). Симптомы неврологических нарушений у пациентов, внутриутробно за-

раженных ВИЧ-инфекцией, возможны в раннем младенческом возрасте, но могут быть отсрочены до 5-летнего возраста. Основные признаки ВИЧ-энцефалопатии включают остановку роста мозга, признаки задержки развития, появление таких неврологических симптомов, как мышечная слабость в сочетании с симптомами поражения пирамидных путей, атаксия, миоклонус, псевдобульбарный паралич и эпилептические приступы.

**Острые диссеминированные энцефаломиелиты.** Это монофазное, иммунно-опосредованное заболевание, развивающееся после вакцинации или инфекции (включая краснуху, корь, ветряную оспу, опоясывающий герпес, вирусный паротит, микоплазменную пневмонию или другие инфекционные заболевания верхних дыхательных путей). Клинические проявления заболевания включают летаргию, делирий, кому, эпилептические приступы, билатеральный оптический неврит, миелопатию и другие очаговые неврологические симптомы. На МРТ в типичных случаях диссеминированные множественные очаги в виде отека, воспаления и демиелинизации в белом веществе, базальных ганглиях и стволе мозга, которые могут накапливать контрастный препарат (гадолиний) при проведении МРТ с контрастированием. Иногда выявляются геморрагические очаги поражения в белом веществе. В некоторых случаях эффективна гормональная терапия (кортикостероиды) или введение иммуноглобулина.

**Свинцовая энцефалопатия** (см. т. 1, гл. 66).

**Ожоговая энцефалопатия.** Энцефалопатия развивается примерно у 5 % детей с обширными (тяжелыми) ожогами в первые несколько недель госпитализации (см. т. 2, гл. 127). К ожоговой энцефалопатии приводит не один этиологический фактор, а их комбинация, включая аноксию (вдыхание дыма, отравление монооксидом углерода, ларингоспазм), электролитные нарушения, бактериемию и сепсис, кортикальный венозный тромбоз, сопутствующую черепно-мозговую травму, отек мозга, побочные реакции на лекарственные препараты и эмоциональный дистресс. Среди клинических проявлений ожоговой энцефалопатии чаще всего встречаются эпилептические приступы, возможны измененное состояние сознания, галлюцинации и кома. Лечение ожоговой энцефалопатии направлено на выявление причины, лежащей в основе заболевания, и медикаментозную коррекцию гипоксемии (гипоксии), специфических электролитных нарушений, отека мозга и эпилептических присту-

пов. Прогноз в отношении полного восстановления функций нервной системы в целом благоприятный, особенно если судороги служат основным признаком заболевания.

**Гипертоническая энцефалопатия.** Гипертоническая энцефалопатия наиболее часто ассоциируется с заболеваниями почек у детей, включая острый гломерулонефрит, хронический пиелонефрит и почечную недостаточность (см. т. 4, гл. 538, и гл. 666). В некоторых случаях гипертоническая энцефалопатия служит первым проявлением лежащего в ее основе заболевания почек. Выраженная системная гипертония служит причиной вазоконстрикции сосудов мозга, что приводит к повышению сосудистой проницаемости, вызывая очаги отека мозга и кровоизлияний. Дебют может быть острым с судорог и комы, или начало заболевания малозаметное с постепенным появлением головной боли, сонливости и летаргии, тошноты и рвоты, нечеткости зрения, транзиторной кортикальной слепоты и гемипареза. При исследовании глазного дна у детей в некоторых случаях симптомы отсутствуют, в других — отек диска зрительного нерва и ретинальные кровоизлияния. Лечение направлено на нормализацию АД и достижение контроля над приступами с помощью адекватного подбора антиэпилептических препаратов.

**Радиационная энцефалопатия.** Несмотря на значительное улучшение качества техники для лучевой терапии заболеваний мозга и существенного снижения частоты серьезных побочных эффектов, радиационная энцефалопатия остается серьезным осложнением лучевой терапии. *Острая радиационная энцефалопатия* чаще развивается у пациентов молодого возраста, получающих большие суточные дозы радиационного облучения. Избыточное радиационное воздействие вызывает повреждение эндотелия сосудов, что приводит к повышению сосудистой проницаемости, отеку мозга и многочисленным кровоизлияниям. Ребенок может внезапно стать раздраженным и вялым с жалобой на головную боль, или возможны локальные неврологические симптомы и судороги. В некоторых случаях развивается гемипарез как следствие инфаркта, вызванного окклюзией церебральных сосудов. Гормональная терапия (кортикостероиды) часто эффективна для уменьшения отека мозга и способствует обратному развитию неврологических нарушений. Для поздней радиационной энцефалопатии характерны головная боль и медленно прогрессирующие

локальные неврологические симптомы, включая гемипарез и судороги. У некоторых детей с острым лимфолейкозом, получающим комбинированную терапию, интратекальное введение метотрексата и лучевую терапию на область головы, неврологические нарушения наблюдаются через несколько месяцев или лет после терапии; клинические проявления включают нарастающую летаргию, прогрессирующие когнитивные нарушения и деменцию, очаговые неврологические симптомы и судороги (см. т. 4, гл. 587). На КТ кальцинаты в белом веществе, посмертное патоморфологическое исследование выявляет некротизирующую энцефалопатию. Это тяжелое осложнение при лечении лейкоза требует переоценки краниального радиационного облучения у пациентов детского возраста.

**Синдром Цельвегера (церебροгепаторенальный синдром).** Это редкое заболевание с летальным исходом передается по аутосомно-рецессивному типу. Синдром Цельвегера служит прототипом группы пероксисомных заболеваний, имеющих сходные клинические проявления и биохимические нарушения (см. т. 2, п. 134.2). У младенцев с синдромом Цельвегера дизморфия лица, включая выпуклость в лобной области и крупный передний родничок. Затылок уплощен, характерны аномалии ушных раковин. Как правило, выявляются готическое нёбо, чрезмерное развитие кожных складок шеи, выраженная мышечная гипотония и арефлексия. При офтальмологическом исследовании — нистагмоидные движения глаз при зрительном слежении, билатеральная катаракта и атрофия дисков зрительных нервов. Генерализованные эпилептические приступы проявляются в раннем возрасте и сочетаются с тяжелой глобальной задержкой развития, выраженным двусторонним снижением слуха. Причиной тяжелых неврологических нарушений служит остановка миграции нейробластов на ранних этапах развития, приводящая к церебральной пахигиирии и нейрональной гетеротопии (см. п. 615.7). Гепатомегалия возникает вскоре после рождения, часто сочетается с длительной желтухой новорожденных в анамнезе. Летальный исход чаще наступает на первом году жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bottos M., Felicangeli A., Sciuto L. S.* et al. Functional status of adults with cerebral palsy and implications for treating children. *Dev Med Child Neurol* 2001; 431: 516–28.
- Brunstrom J. E., Bastion A. J., Wong M.* et al. Motor benefit from levodopa in spastic quadriplegic cerebral palsy. *Ann Neurol* 2000; 47: 662.
- Brunstrom J. E.* Clinical considerations on cerebral palsy and spasticity. *J Child Neurol* 2001; 16: 10–5.
- Butler C., Darrah J.* Effects of neurodevelopmental treatment (NDT) for cerebral palsy: An AACPD evidence report. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 778–90.
- Chong S. K.* Gastrointestinal problems in the handicapped child. *Eur Opin Pediatr* 2001; 13: 441–6.
- Ciafaloni E., Ricci E., Shanske S.* et al. MELAS: Clinical features, biochemistry and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992; 31: 391.
- Collet J., Vanasse M., Marois P.* et al. Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: A randomized multicenter trial. *Lancet* 2001; 357: 582–6.
- Croen L. A., Grether J. K., Curry C. J.* Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents. *J Pediatr* 2001; 138: 804.
- Dammann O., Leviton A.* Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997; 42: 1.
- Edgar T. S.* Clinical utility of botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy: Comprehensive review. *J Child Neurol* 2001; 16: 37–46.
- Fehlings D., Rang M., Glazier J.* et al. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 2000; 137: 331.
- Ferrari F., Ciomi G., Einspieler C.* et al. Cramped synchronized general movements in preterm infants as early markers for cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 460–7.
- Gilmartin R., Bruce D., Storrs B. B.* et al. Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: Multicenter trial. *J Child Neurol* 2000; 15: 71.
- Golomb M. R., MacGregor D. L., Domi T.* et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: Risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001; 50: 163.
- Goto Y., Nonaka I., Horai S.* A mutation in the tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651.
- Grether J. K., Nelson K. B.* Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997; 278: 207.
- Harum K. H., Hoon A. H., Kato G. J.* et al. Homozygous factor-V mutation as a genetic cause of perinatal thrombosis and cerebral palsy. *Dev Med Child Neuro* 1999; 41: 777.
- Hoon A. H., Freese P. O., Reinhardt E. M.* et al. Age-dependent effects of trihexyphenidyl in extrapyramidal cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 55.
- Hoon A. H., Reinhardt E. M., Kelley R. I.* et al. Brain MR imaging in suspected extrapyramidal cerebral palsy:

- Observations in distinguishing genetic-metabolic from acquired etiologies. *J Pediatr* 1997; 131: 159.
- Hyland K., Arnold L. A. Value of lumbar puncture in the diagnosis of genetic metabolic encephalopathies. *J Child Neurol* 1999; 14: S9.
- Karpati G., Carpenter S., Larbrisseau A. et al. The Kearns-Sayre syndrome: A multisystem disease with mitochondrial abnormality demonstrated in skeletal muscle and skin. *J Neurol Sci* 1973; 19: 133.
- Kobayashi M., Morishita H., Sugiyama N. et al. Two cases of NADH-coenzyme Q reductase deficiency: Relationship to MELAS syndrome. *J Pediatr* 1987; 110: 223.
- Koman L. A., Brashear A., Rosenfeld S. et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: A multicenter, open-label clinical trial. *Pediatrics* 2001; 108(5): 1062–70.
- Krach L. E. Pharmacotherapy of spasticity: Oral medications and intrathecal baclofen. *J Child Neurol* 2001; 16(1): 31–6.
- McLaughlin J., Bjornson K. I., Temkin N. et al. Selective dorsal rhizotomy: Metaanalysis of three randomized controlled trials. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 17–25.
- Mohnot D., Snead O. C., Benton J. W. Burn encephalopathy in children. *Ann Neurol* 1982; 12: 42.
- Moraes C. T., DiMauro S., Zeviani M. et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 1293.
- Nasr J. T., Andriola M. R., Coyle P. K. ADEM: Literature review and case report of acute psychosis presentation. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 8.
- Nelson K. B., Dambrosia J. M., Grether J. K. et al. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998; 44: 665.
- Pavlakis S. G., Phillips P. C., Di Mauro S. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: A distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16: 481.
- Robinson B. H., Taylor J., Sherwood W. G. The genetic heterogeneity of lactic acidosis: Occurrence of recognizable inborn errors of metabolism in a pediatric population with lactic acidosis. *Pediatr Res* 1980; 14: 956.
- Shoffner J. M., Lott M., Lezza A. M. et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA<sup>Lys</sup> mutation. *Cell* 1990; 61: 931.
- Ubhi T., Bhakta B. B., Allgar V. et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000; 83: 481.
- Wallace D. C., Singh G., Lott M. T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427.

## Глава 622

### Дегенеративные заболевания нервной системы у детей

Майкл В. Джонстон  
(Michael V. Johnston)

Нейродегенеративные заболевания с дебютом в детском возрасте включают в себя большую гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежат специфические генетические или биохимические нарушения, хронические вирусные инфекции, а также значительную группу состояний неизвестной этиологии. В прошлом при подозрении на нейродегенеративное заболевание в детском возрасте проводилась биопсия мозга и прямой кишки, однако в связи с прогрессом в развитии современных методов нейровизуализации и специфических биохимических молекулярно-диагностических тестов, необходимость в применении этих инвазивных диагностических методов стала возникать редко. Наиболее важными компонентами обследования остаются тщательно собранный анамнез и физикальное обследование. Отличительная особенность нейродегенеративного заболевания — прогрессирующее нарушение функций нервной системы с потерей речи, зрения, слуха, двигательной функции, часто в сочетании с эпилептическими приступами, нарушением питания и снижением интеллекта. Возраст пациента в дебюте болезни, скорость прогрессирования и основные неврологические проявления определяют преимущественное поражение белого или серого вещества мозга. В первом случае на ранней стадии заболевания появляются признаки поражения пирамидных путей, при поражении серого вещества — выражены эпилептические приступы, снижение интеллекта и нарушение зрения. Точно собранный анамнез подтверждает регрессию приобретенных навыков, неврологическое исследование позволяет локализовать патологический процесс в нервной системе. Хотя нейродегенеративные заболевания, как правило, заканчиваются летальным исходом и терапия обычно неэффективна, правильная диагностика имеет большое значение для генетического консультирования и применения профилактических стратегий. Трансплан-

Таблица 622.1

## Тип наследования и биохимические нарушения при нейродегенеративных заболеваниях

Нейродегенеративное заболевание	Тип наследования	Биохимический дефект	Материал для анализа
<i>Сфинголипидоз</i>			
GM <sub>1</sub> -ганглиозидоз	AR	β-галактозидаза	Сыворотка, лейкоциты, фибробласты кожи
GM <sub>2</sub> -ганглиозидоз			
Болезнь Тея–Сакса	AR	Гексозаминидаза А	Сыворотка, лейкоциты, фибробласты кожи
Болезнь Сендхоффа	AR	Гексозаминидаза А и В	Сыворотка, лейкоциты и фибробласты кожи
Болезнь Краббе	AR	Галактоцереброзидаза	Лейкоциты и фибробласты кожи
Метахроматическая лейкодистрофия	AR	Арилсульфатаза А	Лейкоциты и фибробласты кожи
<i>Нейрональный цероидлипофусциноз</i>	XR	Пальмитоилпротеинтиоэстераза Трипептидилпептидаза 1	ЭМ биопсии кожи
АЛД	AR	Окисление ОДЦЖК	Плазма, фибробласты кожи
<i>Сиалидоз</i>	AR	Нейраминидаза	Фибробласты кожи

Примечание: AR — аутосомно-рецессивный; ЭМ — электронная микроскопия; XR — X-сцепленный рецессивный; ОДЦЖК — жирные кислоты с очень длинной цепью.

Таблица 622.2

## Наиболее распространенные заболевания, ассоциированные с регрессом приобретенных навыков

Возраст дебюта (лет)	Заболевание	Комментарии
< 2, в сочетании с гепатомегалией (см. т. 2, п. 135.3)	Непереносимость фруктозы	Рвота, гипогликемия, плохое питание, нарушение прибавки массы тела (при приеме фруктозы)
	Галактоземия	Летаргия, гипотония, желтуха, катаракта, гипогликемия (при приеме лактозы)
	Гликогеноз (болезнь накопления гликогена), I–IV тип	Гипогликемия, кардиомегалия (II)
	Мукополисахаридоз, I и II тип	Грубые черты лица, скованность в суставах
	Болезнь Ниманна–Пика, младенческий тип	Поражение серого вещества, задержка прибавки массы тела
	Болезнь Тея–Сакса	Судороги, симптом «вишневой косточки», отек, грубые черты лица
	Синдром Цельвегера (церебροгепаторенальный синдром)	Гипотония, высокий лоб, уплощенное лицо
< 2, без гепатомегалии	Болезнь Краббе	Раздражительность, разгибательная поза, атрофия зрительных нервов и слепота
	Синдром Ретта	У девочек замедлен рост головы, нарушение мануального праксиса, моющие движения рук, нарушение речи, апраксия ходьбы
	Болезнь кленового сиропа мочи	Нарушение питания, тремор, миоклонус, опистотонус
	Фенилкетонурия	Слабая пигментация (светлые волосы и голубые глаза), экзема, судороги
	Болезнь курчавых волос (Менкеса)	Гипертония, раздражительность, судороги, патологическое изменение волос
	Подострая некротизирующая энцефалопатия (болезнь Ли)	Поражение белого вещества мозга
	Церебро-окулофациоскелетный синдром (болезнь Пенья–Шокейра)	Уменьшение белого вещества, задержка прибавки массы тела
Болезнь Канавана	Поражение белого вещества	
Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера	Поражение белого вещества	

Продолжение таблицы

Окончание табл. 622.2

Возраст дебюта (лет)	Заболевания	Комментарии
2–5	Болезнь Ниманна–Пика, III и IV тип Болезнь Вильсона  Ганглиозидоз, тип II Цероидлипофусциноз Митохондриальные энцефалопатии (например, MERRF) Атаксия–телеангиэктазия Болезнь Гентингтона (хорея) Синдром Галлервордена–Шпатца Метахроматическая лейкодистрофия АЛД  Подострый склерозирующий панэнцефалит	Гепатоспленомегалия, затруднение ходьбы Поражение печени, кольцо Кайзера–Флейшера, когнитивные нарушения развиваются на поздней стадии заболевания Поражение серого вещества Поражение серого вещества Поражение серого вещества  Поражение базальных ганглиев Поражение базальных ганглиев Поражение базальных ганглиев Поражение белого вещества Поражение белого вещества, поведенческие нарушения, снижение школьной успеваемости, тетрапарез Диффузная энцефалопатия, миоклонус, возможно развитие через несколько лет после перенесенной кори
5–15	АЛД Рассеянный склероз Нейрональный цероидлипофусциноз, ювенильный и взрослый тип (болезнь Шпильмейера–Фогта и Куфса) Болезнь Шильдера  Болезнь Рефсума  Сиалидоз II, ювенильная форма	См. выше для АЛД Поражение белого вещества Поражение серого вещества  Поражение белого вещества, очаговые неврологические симптомы Периферическая невропатия, атаксия, пигментный ретинит Симптом «вишневой косточки», миоклонус, атаксия, грубые черты лица

Kliegman R. (ed.). Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. — P. 503.

тация костного мозга и другие методы клеточной и генной терапии получают распространение, как методы, предотвращающие прогрессирование заболевания у пациентов, находящихся на пресимптомной стадии. Для всех заболеваний, при которых известен специфический ферментный дефект, разработана пренатальная диагностика (амниоцентез или биопсия ворсин хориона). Во многих случаях с помощью ферментного анализа можно выявить носителей заболевания. В табл. 622.1 суммированы тип наследования, биохимические дефекты и специфические диагностические аномалии при врожденных дегенеративных заболеваниях нервной системы. Возрастные аспекты дебюта заболевания представлены в табл. 622.2.

Наследственные нейродегенеративные заболевания включают сфинголипидозы, нейрональный цероидлипофусциноз, АЛД и сиалидоз. Сфинголипидозы характеризуются внутриклеточным накоплением нормальных липидных компонентов клеточной мембраны в результате нарушения их катаболизма. Сфинголипидозы подразделяются на шесть категорий: болезнь Ниманна–Пика, болезнь Гоше, GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз, GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз, бо-

лезнь Краббе и метахроматическая лейкодистрофия. Болезнь Ниманна–Пика и болезнь Гоше обсуждались в т. 2, п. 134.4. Спинально-мозжечковые дегенерации (атаксия Фридрейха, атаксия-телеангиэктазия, оливопонтocerebellарная атрофия, абеталипопротеидемия) и дегенеративные заболевания с поражением базальных ганглиев (болезнь Гентингтона, мышечная деформирующая дистония, болезнь Вильсона и болезнь Галлервордена–Шпатца) обсуждаются в гл. 620. Наконец, группа дегенеративных заболеваний с диффузным поражением мозга, включающая рассеянный склероз, болезнь Пелицеуса–Мерцбахера, болезнь Александера, болезнь Канавана (спонгиозная дегенерация), болезнь курчавых волос, синдром Ретта и подострый склерозирующий панэнцефалит, обсуждается в этом разделе.

## 622.1. СФИНГОЛИПИДОЗ

### Ганглиозидозы

См. также т. 2, п. 134.4.

Ганглиозидами называют гликофинголипиды — нормальные компоненты нейрональной и синапти-

ческой мембран. Основную структуру  $GM_1$ -ганглиозида составляет олигосахаридная цепь, соединенная с гидроксильной группой церамида и сиаловой кислотой, связанной с галактозой. Катаболизм ганглиозидов происходит путем последовательного отщепления молекул сахаров с помощью специфических экзогликозидаз. Нарушение катаболизма приводит к накоплению ганглиозида в клетках. Заболевания, связанные с нарушением распада ганглиозидов, можно подразделить на две группы:  $GM_1$ -ганглиозидозы и  $GM_2$ -ганглиозидозы.

**$GM_1$ -ганглиозидозы.** По классификации выделяют три подтипа  $GM_1$ -ганглиозидозов в соответствии с возрастом дебюта: младенческий (тип 1), ювенильный (тип 2) и взрослый (тип 3). Заболевания передаются по аутосомно-рецессивному типу и возникают в результате выраженного дефицита кислой  $\beta$ -галактозидазы. Активность фермента можно исследовать в лейкоцитах и в культуре фибробластов кожи. Ген, кодирующий кислую  $\beta$ -галактозидазу, картирован на хромосоме 3p14.2. Возможна пренатальная диагностика: определение кислой  $\beta$ -галактозидазы в культуре амниотических клеток.

**Младенческий  $GM_1$ -ганглиозидоз** проявляется при рождении или в неонатальном периоде с анорексии, слабого сосания и замедления прибавки массы тела. Характерны глобальная задержка развития и генерализованные судороги. Для этого заболевания свойственны яркие фенотипические признаки, напоминающие синдром Гурлер. Характерны грубые черты лица, выступающий лоб, западение носовой перегородки, крупный язык (макроглоссия) и гипертрофия десен. Гепатоспленомегалия возникает на ранних этапах заболевания в результате аккумуляции в печени пенистых гистиоцитов. Развивается кифосколиоз в связи с образованием переднего клювовидного выступа тел позвонков. Неврологическое исследование выявляет апатию, прогрессирующую слепоту, глухоту, спастическую тетраплегию и дцеребрационную ригидность. *Симптом «вишневой косточки»* в области макулы имеет место примерно в 50 % случаев. Он характеризуется образованием бледного мутного кольца (в результате отложения сфинголипидов в ганглиозные клетки сетчатки) вокруг центральной ямки, имеющей нормальную красную окраску (рис. 622.1). Продолжительность жизни редко превышает 2–3 года; смерть наступает в результате аспирационной пневмонии.

**Ювенильный  $GM_1$ -ганглиозидоз** отличается отсроченным дебютом в возрасте около 1 года. Пер-



**Рис. 622.1.** Симптом «вишневой косточки» у пациента с  $GM_1$ -ганглиозидозом. Белое кольцо (накопление сфинголипида в ганглиозных клетках сетчатки) окружает макулу

вые симптомы включают нарушение координации движений, слабость, атаксию, регресс речевой функции. Затем появляются судороги, спастичность, дцеребрационная ригидность и слепота — основные симптомы заболевания. В отличие от младенческого типа для этого типа ганглиозидоза обычно не характерны грубые черты лица и гепатоспленомегалия. Рентгенологическое исследование поясничного отдела позвоночника может выявлять образование небольшого клювовидного выступа тел позвонков. Дети редко живут дольше 10 лет. **Взрослый тип  $GM_1$ -ганглиозидоза** — медленно прогрессирующее заболевание с развитием спастичности, атаксии, дизартрии и постепенным нарушением когнитивных функций.

**$GM_2$ -ганглиозидозы** — гетерогенная группа наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, состоящая из нескольких подтипов, включая *болезнь Тея–Сакса*, *болезнь Сендхоффа*, ювенильный  $GM_2$ -ганглиозидоз и взрослый тип  $GM_2$ -ганглиозидоза. *Болезнь Тея–Сакса* распространена в большей степени среди популяции евреев-ашкенази, в которой частота носительства аномального гена составляет примерно 1:30. *Болезнь Тея–Сакса* обусловлена мутацией гена *HEXA*, локализованного на хро-

мосоме 15q23–q24. Дети развиваются нормально примерно до 6 мес., за исключением выраженной стартл-реакции на звук, которая выявляется вскоре после рождения. Затем появляется отставание в развитии, и к 1 году жизни дети теряют способность стоять, сидеть и произносить звуки. Гипотония в раннем возрасте эволюционирует в прогрессирующую спастичность, заболевание неуклонно прогрессирует: отмечаются судороги, слепота, глухота и симптом «вишневой косточки», последний — практически у всех пациентов (см. рис. 622.1). Макроцефалия становится заметной к 1 году жизни и обусловлена 200–300-кратным превышением нормального уровня GM<sub>2</sub>-ганглиозида в веществе головного мозга. Продолжительность жизни лишь у немногих детей превышает 3–4 года, смерть обычно наступает в результате аспирации или бронхопневмонии. В тканях пациентов с болезнью Тея–Сакса обнаружен дефицит изофермента гексозаминидазы А. Массовая скрининговая пренатальная диагностика болезни Тея–Сакса — надежный метод ее профилактики с благоприятным соотношением стоимость/эффективность, так как заболевание встречается в определенной популяции (еврей-ашкенази). Разработан точный и недорогой метод выявления носителей заболевания (определение гексозаминидазы А в сыворотке и лейкоцитах), а также надежный метод диагностики при биопсии ворсин хориона в I триместре беременности (рекомендуется семейным парам из группы риска — гетерозиготные носители).

**Болезнь Сендхоффа** по клинической картине напоминает болезнь Тея–Сакса, включая прогрессирующую потерю двигательных и речевых навыков, начинающуюся в возрасте 6 мес. У большинства пациентов судороги, симптом «вишневой косточки», макроцефалия и кукольное лицо, однако у детей с болезнью Сендхоффа, кроме того, возможна спленомегалия. ЗВП не изменены на ранних стадиях болезни Сендхоффа и болезни Тея–Сакса, но становятся патологическими или отсутствуют при прогрессировании заболевания. При исследовании слуховых ВП ствола мозга замедление латентности. Диагноз болезни Сендхоффа устанавливают при дефиците гексозаминидазы А и В в сыворотке и лейкоцитах. Дети обычно умирают к 2-летнему возрасту. Болезнь Сендхоффа обусловлена мутацией в гене HEXB, локализованном на хромосоме 5q13.

**Ювенильный GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз** дебютирует в среднем школьном возрасте, как правило, с не-

ловкости при ходьбе с последующим развитием атаксии. Постепенно появляются признаки спастичности, атетоз, потеря речи и судороги. Прогрессирующая потеря зрения вызвана атрофией зрительных нервов, однако симптом «вишневой косточки» бывает редко у пациентов с ювенильным GM<sub>2</sub>-ганглиозидозом. Дефицит гексозаминидазы может варьировать у этих пациентов от полного отсутствия фермента до практически нормального значения. Смерть наступает примерно в 15-летнем возрасте.

**Взрослый тип GM<sub>2</sub>-ганглиозидоза** характеризуется разнообразными неврологическими симптомами, включая медленно прогрессирующую атаксию при ходьбе, спастичность, дистонию, атрофию мышц проксимальных отделов конечностей и дизартрию. Как правило, острота зрения не нарушена и интеллект сохранен. Активность гексозаминидазы А или гексозаминидаз А и В значительно снижена в сыворотке и в лейкоцитах.

**Болезнь Краббе (глобидноклеточная лейкодистрофия).** Болезнь Краббе — редкое нейродегенеративное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, выраженным распадом миелина и глобидными тельцами в белом веществе мозга. Ген, определяющий развитие болезни Краббе (*GALC*), локализован на хромосоме 14q24.3–q32.1. В основе заболевания лежит выраженный дефицит лизосомного фермента галактоцереброзид-β-галактозидазы, который отщепляет часть молекулы галактозы от керамидной порции галактоцереброзида. Болезнь Краббе — заболевание с деструкцией миелина, а не с формированием аномального миелина. В норме миелинизация начинается в III триместре беременности, что соответствует быстрому увеличению активности галактоцереброзид-β-галактозидазы в головном мозге. У пациентов с болезнью Краббе метаболизм галактоцереброзида в процессе нормального обмена миелина невозможен в связи с дефицитом галактоцереброзид-β-галактозидазы. При введении галактоцереброзида в мозг экспериментальных животных наблюдается глобидноклеточная реакция. Установлено, что сходный феномен имеет место и у людей: неметаболизирующийся галактоцереброзид стимулирует образование глобидных клеток, что отражает деструкцию клеток олигодендроглии. Поскольку олигодендроглиальные клетки отвечают за выработку миелина, гибель этих клеток приводит к распаду миелина, в результате которого образуется

дополнительное количество галактоцереброзида; таким образом, формируется порочный круг деструкции миелина.

Симптомы болезни Краббе проявляются в первые несколько месяцев жизни и включают чрезмерную раздражительность и частый плач, необъяснимые эпизоды гиперпирексии, нарушение питания, рвоту и задержку прибавки массы тела. На первой стадии заболевания у детей часто диагностируется колика или аллергия на молоко, проводится соответствующее лечение с частым изменением формулы молочных смесей. Генерализованные судороги могут возникать на ранней стадии. Изменение мышечного тонуса с развитием ригидности и опистотонуса, отсутствие зрительного внимания вследствие атрофии зрительных нервов появляются по мере прогрессирования заболевания. В поздней стадии основу клинической картины составляют такие симптомы, как слепота, глухота, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов и децеребрационная ригидность. На КТ головного мозга без контрастирования возможно симметричное повышение плотности в области хвостатых ядер и таламуса. Большинство пациентов умирают к 2-летнему возрасту.

Описана *болезнь Краббе с поздним дебютом* — в школьном или подростковом возрасте. У пациентов с этим заболеванием выявляется атрофия зрительных нервов и корковая слепота, нередко в этих случаях ошибочно диагностируется АЛД. Медленно прогрессируют нарушение походки, спастичность и атаксия. Как и при классической болезни Краббе, в белом веществе большое количество глобоидных клеток, в лейкоцитах определяется дефицит галактоцереброзид- $\beta$ -галактозидазы. В СМЖ повышено содержание белка, значительно снижена скорость проведения возбуждения по нервам вследствие сегментарной демиелинизации периферических нервов. Амплитуда ЗВП постепенно уменьшается, и на поздних стадиях заболевания зрительный ответ отсутствует. При исследовании слуховых ВП ствола характерны только волны I и II. На КТ и МРТ выраженное уменьшение количества белого вещества, особенно в мозжечке и полуовальном центре (*centrum semiovale*), в сочетании с уменьшением количества (обеднением) субкортикальных U-волокон. Разработан метод пренатальной диагностики, основанный на определении активности галактоцереброзид- $\beta$ -галактозидазы в ворсинах хориона или в культуре амниотических клеток.

**Метахроматическая лейкодистрофия.** Это нарушение метаболизма миелина наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется снижением активности арилсульфатазы А. Идентифицировано несколько мутаций в гене, кодирующем арилсульфатазу А. Ген локализован на хромосоме 22q13–13qter. Разработана ДНК-диагностика заболевания. Отсутствие или дефицит арилсульфатазы А приводит к накоплению сульфатида цереброзида в миелиновых оболочках в пределах центральной и периферической нервной системы, что вызвано невозможностью отщепления сульфата от галактозил-3-сульфат церамида. Считается, что избыточное накопление сульфатида цереброзида вызывает распад миелина и деструкцию олигодендроглии. Разработана пренатальная диагностика метахроматической лейкодистрофии, основанная на определении арилсульфатазы А в ворсинах хориона или в культуре клеток амниотической жидкости. Окраска срезов тканей крезилом фиолетовым вызывает метахроматическое окрашивание сульфатидных гранул, этот феномен лежит в основе названия заболевания. Группа метахроматических лейкодистрофий включает шесть заболеваний, которые классифицируются в соответствии с возрастом пациентов в дебюте болезни и ферментным дефицитом. Ниже представлены короткие описания трех из этих заболеваний: классическая, или поздняя, младенческая, ювенильная и взрослая лейкодистрофия.

*Поздняя младенческая* метахроматическая лейкодистрофия характеризуется постепенным малозаметным началом с нарушения походки в возрасте 1–2 лет. В начале ребенок выглядит неловким и часто падает, однако способность к передвижению постепенно значительно нарушается и пациент нуждается в поддержке при ходьбе. Выявляется гипотония мышц конечностей, глубокие сухожильные рефлексы отсутствуют или снижены. В последующие несколько месяцев ребенок теряет способность стоять, снижение интеллекта становится выраженным. Характерна нечеткая речь, дизартрия, ребенок выглядит вялым и апатичным. Зрительная фиксация нарушена, выявляется нистагм, на глазном дне — атрофия диска зрительного нерва. В течение 1 года после дебюта заболевания ребенок теряет способность сидеть самостоятельно, отмечается прогрессирующая декортикационная ригидность. Прием пищи и глотание нарушены вследствие псевдобульбарного паралича, необходимо наложение гастростомы для кормления ребенка. На конечной стадии

заболевания развивается ступор, пациенты умирают от аспирации или бронхопневмонии в возрасте 5–6 лет. Нейрофизиологические методы исследования выявляют прогрессирующее изменение ВП (ЗВП, слуховых ВП ствола, ССВП) и значительное снижение скорости проведения возбуждения по периферическим нервам. На КТ и МРТ головного мозга диффузное симметричное снижение плотности белого вещества в мозжечке и полушариях мозга, в СМЖ повышен уровень белка. Трансплантация костного мозга — перспективный метод лечения поздней младенческой метахроматической лейкодистрофии. Эффективность трансплантации отмечена только при ее проведении на ранней стадии заболевания. В настоящее время небольшое число пациентов и слишком короткий период катамнестического наблюдения не позволяют сделать заключение об эффективности трансплантации костного мозга в лечении этого заболевания.

*Ювенильная метахроматическая лейкодистрофия* по многим признакам напоминает позднюю младенческую форму, однако заболевание начинается позже — в возрасте 5–10 лет. Первыми его признаками могут служить снижение школьной успеваемости и личностные нарушения. Затем появляются нарушение координации при ходьбе, недержание мочи и дизартрия. Отмечается повышение мышечного тонуса, возможны атаксия, дистония или тремор. В терминальной стадии развиваются генерализованные тонико-клонические приступы, трудно контролируемые на фоне антиэпилептической терапии. Пациенты редко переживают средний подростковый возраст.

*Взрослая форма метахроматической лейкодистрофии* дебютирует на 2–6-м десятилетии жизни. Основные клинические проявления — нарушение памяти, психические нарушения и личностные изменения. Медленно прогрессируют такие неврологические нарушения, как спастичность, дистония, атрофия зрительных нервов и генерализованные судороги; в терминальной стадии пациенты прикованы к постели, характерны декортикационная поза и отсутствие реакции на окружающую среду.

## 622.2. НЕЙРОНАЛЬНЫЙ ЦЕРОИДЛИПОФУСЦИНОЗ

Нейрональный цероидлипофусциноз представляет собой наиболее распространенную группу нейродегенеративных заболеваний в детском возрасте,

включающую три заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе заболевания лежит накопление аутофлюоресцентного вещества в лизосомах нейронов и других тканей. Идентифицировано 8 генов, мутации которых приводят к развитию различных форм заболевания. При младенческих и некоторых ранних детских формах идентифицированы мутации в гене, кодирующем лизосомный фермент пальмитоилпротеинтиоэстеразу-1.

*Младенческий тип (Халтия–Сантавоури)* дебютирует в конце первого года жизни с миоклонических приступов, когнитивных нарушений и слепоты. При офтальмологическом обследовании выявляются атрофия дисков зрительных нервов и коричневатый оттенок макулы, при неврологическом обследовании — мозжечковая атаксия. На электроретинограмме в типичных случаях низкая амплитуда волн или отсутствие активности. Смерть наступает приблизительно в возрасте 10 лет. Аномальный ген, вызывающий развитие младенческой формы, картирован на хромосоме 1p32. *Поздний младенческий тип (Бильшовского–Янского)* — наиболее распространенный тип нейронального цероидлипофусциноза. Первым проявлением заболевания служат миоклонические приступы в возрасте 2–4 лет у ребенка с предшествующим нормальным развитием. Деменция и атаксия сочетаются с прогрессирующим нарушением зрения и микроцефалией. При исследовании сетчатки выражено истончение сосудов, пигментные нарушения по типу черных костных спикул по периферии сетчатки, атрофия диска зрительного нерва и легкая коричневатая окраска области макулы. Электроретинограмма изменяется на ранней стадии заболевания в результате аккумуляции патологического субстрата в зоне локализации палочек и колбочек сетчатки. При исследовании ЗВП характерно выраженное увеличение длительности ответа, по мере прогрессирования заболевания сменяющееся отсутствием сигналов. Аутофлюоресцентный материал откладывается в нейронах, фибробластах и секреторных клетках. Электронно-микроскопическое исследование патологических отложений в коже или биоптате конъюнктивы в типичных случаях выявляет тельца неправильной формы (по типу отпечатков пальцев).

*Ювенильный тип (Шильмейера–Фогта)* характеризуется прогрессирующим нарушением зрения и снижением интеллекта, начинающимися

в возрасте 5–10 лет. Изменения на глазном дне напоминают симптомы, характерные для позднего младенческого типа. Электроретинограмма также изменяется на ранних этапах, однако ЗВП при ювенильном типе в типичных случаях характеризуются низкой амплитудой волн, в дальнейшем — отсутствием сигнала по мере прогрессирования заболевания. Миоклонические приступы менее характерны, чем при позднем младенческом типе нейронального цероидлипофусциноза, однако в поздней стадии выражена дистония. Повышение уровня долихола в моче — неспецифический признак. Биопсия кожи в большинстве случаев выявляет ультраструктурные аномалии. При ювенильных формах нейронального цероидлипофусциноза картирован ген *CLN2*, кодирующий лизосомный фермент трипептидилпептидазу 1, и несколько других генов.

### 622.3. АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

См. т. 2, п. 134.2.

Адренолейкодистрофия (АЛД) представляет собой группу дегенеративных заболеваний ЦНС, которые часто ассоциируются с надпочечниковой недостаточностью и передаются по X-сцепленному рецессивному типу. *Классическая АЛД* дебютирует в возрасте 5–15 лет в виде снижения школьной успеваемости, поведенческих изменений и расстройств походки. АЛД вызвана мутацией в гене ABCD 1 на хромосоме Xq28, кодирующем синтез пероксисомного переносчика, который участвует в транспорте жирных кислот с очень длинной цепью внутрь пероксисомы. Заболеваемость АЛД составляет примерно 1:20 000 мальчиков. На ранних стадиях характерны генерализованные судороги. Признаки поражения пирамидных путей включают спастический тетрапарез и контрактуры, появляется атаксия, выражены нарушения глотания вследствие псевдобульбарного паралича — эти симптомы преобладают в конечных стадиях заболевания. Снижение функции надпочечников наблюдается примерно в 50 % случаев; надпочечниковая недостаточность с патологической пигментацией кожи (смуглый, коричневатый оттенок кожи без воздействия солнца) может предшествовать дебюту неврологической симптоматики. На КТ и МРТ перивентрикулярная демиелинизация, начинаясь с задних отделов, постепенно распространяется в белом веществе в передние отделы больших по-

лушарий. Слуховые ВП ствола, ЗВП, ССВП на ранних стадиях могут быть в пределах нормы, по мере развития заболевания выявляется замедление латентностей и изменяется форма сигнала. Смерть наступает в пределах 10 лет после дебюта неврологических нарушений, однако длительный катамнез показал, что пересадка костного мозга на ранней стадии может предотвратить прогрессирование заболевания.

*Адреномиелоневропатия* начинается с медленно прогрессирующего спастического парапареза, недержания мочи и импотенции на 3–4-м десятилетии жизни, хотя признаки надпочечниковой недостаточности возможны с детского возраста. Описаны случаи типичной АЛД в семьях, в которых у пробанда была диагностирована адреномиелоневропатия. Одна из сложностей диагностики X-АЛД состоит в том, что у пациентов из одной семьи нередко наблюдается различное клиническое течение заболевания. Например, у мальчика диагностирована АЛД с тяжелым течением и летальным исходом в возрасте 10 лет, у брата этого пациента отмечалась адреномиелоневропатия с поздним дебютом, у третьего брата симптомы болезни отсутствовали. Генетическое консультирование в семьях, в которых выявлены мальчики на пресимптомной стадии заболевания, затруднено, так как отсутствуют надежные методы прогнозирования клинического течения заболевания.

*Неонатальная АЛД* характеризуется выраженной гипотонией, тяжелой задержкой психомоторного развития и ранним дебютом судорог. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Отсутствие зрительной фиксации обусловлено атрофией зрительных нервов. Тесты, определяющие функцию надпочечников, без нарушений, однако при посмертном патоморфологическом исследовании находят атрофию надпочечников. Коррекция надпочечниковой недостаточности для предотвращения прогрессирования неврологических нарушений неэффективна.

### 622.4. СИАЛИДОЗ

Сиалидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу и возникает в результате накопления комплексов сиаловая кислота–олигосахарид в связи с дефицитом лизосомного фермента нейраминидазы. Ген лизосомной сиалидазы картирован на хромосоме 6p21.3. Отмечается значительное повышение

эксекреции с мочой олигосахаридов, содержащих сиаловую кислоту.

*Сиалидоз типа I* (симптом «вишневой косточки» — миоклонус синдром) обычно дебютирует на 2-м десятилетии жизни с жалоб на нарушение зрения. При исследовании глазного дна выявляется симптом «вишневой косточки», но, в отличие от пациентов с болезнью Тея–Сакса, острота зрения у пациентов снижается медленно. Миоклонус конечностей постепенно прогрессирует, часто приводя к нарушению двигательной активности и, в конечном итоге, к потере способности к самостоятельному передвижению. Миоклонус провоцируется произвольными движениями, прикосновением и звуком и отличается резистентностью к антиэпилептической терапии. У большинства пациентов возникают генерализованные эпилептические приступы, отвечающие на антиэпилептическую терапию.

*Сиалидоз типа II* можно подразделить на младенческую и ювенильную формы в зависимости от возраста дебюта. Кроме симптома «вишневой косточки» и миоклонуса у этих пациентов выявляются соматические нарушения, включая грубые черты лица, помутнение роговицы (в редких случаях) и множественный дизостоз с формированием переднего клювовидного выступа поясничных позвонков. При исследовании лимфоцитов — вакуоли в цитоплазме, биопсия печени демонстрирует цитоплазматические вакуоли в клетках Купфера и окруженные мембраной вакуоли в цитоплазме шванновских клеток. Эти признаки подчеркивают мультиорганную природу сиалидоза типа II. У пациентов отсутствуют специфические изменения при нейровизуализации и электрофизиологических исследованиях. По имеющимся данным, продолжительность жизни пациентов с сиалидозом может превышать 50 лет. В некоторых случаях в основе заболевания, напоминающего по клиническим проявлениям сиалидоз типа II, лежит комбинированный дефицит  $\beta$ -галактозидазы и  $\alpha$ -нейраминидазы вследствие дефицита протективного протеина, предотвращающего преждевременную внутриклеточную деграцию этих ферментов. Клиническая картина неотличима от проявлений сиалидоза типа II (младенческой или ювенильной формы), вызванного изолированным дефицитом  $\alpha$ -нейраминидазы. В этих случаях возможны диагностические ошибки, если анализировалась активность  $\beta$ -галактозидазы, но не исследовалась активность  $\alpha$ -нейраминидазы в фибробластах.

## 622.5. ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Рассеянный склероз.** Рассеянный склероз (РС) — хроническое рецидивирующее заболевание с образованием множественных очагов поражения в белом веществе ЦНС, отличающихся по локализации и времени появления. РС редко встречается у детей; его дебют до 10 лет отмечен в 0,2–2% всех случаев. РС у пациентов женского пола чаще встречается в детской популяции, чем у взрослых. Причина заболевания неизвестна, однако возможно, что генетические, иммунные и инфекционные факторы, взаимодействующие между собой, вносят вклад в развитие РС. Заболевание чаще дебютирует с односторонней слабости или атаксии. Головная боль — один из основных ранних симптомов, она часто отличается тяжестью, длительностью и носит генерализованный характер. Часто встречаются парестезии неопределенного вида, вовлекающие нижние конечности, дистальные отделы кистей и стоп, лицо. Зрительные нарушения, включая диплопию, нечеткость зрения или внезапную потерю зрения вследствие неврита зрительного нерва, также относятся к ранним проявлениям РС. Головокружение, дизартрия и нарушение функции тазовых органов встречаются относительно реже. *Оптикомиелит (синдром Девика)* представляет собой вариант классического РС и характеризуется сочетанием неврита зрительных нервов и поперечного миелита при одновременном развитии этих симптомов.

*Патоморфологические изменения* при РС представлены демиелинизацией с образованием бляшек. Не существует лабораторных тестов, позволяющих с точностью подтвердить диагноз РС (за исключением аутопсии). МРТ имеет преимущества среди других методов нейровизуализации в диагностике РС. С ее помощью можно выявить мелкие бляшки диаметром 3–4 мм, особенно в области ствола и спинного мозга (рис. 622.2).

При РС проводится поддерживающая *терапия*, особое внимание следует уделять лечению нейрогенного мочевого пузыря. Нет доказательств, что кортикостероиды изменяют долговременный прогноз РС, но они могут ускорить восстановление после обострения РС. Исследования показали, что интерферон- $\beta 1b$  при подкожном введении через день или интерферон- $\beta 1a$ , вводимый внутримышечно каждый день еженедельно, эффективны в лечении РС: они позволяют снизить активность и тяжесть заболевания у взрослых пациентов, что

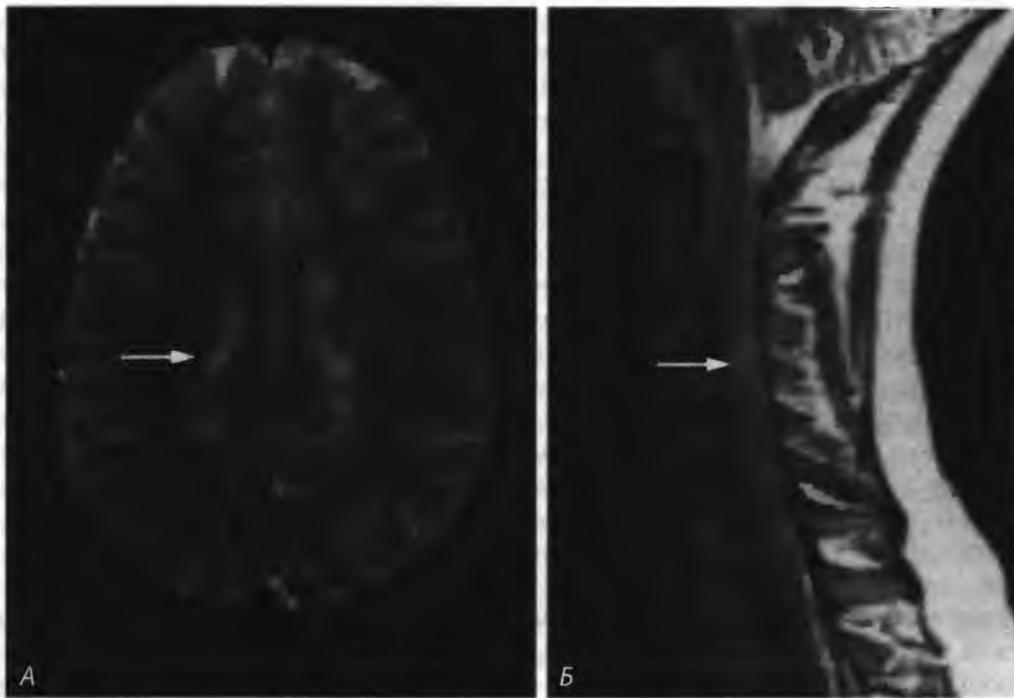


Рис. 622.2. Рассеянный склероз:

А — на МРТ головного мозга в режиме T2 множественные очаги поражения в белом веществе, характерные для РС (белая стрелка); Б — на МРТ спинного мозга в режиме T2 очаг демиелинизации (бляшка РС) в средней части шейного отдела спинного мозга (белая стрелка)

подтверждается нейрорадиологически при МРТ с контрастированием гадолинием.

**Прогноз** РС у детей такой же, как у взрослых пациентов; часто наблюдается полное восстановление (после обострения), в большинстве случаев имеется тенденция к медленному прогрессированию с длительными периодами ремиссии. Перспективный метод иммунной терапии, включающий ВВИГ, в настоящее время находится в процессе изучения.

**Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера** представляет собой группу заболеваний, для которых характерны нистагм и аномальное строение миелина. Классическая форма заболевания, передающаяся по X-сцепленному рецессивному типу наследования, вызвана аномалиями гена, кодирующего синтез протеолипидного белка, необходимого для формирования миелина в ЦНС и дифференциации олигодендроцитов. Мутации в том же гене могут привести к развитию *семейного спастического парализа*. Заболевание характеризуется нистагмом и блуждающими движениями глаз в сочетании с кивательными движениями головы в младенческом возрасте. Ген локализован на хромосоме Xq22.

Разработана молекулярная диагностика болезни Пелицеуса–Мерцбахера с использованием мутационного анализа. Однако, как и при большинстве заболеваний с X-сцепленным типом наследования, молекулярная диагностика болезни Пелицеуса–Мерцбахера вызывает ряд затруднений, так как мутации в экзонах выявляются только у 10–25 % пациентов с этим заболеванием. У детей с болезнью Пелицеуса–Мерцбахера отмечаются задержка развития, атаксия, хореоатетоз и спастичность, а также атрофия зрительных нервов и дизартрия. Заболевание заканчивается летальным исходом на 2-м или 3-м десятилетии жизни. Основные патоморфологические изменения включают отсутствие миелиновой оболочки неповрежденных аксонов, что предполагает нарушение функции олигодендроглии. Исследования показали существование генетического дефекта в биосинтезе протеолипида апопротеина — белка, играющего роль в дифференциации и поддержании функции олигодендроцитов. На МРТ — симметричный паттерн замедления миелинизации. Исследования слуховых ВП ствола на ранних этапах заболевания демонстрируют паттерн отсутствия волн III–V. Эти данные име-

ют большое значение при обследовании мальчиков раннего возраста с нистагмом. При исследовании ЗВП отмечается замедление латентностей, ССВП — отсутствие кортикальных ответов или замедление латентностей.

**Болезнь Александера.** Это редкое спорадическое заболевание с прогрессирующей макроцефалией на первом году жизни. Заболевание обусловлено мутациями в гене глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP). Патоморфологическое исследование ткани мозга выявляет отложения эозинофильных гиалиновых телец в периваскулярных пространствах мозга и в пределах мягкой оболочки мозга. Дегенерация белого вещества наиболее выражена в лобных долях; на КТ в этой стадии отмечается соответствующее снижение плотности белого вещества мозга. У детей с болезнью Александера развиваются прогрессирующее снижение интеллекта, спастичность и эпилептические приступы, резистентные к антиэпилептической терапии; летальный исход наступает к 5 годам жизни.

**Болезнь Канавана (спонгиозная дегенерация).** См. т. 2, п. 133.14.

**Болезнь Менкеса (болезнь курчавых волос)** — прогрессирующее заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования. Ген, мутации которого приводят к развитию болезни Менкеса, кодирует АТФазу Р-типа, переносящую медь. Мутации в гене, кодирующем этот протеин, ассоциируются с низким уровнем меди и церулоплазмينا, а также с дефектами абсорбции и транспорта меди в кишечнике. Симптомы заболевания появляются в первые месяцы жизни и включают гипотермию, гипотонию и генерализованные миоклонические приступы. Лицо пациентов имеет характерные особенности: пухлые розовые щеки и курчавые бесцветные ломкие волосы. Микроскопическое исследование волос выявляет ряд аномалий, включая переломы вдоль стержня волоса (нодозная трихоклазия) и извитость волос (*pili torti*). Выражены нарушения питания, дефицит массы тела. Постоянными признаками заболевания служит тяжелая умственная отсталость и атрофия зрительных нервов. Патоморфологические изменения включают волнообразную дегенерацию серого вещества и выраженные изменения в мозжечке с гибелью клеток внутреннего гранулярного слоя и некрозом клеток Пуркинью. Смерть наступает к 3 годам жизни в отсутствие лечения.

Введение меди и гистидина оказалось эффективным методом лечения для предотвращения прогрессирования неврологических нарушений у некоторых пациентов с болезнью Менкеса, особенно в случае начала терапии в неонатальном или (предпочтительно) уже во внутриутробном периоде. Медь — необходимый компонент на ранних стадиях формирования ЦНС; отсутствие меди, по всей видимости, служит причиной невропатологических изменений. Медьсодержащий гистидин вводится подкожно в дозе 50–150 мкг элементарной меди/кг/сут на протяжении всей жизни. На фоне лечения уровень меди и церулоплазмينا в сыворотке крови возвращается к норме в течение 2–3 нед.

**Синдром затылочного рога** — скелетная дисплазия, вызванная другой мутацией в том же гене (аномалия которого приводит к развитию болезни Менкеса), представляет собой относительно доброкачественное заболевание. Сходство клинических проявлений этих заболеваний, обусловленное единым биохимическим дефектом, может приводить к диагностическим ошибкам. Разработка терапевтических подходов при болезни Менкеса требует тщательной генотипически-фенотипической корреляции и проведения клинических исследований эффективности заместительной терапии медью.

**Синдром Ретта.** Синдром Ретта характеризуется регрессией психомоторного развития и замедлением роста мозга после первого года жизни ребенка при отсутствии признаков патологии в неонатальном периоде. Синдром распространен преимущественно у девочек. Заболевание встречается с частотой около 1:15 000–1:22 000. Синдром Ретта вызван мутацией в гене MeCP2, кодирующим метил-СрG-связывающий белок 2 (MeCP2). Психомоторное развитие ребенка соответствует норме до 1 года жизни. Затем наступает регрессия речевого и двигательного развития, возникает приобретенная микроцефалия. Атактическая походка и мелкоразмашистый тремор кистей рук — ранние неврологические проявления заболевания. У большинства детей формируется характерный тип дыхания со вздохами, интермиттирующими периодами апноэ, которые могут сочетаться с цианозом. Отличительным признаком синдрома Ретта служат повторные моющие движения рук и нарушение выполнения произвольных и спонтанных действий руками. Эти симптомы могут отсутствовать до 2–3 лет. Аутистичное поведение — типичный признак у всех

пациентов с синдромом Ретта. Генерализованные тонико-клонические приступы развиваются у большей части пациентов и обычно хорошо контролируются на фоне применения антиконвульсантов. Часто встречаются нарушения питания и низкая масса тела. После первоначального периода регрессии психомоторного развития течение заболевания принимает характер плато, с сохранением аутистического поведения. Заболевание завершается летальным исходом в подростковом возрасте или на 3-м десятилетии жизни. Причиной внезапной необъяснимой смерти пациентов могут быть нарушения ритма сердца.

При патологоанатомическом исследовании значительно уменьшены масса головного мозга (60–80 % нормы), количество синапсов в сочетании с уменьшением длины и ветвления дендритов. Фенотипические признаки заболевания, возможно, обусловлены нарушением подавления экспрессии генов, которые в норме являются «молчащими» на ранних фазах постнатального развития. Хотя мальчики с классическим синдромом Ретта крайне редко жизнеспособны, в значительной части случаев мутация MeCP2 была у мальчиков без классических фенотипических признаков синдрома Ретта, но с умственной отсталостью и другими атипичными неврологическими нарушениями. Имеются данные, что мутации MeCP2 возможны в популяции пациентов с умственной отсталостью, например у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы. Эти данные позволяют предположить, что мутации в гене, определяющем развитие синдрома Ретта, могут вызывать значительно более широкий спектр неврологических нарушений, чем считалось раньше.

**Подострый склерозирующий панэнцефалит.** Это редкое прогрессирующее заболевание, представляющее собой медленную нейроинфекцию, вызванную кореподобным вирусом (см. т. 3, п. 293.1). Количество зарегистрированных случаев заболевания резко снизилось до 0,06:1 000 000 населения параллельно с уменьшением зарегистрированных случаев кори. Первые клинические проявления заболевания включают личностные изменения, агрессивное поведение и нарушение когнитивных функций. Затем развиваются миоклонические приступы, которые начинают доминировать в клинической картине. Позже возникают генерализованные тонико-клонические приступы, мышечный гипертонус и хореоатетоз с последу-

ющим развитием прогрессирующего бульбарного паралича, гипертермии и децеребрационной ригидности. При исследовании глазного дна — отек диска зрительного нерва примерно в 20 % случаев, атрофия зрительных нервов, хориоретинит и пигментация макулы у большинства пациентов. *Диагноз* устанавливается на основании типичных клинических проявлений и одного из следующих признаков: 1) обнаружение противокоревых антител в СМЖ, 2) характерный ЭЭГ-паттерн — всплески высокоамплитудных медленных волн, чередующиеся с периодами нормального фонового ритма на ранних стадиях заболевания, 3) типичные гистологические изменения при биопсии головного мозга или патологоанатомическом исследовании. Попытки лечения заболевания с помощью серии противовирусных препаратов не увенчались успехом. Заболевание, как правило, заканчивается летальным исходом в течение 1–2 лет после появления первых симптомов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Amir R. E., Van den Veyver I. B., Wan M. et al.* Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MeCP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185.
- Aoki Y., Haginoya K., Munakata M. et al.* A novel mutation in glial fibrillary acidic protein gene in a patient with Alexander disease. *Neurosci Lett* 2001; 312: 71.
- Bawam T. Z., Goldman A. M., Percy A. K.* Krabbe disease: Specific MRI and CT findings. *Neurology* 1986; 36: 111.
- Berger J., Moser H. W., Forss-Petter S.* Leukodystrophies: Recent developments in genetics, molecular biology, pathogenesis and treatment. *Curt Opin Neurol* 2001; 14: 305.
- Boustany R. M., Aloy J., Kolodny E. H.* Clinical classification of neuronal ceroid lipofuscinosis subtypes. *Am J Med Genet* 1988; 5(Suppl.): 47.
- Chelly J., Turner Z., Tonnesen T. et al.* Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy binding protein. *Nat Genet* 1993; 3: 14.
- Couvert P., Bienvenu T., Aquaviva C.* MeCP2 is highly mutated in X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 941.
- Duquette P., Murray T. J., Pleines J. et al.* Multiple sclerosis in childhood: Clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987; 111: 359.
- Dyken P. R., Cunningham S. C., Ward I. C.* Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 339.
- Inoue K., Osaka H., Sugiyama N. et al.* A duplicated PLP gene causing Pelizaeus-Merzbacher disease detected by

- comparative multiplex PCR. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 32.
- Johnson W. G.* The clinical spectrum of hexosaminidase deficiency disease. *Neurology* 1981; 31: 1453.
- Johnston M. V., Jeon O. H., Pevsner J.* et al. Neurobiology of Rett syndrome: A genetic disorder of synapse development. *Brain Dev* 2001; 23: S206.
- Julu P. O., Kerr A. M., Apartopoulos F.* et al. Characterisation of breathing and associated central autonomic dysfunction in Rett disorder. *Arch Dis Child* 2001; 85: 29.
- Kaye E. M.* Update on genetic disorders affecting white matter. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 11.
- Kelley R. I., Datta N. S., Dobyns W. B.* et al. Neonatal adrenoleukodystrophy: New cases, biochemical studies and differentiation from Zellweger and related peroxisomal polydystrophy syndromes. *Am J Med Genet* 1986; 23: 869.
- Krivit W., Shapiro E. G., Peters C.* et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1119.
- Lomqvist T., Vanhanen S. L., Vetterranta K.* Hematopoietic stem cell transplantation in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 2001; 57: 1411.
- Mobley W. C., White C. L., Tennekoon G.* et al. Neonatal adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 1982; 12: 204.
- Mole S. E.* Batten's disease: Eight genes and still counting. *Lancet* 1999; 354: 443.
- Moser H. W., Loes D. J., Melhem E. R.* et al. X-linked adrenoleukodystrophy: Overview and prognosis as a function of age and brain MRI abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000; 31: 227.
- Moser J., Douar A.-M., Sarde C.-D.* et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993; 361: 726.
- Neufeld E. F.* Lysosomal storage diseases. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 259.
- Percy A. K.* The inherited neurodegenerative disorders of childhood: Clinical assessment. *J Child Neurol* 1987; 2: 82.
- Pshezhetsky A. V., Richard C., Michaud L.* et al. Cloning, expression and chromosomal mapping of human lysosomal sialidase and characterization of mutations in sialidoses. *Nat Genet* 1997; 15: 316.
- Sarkar B., Lingertat-Walsh K., Clarke J. T.* Copper-histidine therapy for Menkes disease. *J Pediatr* 1993; 123: 828.
- Shapiro E., Krivit W., Lockman L.* et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 2000; 356: 713.
- Wisniewski K. E., Kida E., Golabek A. A.* et al. Neuronal lipofuscinosis: Classification and diagnosis. *Adv Genet* 2001; 45: 1.
- Wood A. J.* Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1604.

## Глава 623

### Острое нарушение мозгового кровообращения

Майкл В. Джонстон  
(Michael V. Johnston)

Гемиплегия вследствие сосудистых нарушений развивается в детском возрасте с частотой 1–3:100 000 случаев в год. Причины инсульта у детей и взрослых существенно различаются. Различные типы инсульта включают артериальный и венозный тромбоз, внутрочерепное кровоизлияние, артериальную эмболию и ряд состояний с диффузным (многоочаговым) поражением мозга. Причины инсульта у детей установлены примерно в 75 % случаев (бокс 623.1). Поскольку проявления острого нарушения мозгового кровообращения могут быть различными, здесь представлено краткое описание наиболее распространенных форм инсульта у детей.

#### 623.1. АРТЕРИАЛЬНЫЙ ТРОМБОЗ/ЭМБОЛИЯ

Артериальный тромбоз и эмболия могут возникать в крупных (окклюзия внутренней сонной или передней, средней и задней мозговых артерий) или мелких артериях мозга. *Тромбоз внутренней сонной артерии* бывает в результате тупой травмы в области задней части глотки, вызванной падением ребенка с карандашом или палкой во рту. Травма вызывает разрыв интимы сосудистой стенки, что может привести к расслаивающей (интрамуральной) аневризме. Симптомы поражения мозга возникают при отрыве эмбола от тромба. Дебют симптомов может быть отсрочен на 24 ч от момента травмы, затем отмечается медленное, но прогрессирующее развитие вялой гемиплегии, летаргии и афазии, если поражение локализуется в доминантном полушарии. Фокальные моторные приступы служат частым осложнением заболевания. Повреждение сосудов в бассейне вертебробазиллярной системы может сопровождаться симптомами острой дисфункции ствола мозга.

*Ретрофарингеальный абсцесс* может вызвать сходные клинические проявления, однако в этом

## ◆ Бокс 623.1. Причины инсульта у детей

**I. Заболевания сердца****А. Врожденные**

1. Аортальный стеноз
2. Митральный стеноз; пролапс митрального клапана
3. Дефекты межжелудочковой перегородки
4. Открытый артериальный проток
5. Цианотические врожденные пороки сердца с шунтом справа налево

**Б. Приобретенные**

1. Эндокардит (бактериальный, СКВ)
2. Болезнь Кавасаки
3. Кардиомиопатия
4. Миксома предсердия
5. Аритмия
6. Парадоксальная эмболия через открытое овальное окно
7. Ревматическая лихорадка
8. Искусственный сердечный клапан

**II. Гематологические нарушения****А. Гемоглобинопатии**

1. Серповидноклеточная анемия

**Б. Полицитемия****В. Лейкоз/лимфома****Г. Тромбоцитопения****Д. Тромбоцитоз****Е. Расстройства коагуляции**

1. Дефицит протеина С
2. Дефицит протеина S
3. Фактор V Лейден
4. Дефицит антитромбина III
5. Волчаночный фактор
6. Применение оральных контрацептивов
7. Беременность и послеродовое состояние
8. ДВС-синдром
9. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
10. Воспалительные заболевания кишечника (тромбоз)

**III. Воспалительные заболевания****А. Менингит**

1. Вирусный
2. Бактериальный
3. Туберкулезный

**Б. Системные инфекции**

1. Виремия
2. Бактериемия
3. Местные инфекционные процессы в области головы и шеи

**В. Лекарственно-индуцированное воспаление**

1. Амфетамины
2. Кокаин

**Г. Аутоиммунные заболевания**

1. СКВ
2. Ювенильный ревматоидный артрит
3. Артериит Такаясу
4. Смешанные заболевания соединительной ткани
5. Узелковый полиартериит
6. Васкулит с преимущественным поражением ЦНС
7. Саркоидоз
8. Синдром Бехчета
9. Гранулематоз Вегенера

**IV. Метаболические заболевания, ассоциированные с инсультом****А. Гомоцистинурия****Б. Эластичная псевдоксантома****В. Болезнь Фабри****Г. Дефицит сульфитоксидазы****Д. Митохондриальные заболевания**

1. MELAS-синдром
2. Синдром Ли

**Е. Дефицит орнитинтранскарбамилазы****V. Внутри мозговые сосудистые процессы****А. Разрыв аневризмы****Б. Артериовенозная мальформация****В. Фиброзно-мышечная дисплазия****Г. Болезнь моя-моя****Д. Мигренозная головная боль****Е. Вазоспазм после субарахноидального кровоизлияния****Ж. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия****З. Синдром Стерджа-Вебера****И. Расслоение сонной артерии****К. Постветряночная ангиопатия****VI. Травма и другие внешние факторы****А. Жестокое обращение с ребенком****Б. Травма головы/травма шеи****В. Травма полости рта****Г. Эмболия сосудов плаценты****Д. ЭКМО-терапия\***

\* ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

*Riukin M. In: Practical strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy / R. Kliegman (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996.*

случае артериальный тромбоз возникает в результате воспалительного процесса в интиме сосуда. Церебральная ангиография или МРТ/МРА в типичных случаях обнаруживает окклюзию внутренней сон-

ной артерии; на КТ или МРТ область пониженной плотности, соответствующая зоне инфаркта.

Эмболия сосудов мозга может приводить к развитию острого гемипареза. Заболевания сердца —

наиболее частая причина тромбоэмболического инсульта у детей; к таким заболеваниям относятся аритмии (особенно фибрилляция предсердий), миксома, парадоксальная эмболия через открытое овальное окно, бактериальный эндокардит, приводящий к развитию микотической аневризмы. Воздушная эмболия представляет собой возможное осложнение после хирургических операций, жировая эмболия развивается при переломе длинных костей. Септические эмболы могут попадать в сосуды мозга и приводить к его воспалению, а в дальнейшем — к формированию абсцесса.

**Цианотические пороки сердца** у детей до 2 лет могут привести к тромбозу, особенно в средней мозговой артерии. Вероятность поражения у этих пациентов возрастает при значительном снижении насыщения крови кислородом на фоне вирусной инфекции или дегидратации. Хирургические вмешательства на сердце, включая катетеризацию или сложные хирургические операции (например, операцию Фонтена), могут обусловить тромбоз артерий в результате эмболии сгустком крови. При подозрении на патологию сердца как причину артериального тромбоза в схему обследования ребенка необходимо включить ЭхоКГ.

Заболевания, приводящие к окклюзии сосудов, также служат важной причиной острого развития гемиплегии в детском возрасте. **Базальная церебральная телеангиэктазия**, или **болезнь моя-моя («клубы дыма»)**, характеризуется специфическими ангиографическими особенностями (рис. 623.1), чаще встречается у девочек. Наиболее частые проявления — головная боль и двустороннее поражение пирамидных путей. Возможны хореические гиперкинезы. Интермиттирующие эпизоды в виде транзиторных ишемических атак могут приводить к прогрессирующим неврологическим нарушениям и тяжелой инвалидизации. Результаты хирургического лечения, направленного на улучшение мозгового кровотока (наложение шунта между поверхностной височной артерией и средней мозговой артерией и наложение поверхностной височной артерии на паутинную оболочку), широко варьируют.

**Серповидноклеточная анемия** — наиболее распространенная причина инсульта у детей негроидной расы; заболевание характеризуется обширным стенозом сосудов в проксимальном отделе средней мозговой артерии или в дистальных отделах внутренних сонных артерий.



**Рис. 623.1.** Церебральная ангиограмма: идиопатическая артериопатия супраклиновидной части внутренней сонной артерий с классическими коллатеральными ветвями для болезни моя-моя (стрелка)

**Коагулопатии** — важный фактор риска инсульта в детском возрасте и в неонатальном периоде. Мутации в генах, кодирующих фактор V Лейден и протромбин, дефицит протеинов C и S, антитромбина III, а также образование антифосфолипидных антител выявляются практически в 50 % случаев у пациентов грудного и детского возраста с тромбоэмболией сосудов мозга (см. т. 4, гл. 571 и 572). **Окклюзия мелких артерий** может развиваться при сахарном диабете, нейрофиброматозе, постветряночной ангиопатии, облучении области головы и шеи в процессе лучевой терапии, при приеме оральных контрацептивов и наркотиков (амфетамины, кокаин). У пациентов часты односторонние неврологические нарушения; восстановление бывает полным в связи с небольшой зоной инфаркта. Для больных с **тромбозом мелких артерий**, включая перфорирующие стриарные сосуды, в результате нодозного полиартериита и гомоцистинурии в целом характерно прогрессирующее тяжелое течение заболевания с билатеральными неврологическими нарушениями и высокой летальностью.

## 623.2. ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ

Тромбоз венозного синуса может быть септическим и несептическим. Клинические проявления могут

меняться в зависимости от возраста пациента: у новорожденных он проявляется в виде диффузных (общемозговых) неврологических нарушений и судорог, очаговые неврологические нарушения более характерны для пациентов детского возраста. При осмотре возможно выявление расширения поверхностных вен головы, выбухающего переднего родничка, симптомов повышения ВЧД.

*Септические причины* венозного тромбоза включают энцефалит и бактериальный менингит. Гемиплегия — относительно частое осложнение **бактериального менингита** — вызвана тромбозом поверхностных корковых и глубоких пенетрирующих вен. Кроме того, инфекционной причиной тромбоза венозных синусов у детей может служить **средний отит** и **мастоидит** с вовлечением сосудов твердой мозговой оболочки, а также инфекционные процессы в области глазницы с ретроградным распространением и **тромбозом кавернозного синуса**.

*Асептические причины* венозного тромбоза включают **тяжелую дегидратацию** у детей грудного возраста, которая может привести к тромбозу верхнего сагиттального синуса и поверхностных корковых вен в результате повышения вязкости и свертываемости крови. Заболевания, сопровождающиеся гиперкоагуляцией, цианотические врожденные пороки сердца и лейкоэмические инфильтраты мозговых вен — дополнительные причины несептической острой гемиплегии у детей. Протромботические состояния, включая дефицит ингибиторов коагуляции, таких как протеины С и S, антитромбин III, мутации в гене, кодирующем фактор V Лейден, и антифосфолипидные антитела обнаружены в 12–50 % случаев (см. т. 4, гл. 571 и 572).

### 623.3. ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ

При внутричерепном кровоизлиянии кровь может первично локализоваться в паренхиме мозга или субарахноидальном пространстве. Для субарахноидального кровоизлияния характерны тяжелая головная боль, ригидность затылочных мышц и прогрессирующее нарушение сознания; внутримозговое кровоизлияние характеризуется развитием локальных (очаговых) неврологических симптомов и эпилептических приступов (судорог). Внутричерепное кровоизлияние часто встречается у недоношенных детей и обсуждалось в т. 1, п. 39.2.

*Артериовенозные мальформации* развиваются в результате нарушения нормального формирования капилляров, являющихся соединительным звеном между артериями и венами, во время эмбриогенеза. Они вызывают аномальное шунтирование крови, что служит причиной расширения сосудов и появления признаков объемного процесса или разрыва вены с внутримозговым кровоизлиянием. Артериовенозные мальформации в типичных случаях локализируются в полушариях большого мозга, однако они также могут располагаться в мозжечке, стволе мозга и в спинном мозге. Хотя мальформации могут иметь бессимптомное течение на протяжении всей жизни, разрыв и кровотечение возможны в любом возрасте. В анамнезе детей с артериовенозными мальформациями часто выявляются эпилептические приступы и мигренозная головная боль. При типичных приступах мигрени головная боль поочередно возникает то в одной стороне головы, то в другой, то время как головная боль, связанная с артериовенозными мальформациями, в классических случаях односторонняя. Аускультация головы выявляет высокочастотный шум примерно в 50 % случаях. Разрыв артериовенозной мальформации приводит к тяжелой головной боли, рвоты, ригидности затылочных мышц в результате субарахноидального кровоизлияния, прогрессирующему гемипарезу и фокальным или генерализованным эпилептическим приступам. Кавернозные ангиомы могут носить семейный характер и ассоциируются с низким риском спонтанного кровоизлияния. **Артериовенозная мальформация вены Галена** может служить причиной застойной сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом в раннем детском возрасте в результате шунтирования больших объемов крови или прогрессирующей гидроцефалии и повышения ВЧД вследствие обструкции ликворных путей. Мальформация вены Галена плохо поддается терапии и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

*Аневризма сосудов головного мозга* у детей редко проявляется клинически. В отличие от взрослых пациентов, аневризма у детей, как правило, крупная и локализуется в области бифуркации сонных артерий, передней и задней мозговых артерий, а не в области виллизиева круга. Аневризматическая дилатация возникает в результате врожденной слабости сосудов, в некоторых случаях бывает дефицит коллагена типа III. У детей обнаружена связь между аневризмой сосудов головного мозга,

коарктацией аорты и билатеральным поликистозом почек. Хотя в большинстве случаев при разрыве аневризмы кровь попадает в субарахноидальное пространство, что приводит к сильной головной боли, ригидности затылочных мышц и коме, в некоторых случаях развиваются внутримозговое кровоизлияние и прогрессирующий гемипарез. К другим причинам внутримозговой гематомы относятся гематологические нарушения, особенно тромбоцитопеническая пурпура и гемофилия. Кроме того, черепно-мозговая травма может привести к гемипарезу в результате внутримозгового кровоизлияния или субдуральной либо эпидуральной гематомы. Крупные артериовенозные мальформации обнаруживаются при КТ и МРТ с контрастированием, а также МРА, однако церебральная ангиография остается методом выбора для диагностики артериовенозных мальформаций и церебральных аневризм.

#### 623.4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНСУЛЬТОПОДОБНЫХ ЭПИЗODOB

**Этиология и клинические проявления.** *Альтернирующая гемиплегия детства* иногда ассоциируется с мигренью, однако в большинстве случаев ее причина неизвестна. Клинически проявляется в младенческом возрасте, от 2 до 18 мес., интермиттирующими эпизодами гемиплегии с поочередным вовлечением то одной, то другой стороны тела, редко — обеих. В паретичных конечностях часто наблюдаются хореоатетоз и дистонические гиперкинезы. Проявления заболевания спонтанно исчезают во время сна и возобновляются при пробуждении. Гемиплегия сохраняется от нескольких минут до нескольких недель, затем наблюдается спонтанное восстановление. Прогноз неблагоприятный, характерна прогрессирующая умственная отсталость и инвалидизация пациентов. Данные нейровизуализации и метаболических исследований без патологии.

Некоторые **метаболические заболевания** ассоциируются с инсультоподобными эпизодами у детей. К ним относятся митохондриальная энцефалопатия (MELAS-синдром, см. п. 621.2), дефицит орнитинтранскарбамилазы, пируватдегидрогеназы и гомоцистинурия.

**Паралич Тодда** в некоторых случаях первоначально расценивается как инсульт. Гемипарез развивается после фокальных эпилептических приступов, однако слабость и другие неврологические нарушения исчезают в течение 24 ч после судорожного приступа. Хотя причина паралича Тодда остается неизвестной, гемипарез, вероятно, обусловлен феноменом торможения, возможно, связанным с дисфункцией нейротрансмиттерных систем.

К другим причинам гемипареза относятся *опухоль мозга, энцефалит* (особенно герпетический), *фокальный поствирусный энцефалит* и *эпилептический статус*. В некоторых исследованиях, включающих пациентов детского возраста с инсультом неясной этиологии, примерно в 20 % случаев были обнаружены *нарушения липидного обмена*, в том числе повышение уровня триглицеридов и низкий уровень холестерина ЛПВП. В семейном анамнезе этих детей есть указание на повышение частоты ИБС и ишемических цереброваскулярных заболеваний в раннем возрасте. Скрининг семей из группы риска позволяет выявить детей, у которых может быть эффективной длительная диетотерапия.

**Диагностика.** Наиболее важным компонентом обследования служат тщательно собранный анамнез и физикальное обследование с целью выявления патологических процессов, лежащих в основе инсульта, признаков травмы, инфекции, метаболических и гематологических нарушений, нейрокутаных синдромов, повышения ВЧД или гидроцефалии. Назначение специфических лабораторных исследований с целью диагностики инфекций, метаболических и гематологических заболевания основывается на результатах анамнеза и физикального обследования. ЭЭГ может помочь в определении локализации патологического процесса, но редко позволяет установить диагноз. Сканирование мозга имеет очень большое значение в случаях фокального энцефалита, абсцесса мозга и инфаркта. КТ позволяет определить свежее кровоизлияние или область инфаркта больших размеров, однако диффузно-взвешенная МРТ и МРА имеют преимущества перед КТ в ранней диагностике церебральной ишемии и оценки состояния сосудов головного мозга. Церебральная ангиография может назначаться в случаях, когда МР-исследование не позволяет установить диагноз, например для выявления васкулита и внутричерепного кровоизлияния. ЭКГ и ЭхоКГ помогают исключить заболевания сердца или аритмию как причину инсульта.

та. Наконец, обследование у ребенка с инсультом неясной этиологии должно быть построено таким образом, чтобы исключить следующие состояния: 1) васкулит и заболевания соединительной ткани (СОЭ, компоненты комплемента С3 и С4, ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела), 2) нарушения липидного обмена, 3) расстройства коагуляции, 4) гематологические нарушения (серповидноклеточная анемия, тромбоцитопения), 5) метаболические заболевания (гомоцистинурия, болезнь Фабри, MELAS-синдром), 6) инфекционный фактор (менингит и энцефалит).

**Лечение.** Специфическая терапия включает введение НМГ для лечения тромбоза синусов твердой мозговой оболочки и профилактики рецидивов сердечной эмболии. Тромболитическая терапия (например, введение ТАП) эффективна в течение 3 ч после развития инсульта у взрослых, однако исследования с участием детей не проводились. Противопоказаны антитромботические препараты при внутричерепном кровоизлиянии и артериальной гипертензии. Регулярная гемотранфузионная терапия позволяет снизить частоту инсультов у пациентов с серповидноклеточной анемией. Иммуносупрессивная терапия васкулита и хирургическое удаление крупных сгустков крови — другие примеры специфического лечения при заболеваниях сосудов мозга у детей. Реабилитационная терапия после инсульта может включать занятия с логопедом, трудотерапию, занятия лечебной физкультурой, помощь психолога и специальные педагогические программы. Этот терапевтический подход наиболее эффективен при мультидисциплинарном наблюдении.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bourgeois M., Aicardi J., Goutieres F.* Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr* 1993; 122: 673.
- Christodoulou J., Qureshi I. A., McInnes R. R.* et al. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting with stroke-like episodes. *J Pediatr* 1993; 122: 423.
- David M., Andrew M.* Venous thromboembolic complications in children. *J Pediatr* 1993; 123: 337.
- DeVeber G., Andrew M., Adams C.* et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417.
- Fisher M., Bogousslavsky J.* Further evolution toward effective therapy for acute ischemic stroke. *JAMA* 1998; 279: 1298.
- Ganesan V., Kirkham F. J.* Mechanisms of ischaemic stroke after chickenpox. *Arch Dis Child* 1997; 76: 522.

- Kelly J. J., Mellinger J. F., Sundt T. M.* Intracranial arteriovenous malformations in childhood. *Ann Neurol* 1978; 3: 338.
- Lynch J. K., Hirtz D. G., DeVeber G.* et al. Report on the National Institute of Neurological Diseases and Stroke Workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 116.
- Lynch J. K., Nelson K. B., Curry C. J.* et al. Cerebrovascular disorders in children with the Leiden factor V mutation. *J Child Neurol* 2001; 16: 735.
- Martin P. J., Enevoldson T. P., Humphrey P. R.* Causes of ischaemic stroke in the young. *Postgrad Med J* 1997; 73: 855.
- Rivkin M. J., Volpe J. J.* Strokes in children. *Pediatr Rev* 1996; 17: 265.
- Seeler R. A., Royal J. E., Powe L.* et al. Moya-moya in children with sickle cell anemia and cerebrovascular occlusion. *J Pediatr* 1978; 93: 808.
- Tomsick T. A., Lukin R. R., Chambers A. A.* et al. Neurofibromatosis and intracranial arterial occlusive disease. *Neuroradiology* 1976; 11: 229.
- Watanabe K., Negoro T., Maehara M.* et al. Moyamoya disease presenting with chorea. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 40.

## Глава 624

### Инфекции центральной нервной системы

Чарльз Дж. Пробер (Charles G. Prober)

Острые инфекции с поражением ЦНС — наиболее распространенная причина лихорадки с симптомами поражения ЦНС у детей. Практически любой микроорганизм может вызвать инфекционный процесс, специфичность патогенного организма зависит от особенностей его эпидемиологии, а также от возраста и иммунного статуса больного. В целом вирусные инфекции ЦНС встречаются чаще, чем бактериальные, которые в свою очередь более распространены, чем грибковые и паразитарные. Риккетсиозы (например, пятнистая лихорадка Скалистых гор и *Ehrlichia*) встречаются относительно редко, однако играют важную роль при определенных эпидемиологических обстоятельствах. *Mycoplasma spp.* также может вызывать инфекционное поражение ЦНС, однако точный вклад этого возбудителя трудно оценить. Независимо от этиологии заболевания у большинства пациентов с острыми нейроинфекциями клиническая картина

сходная. К распространенным симптомам относятся головная боль, тошнота, рвота, анорексия, беспокойство и раздражительность; большинство из них неспецифические. Характерные признаки нейроинфекции, кроме лихорадки, включают фотофобию, боль в шее и ригидность затылочных мышц, заторможенность, ступор, кому, судорожные приступы и очаговые неврологические нарушения. Тяжесть и полиморфизм клинических проявлений зависят от специфического патогенного микроорганизма, состояния макроорганизма и локализации поражения в ЦНС. Поражение при нейроинфекциях может быть диффузным или локальным. Примером диффузного инфекционного поражения служит менингит и энцефалит. При менингите наблюдается первичное поражение менингеальных оболочек, при энцефалите — паренхимы мозга. Поскольку эти анатомические границы часто не разделимы, у многих пациентов сочетаются симптомы поражения менингеальных оболочек и паренхимы мозга; диагностируется менингоэнцефалит. Абсцесс мозга — пример фокального инфекционного поражения ЦНС. Неврологические нарушения при абсцессе мозга определяются его локализацией и распространением. Диагноз диффузной нейроинфекции ставится на основании исследования СМЖ, полученной при ЛП. В табл. 624.1 рассматриваются изменения СМЖ при различных заболеваниях ЦНС.

### 624.1. ОСТРЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ У ДЕТЕЙ СТАРШЕ ОДНОГО МЕСЯЦА

Бактериальный менингит — одно из наиболее потенциально опасных заболеваний у детей грудного и более старшего возраста. Это заболевание ассоциируется с высокой частотой осложнений в остром периоде, а также с высоким риском отдаленных неблагоприятных последствий. Этиология и лечение бактериального менингита значительно отличаются в неонатальном периоде (0–28 дней) и у детей более старшего возраста (см. т. 1, гл. 49). Тем не менее в неонатальном и постнатальном периодах менингит могут вызывать одни и те же возбудители, особенно у пациентов первых 2 мес. жизни, в том числе *Streptococcus* группы В, *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), *Neisseria meningitidis* (менингококк) и *Haemophilus influenzae* типа b.

Менингит встречается достаточно часто у младенцев с лихорадочными заболеваниями, его необходимо исключать у пациентов с изменением психического статуса или другими неврологическими нарушениями.

**Этиология.** У детей первых 2 мес. жизни с нормальным иммунитетом возбудители менингита зависят от характера материнской флоры и от микроорганизмов, преобладающих в окружающей среде. Наиболее часто в этой возрастной группе менингит вызывают стрептококки группы В и D, грамотрицательные бактерии кишечной группы и *Lysteria monocytogenes*. Кроме того, у детей этого возраста менингит может быть вызван *H. influenzae* (типа b и некапсулированными штаммами) и другими патогенными микроорганизмами, которые чаще обнаруживаются у пациентов более старшего возраста.

Бактериальный менингит у детей в возрасте от 2 мес. до 12 лет чаще всего вызывают *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* или *Haemophilus influenzae* типа b. До начала широкого применения вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b практически в 70 % случаев возбудителем бактериального менингита у детей до 5 лет служила *Haemophilus influenzae* типа b. После введения всеобщей иммунизации против этой бактерии, начиная с 2-месячного возраста, частота этого менингита резко снизилась. Средний возраст дебюта бактериального менингита в США увеличился с 15 мес. в 1986 г. до 25 лет в 1995 г. В настоящее время менингит чаще всего вызывают *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*. Однако после того, как в 2000 г. конъюгированная пневмококковая вакцина была разрешена к применению и рекомендована для всеобщей иммунизации начиная с 2-месячного возраста, частота менингита, вызванного этим возбудителем, стала снижаться.

Изменение восприимчивости макроорганизма вследствие анатомических дефектов или иммунодефицита повышает риск менингита, вызванного менее распространенными возбудителями, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, коагулазанегативные стафилококки, *Salmonella spp.*, *L. monocytogenes*.

**Эпидемиология.** Основной фактор риска менингита — несформированный иммунитет к специфическому патогенному микроорганизму у детей младшего возраста. Дополнительные факторы риска включают недавнюю колонизацию патоген-

## Изменения в СМЖ при инфекционных заболеваниях ЦНС

Диагноз	Давление (мм вод. ст.)	Лейкоциты (в 1 мкл)	Белок (мг/дл)	Уровень глюкозы (мг/дл)	Комментарий
Норма	50–80	< 5, ≥ 75 % – лимфоциты	20–45	> 50 (или 75 % уровня глюкозы в сыворотке)	
<i>Распространенные формы менингита</i>					
Острый бактериальный менингит	Обычно повышенное (100–300)	100–10 000 или более; обычно 300–2000; преобладают ПНН*	Обычно 100–500	Снижен, обычно < 40 (или < 50 % уровня глюкозы в сыворотке)	Возбудителей можно обнаружить при окраске по Граму или по результатам посева
Частично леченный бактериальный менингит	Нормальное или повышенное	5–10 000; ПНН характерны, но могут преобладать мононуклеарные клетки при длительной предшествующей терапии	Обычно 100–500	Нормальный или снижен	Возбудители могут выявляться при окраске по Граму; ликвор может стать стерильным в результате предшествующего лечения. Антигены могут обнаруживаться с помощью теста агглютинации
Вирусный менингит или менингоэнцефалит	Нормальное или слегка повышенное (80–150)	Редко более 1000 клеток; при восточном лошадином энцефалите и лимфоцитарном хориоменингите цитоз может достигать нескольких тысяч клеток. ПНН встречаются на ранней стадии, но на протяжении большей части заболевания преобладают мононуклеарные клетки	Обычно 50–200	Обычно нормальный; может быть снижен до менее 40 при некоторых вирусных заболеваниях, особенно при инфекции, вызванной вирусом паротита (15–20 % случаев)	Герпетический энцефалит (вызванный ВПГ) предполагают на основании фокальных приступов, фокальных изменений на КТ, МРТ, ЭЭГ. Из СМЖ нередко выделяют энтеровирусы и ВПГ. ВПГ и энтеровирусы можно выделить при исследовании ликвора с помощью ПЦР
<i>Редкие формы менингита</i>					
Туберкулезный менингит	Обычно повышенное	10–500; ПНН на ранней стадии, но лимфоциты доминируют на протяжении большей части заболевания	100–3000, может быть выше при блокаде ликворных путей	Менее 50 в большинстве случаев; со временем снижается при отсутствии лечения	Кислотоустойчивые микроорганизмы практически никогда не выявляются при исследовании мазков СМЖ. Возбудители менингита могут выявляться при посеве больших количеств СМЖ. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> могут выявляться при исследовании СМЖ с помощью ПЦР
Грибковый менингит	Обычно повышенное	5–100; ПНН на ранней стадии, но мононуклеарные клетки доминируют на протяжении большей части заболевания. При криптококковом менингите клеточный воспалительный ответ может отсутствовать	25–500	Менее 50; снижается со временем в отсутствие лечения	Возможно выявление спор, микроорганизмы могут обнаруживаться при посеве. При криптококковой инфекции возможно выявление криптококкового антигена (в СМЖ и в крови)
Сифилис (острый) и лептоспироз	Обычно повышенное	50–500; доминируют лимфоциты	50–200	Обычно в пределах нормы	Серологическое исследование СМЖ дает положительный результат; спирохеты не выявляются в мазках или при посеве обычными методами; выявление возбудителя возможно при исследовании в темном поле

Диагноз	Давление (мм вод. ст.)	Лейкоциты (в 1 мкл)	Белок (мг/дл)	Уровень глюкозы (мг/дл)	Комментарий
Амебный ( <i>Naegleria</i> ) менингоэнцефалит	Повышенное	1000–10 000 или более; ПНН доминируют	50–500	Нормальный или незначительно снижен	Подвижные амебы могут обнаруживаться при исследовании ликвора с помощью теста падающей капли при комнатной температуре
<i>Абсцесс мозга и параменингеальные абсцессы</i>					
Абсцесс мозга	Обычно повышенное (100–300)	5–200, в редких случаях клетки (цитоз) в СМЖ отсутствуют; преобладают лимфоциты; при прорыве абсцесса в желудочковую систему ПНН преобладают и содержание клеток может превышать 100 000	75–500	Нормальный, за исключением прорыва абсцесса в желудочковую систему	Отсутствие микроорганизмов в мазках и культуре СМЖ, за исключением прорыва абсцесса в желудочковую систему
Субдуральная эмпиема	Обычно повышенное (100–300)	100–5000, ПНН преобладают	100–500	Нормальный	Отсутствие микроорганизмов в мазках и культуре СМЖ, если отсутствует сопутствующий менингит; возбудители обнаруживаются в пунктате субдурального пространства
Церебральный эпидуральный абсцесс	Нормальное или слегка повышенное	10–500, преобладают лимфоциты	50–200	Нормальный	Отсутствие микроорганизмов в мазках и культуре СМЖ
Спинальный эпидуральный абсцесс	Обычно низкое, в сочетании со спинальным шоком	10–100, преобладают лимфоциты	50–400	Нормальный	Отсутствие микроорганизмов в мазках и культуре СМЖ
Воздействие химических компонентов (лекарственные препараты, дермидные кисты, контрастное вещество при миелографии)	Обычно повышенное	100–1000 или более, преобладают ПНН	50–100	Нормальный или незначительно снижен	С помощью поляризованного света возможно выявление эпителиальных клеток у некоторых детей с дермоидными кистами
<i>Неинфекционные заболевания</i>					
Саркоидоз	Нормальное или слегка повышенное	0–100, мононуклеарные клетки	40–100	Нормальный	Специфические признаки отсутствуют
СКВ с поражением ЦНС	Слегка повышенное	0–500, ПНН обычно преобладают, могут присутствовать лимфоциты	100	Нормальный или незначительно снижен	Микроорганизмы в мазках и культуре (посев) отсутствуют. Возможны LE-клетки, нейрональные и рибосомные антитела к протеину Р в СМЖ
Опухоль, лейкоз	От умеренного повышения до очень высокого	0–100 или более, мононуклеарные или бластные клетки	50–1000	Нормальный или снижен (20–40)	Цитологический анализ может иметь диагностическое значение

\* ПНН – полиморфно-нуклеарные нейтрофилы.

ными бактериями, близкий контакт (например, в семье, детском саду, военных казармах) с людьми с инфекционным процессом, вызванным *Haemophilus influenzae* типа b и *Neisseria meningitidis*, большую скученность людей, бедность, нетроидную расу и мужской пол. Возбудитель передается, вероятно, при контакте с человеком, служащим источником инфекции, воздушно-капельным путем. Риск менингита повышается у младенцев и детей младшего возраста со скрытой бактериемией (см. т. 3, гл. 230), что более выражено в случае менингококковой инфекции (в 85 раз) и *Haemophilus influenzae* типа b (в 12 раз), чем при пневмококковой инфекции.

Специфическое снижение резистентности к инфекции при внедрении в организм инкапсулированных форм вследствие изменения выработки иммуноглобулинов может служить причиной повышения риска бактериального менингита у уроженцев Америки и эскимосов, в то время как дефекты системы комплемента (C5–C8) ассоциируются с рецидивирующей менингококковой инфекцией, а дефекты пропердиновой системы сочетаются с высоким риском заболеваний, вызванных менингококком, с летальным исходом. Нарушение функции селезенки (серповидноклеточная анемия) или аспления (вследствие травмы, порока развития, при лимфогранулематозе) ассоциируется с повышенным риском сепсиса или менингита, вызванного пневмококком, *Haemophilus influenzae* типа b (в некоторой степени) и, редко, менингококком. Дефекты системы Т-лимфоцитов (врожденные или приобретенные на фоне химиотерапии, СПИДа или злокачественных новообразований) ассоциируются с повышенным риском инфекционных поражений ЦНС, вызванных *L. monocytogenes*.

Врожденные или приобретенные дефекты, вызывающие истечение СМЖ, такие как дефекты черепа или лицевого скелета, расположенные по срединной линии (решетчатая пластинка), поражение среднего уха (место прикрепления стремянной кости), фистулы внутреннего уха (овальное окно, внутренний слуховой проход, водопровод улитки), истечение СМЖ через разрыв менингеальных оболочек (вследствие перелома структур основания черепа) в решетчатую пластинку или околоносовые пазухи ассоциируются с повышенным риском пневмококкового менингита. Дермальный синус или менингомиелоцеле в пояснично-крестцовой области связано с бактериальным менингитом, вызванным стафилококком или грамотрицательными

бактериями кишечной группы. Инфицирование шунта (после оперативного лечения гидроцефалии) повышает риск менингита, вызванного стафилококками (особенно коагулазанегативными) и другими бактериями, распространенными на кожных покровах.

***Streptococcus pneumoniae*.** Эпидемиология инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, значительно изменилась в связи с повсеместным распространением конъюгированной пневмококковой вакцины, зарегистрированной в США в феврале 2000 г. Вакцина рекомендована для рутинной вакцинации всех детей в возрасте 23 мес. и в более младшем возрасте: вакцинация проводится в возрасте 2, 4, 6, 12 и 15 мес. Решение проводить иммунизацию именно в этой возрастной группе обусловлено тем, что частота инвазивной пневмококковой инфекции максимальна у детей первых 2 лет жизни и достигает уровня 228:100 000 у детей 6–12 мес. У детей с анатомической аспленией или функциональной аспленией при серповидноклеточной анемии, а также у ВИЧ-инфицированных детей заболеваемость в 20–100 раз выше, чем у здоровых детей первых 5 лет жизни. Дополнительные факторы риска для заражения пневмококковым менингитом контактным путем включают средний отит, синусит, пневмонию, ото- или ринорею (ликворею), а также хроническую РТПХ после трансплантации костного мозга.

***Neisseria meningitidis*.** Менингококковый менингит может быть sporadическим или эпидемическим. В США наиболее распространены серогруппы B, C и Y, каждая из которых служит возбудителем инфекции примерно в 30 % случаев, хотя распределение серогрупп может варьировать по локализации и времени развития заболевания. Эпидемические заболевания, особенно в развивающихся странах, обычно вызваны серогруппой A. Заболевание возможно на протяжении всего года, однако чаще встречается зимой и весной. 1–15 % взрослых людей являются носителями *N. meningitidis* (бактерии персистируют в носоглотке). Длительность колонизации может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев; произошедшая недавно колонизация значительно повышает риск менингита у неиммунизированного ребенка младшего возраста. Заболеваемость менингококковой инфекцией в случае носительства в семье достигает 1 %, что в 1000 раз превышает риск заболевания в общей популяции. Риск вторичного заражения при контакте

с инфицированными людьми в детских садах составляет примерно 1:1000. В большинстве случаев заражение детей происходит в детских садах, при контакте с членом семьи — носителем менингококка или с больным менингококковой инфекцией. Риск инфицирования у учащихся колледжей, живущих в общежитиях, выше, чем в сходной по возрастному составу контрольной группе детей, не посещающих колледж.

***Haemophilus influenzae* тип b.** До повсеместного распространения вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b в США инфекции, вызванные этим возбудителем, встречались преимущественно у детей в возрасте от 2 мес. до 2 лет, пик заболеваемости приходился на возраст 6–9 мес. и в 50 % случаев заболевание развивалось на первом году жизни. Риск заболевания был значительно повышен у детей, бывших в контакте с пациентами с заболеваниями, вызванными *Haemophilus influenzae* типа b, в детских садах или в семье. У невакцинированных детей и детей с ослабленным иммунным ответом на вакцину (например, дети с ВИЧ-инфекцией) сохраняется риск менингита, вызванного *Haemophilus influenzae* типа b.

**Патология и патофизиология.** Менингеальный экссудат различной плотности может распределяться вдоль мозговых вен, венозных синусов, по конвексальной поверхности мозга и мозжечка, извилин большого мозга, силвиевых борозд, базальных цистерн и спинного мозга. Возможен венитрикулит с наличием бактерий и воспалительных клеток в СМЖ, субдуральный выпот, в редких случаях — эмпиема. Могут присутствовать периваскулярные воспалительные инфильтраты и разрушение эпендимальной мембраны. При аутопсии наблюдались изменения сосудов и паренхимы мозга с инфильтрацией полиморфноядерными клетками до субинтимального слоя мелких артерий и вен, васкулит, тромбоз мелких кортикальных вен, окклюзия венозных синусов, некротизирующий артериит с субарахноидальным кровоизлиянием и (в редких случаях) церебральный кортикальный некроз при отсутствии видимых признаков тромбоза. Часто отмечается церебральный инфаркт в результате сосудистой окклюзии, обусловленной воспалением, вазоспазмом и тромбозом. Зона инфаркта варьирует от микроскопических размеров до целого полушария.

Воспаление спинномозговых нервов и корешков служит причиной менингеальных симптомов,

воспаление черепных нервов приводит к невралгии зрительного, глазодвигательного, лицевого и слухового нервов. Повышение ВЧД также приводит к поражению глазодвигательного нерва в результате сдавления нерва при вклинении полюса височной доли в отверстие намета мозжечка. Поражение отводящего нерва может служить признаком повышения ВЧД независимо от локализации поражения.

Повышение ВЧД возникает в результате гибели клеток (цитотоксический отек мозга), цитокининдуцированной высокой проницаемости капилляров (вазогенный отек мозга) и, возможно, увеличения гидростатического давления (интерстициальный отек мозга) в результате нарушения реабсорбции СМЖ ворсинками арахноидальных сплетений или препятствия току ликвора из желудочковой системы. ВЧД часто превышает 300 мм вод. ст.; церебральная перфузия может еще более нарушаться, если церебральное перфузионное давление (которое рассчитывается как среднее АД минус ВЧД) опускается ниже 50 мм вод. ст. вследствие снижения церебрального кровотока. Синдром неадекватной секреции АДГ может приводить к избыточной задержке жидкости в организме, что повышает риск внутричерепной гипертензии (см. т. 2, п. 149.1). Снижение давления в экстрацеллюлярных пространствах мозга может вызвать цитотоксический отек вследствие отека и лизиса клеток. Вклинение (в том числе вклинение полюса височной доли в вырезку намета мозжечка и вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие) обычно не развивается, так как повышение ВЧД распространяется на все субарахноидальное пространство и не вызывает смещения структур мозга. Более того, если роднички еще открыты, внутричерепная гипертензия быстро снижается.

Гидроцефалия может развиваться как острое осложнение бактериального менингита. Наиболее часто формируется сообщающаяся гидроцефалия вследствие адгезивного утолщения арахноидальных ворсин вокруг цистерн на основании мозга. Таким образом, нарушается резорбция СМЖ. Реже обструктивная гидроцефалия формируется после фиброза и глиоза силвиева водопровода и отверстий Мажанди и Люшки.

Повышение уровня белка в СМЖ отчасти обусловлено повышением сосудистой проницаемости гематоэнцефалического барьера и выхода богатой альбумином жидкости из капилляров и вен, прохо-

дящих через субдуральное пространство. Длительная транссудация может привести к образованию субдурального выпота, который обычно обнаруживается в поздней фазе острого бактериального менингита. Гипогликорахия (снижение уровня глюкозы в ликворе) обусловлена уменьшением транспорта глюкозы в ткани мозга.

Поражение коры мозга может быть следствием фокальных или диффузных эффектов сосудистой окклюзии (инфаркт, некроз, лактат-ацидоз), гипоксии, бактериальной инвазии (менингоэнцефалит), токсической энцефалопатии (бактериальные токсины), повышения ВЧД, вентрикулита и транссудации (субдуральный выпот). Эти патологические факторы вызывают следующие клинические проявления: нарушение сознания, судороги, нарушение функции черепных нервов, двигательные и чувствительные расстройства, в дальнейшем — задержка психомоторного развития.

**Патогенез.** Бактериальный менингит чаще развивается в результате гематогенной диссеминации микроорганизмов из отдаленных очагов инфекции; бактериемия обычно предшествует клиническим проявлениям менингита или возникает одновременно с ними. Колонизация потенциально патогенных бактерий в носоглотке — распространенный источник бактериемии. Возможны длительное носительство патогенных микроорганизмов без признаков заболевания или, что более вероятно, быстрая инвазия в результате свежей колонизации. Предшествующая или возникающая одновременно инфекция верхних дыхательных путей может усилить патогенность бактерий, вызывающих менингит.

*N. meningitidis* и *H. influenzae* типа b с помощью нитей прикрепляются к рецепторам эпителиальных клеток слизистой оболочки. После прикрепления бактерии внедряются через слизистую оболочку и попадают в кровоток. *N. meningitidis* может переходить через поверхность слизистой оболочки в составе фагоцитарной вакуоли после ингестии эпителиальными клетками. Сохранение жизнеспособности бактерий в кровотоке поддерживается за счет крупной бактериальной капсулы, создающей препятствие для вакцинально опосредованного фагоцитоза и ассоциирующейся с высокой вирулентностью. Особенности иммунитета пациента — нарушение бактериального фагоцитоза — также вносят вклад в развитие бактериемии. У неиммунизированных пациентов младшего возраста дефект

может быть обусловлен отсутствием ранее сформированных антикапсулярных антител — IgM и IgG, у пациентов с нарушением иммунитета дефицит различных компонентов комплемента и пропердиновой системы может препятствовать эффективному фагоцитозу. Нарушение функции селезенки может привести к уменьшению фагоцитоза, опосредованного ретикулоэндотелиальной системой (системой макрофагов).

Бактерии проникают в СМЖ через хориоидальные сплетения боковых желудочков и менингеальные оболочки, затем циркулируют в экстрацеребральной СМЖ и субарахноидальном пространстве. Бактерии быстро размножаются, так как концентрация комплемента и антител в СМЖ не достаточна для того, чтобы сдержать бактериальную пролиферацию. Хемотаксические факторы провоцируют местный воспалительный ответ с инфильтрацией полиморфноядерными клетками. Липополисахарид клеточной стенки бактерий (эндотоксин) грамотрицательных бактерий (*N. meningitidis* и *H. influenzae* типа b) и компоненты клеточной стенки пневмококков (тейхоевая кислота, пептидогликан) стимулируют выраженный воспалительный ответ в сочетании с локальной продукцией ФНО, ИЛ-1, простагландина E и других воспалительных медиаторов — цитокинов. Воспалительный ответ характеризуется нейтрофильной инфильтрацией, повышением сосудистой проницаемости, повреждением гематоэнцефалического барьера и тромбозом сосудов. Выраженный воспалительный ответ, индуцированный цитокинами, сохраняется после стерилизации СМЖ и, вероятно, служит одной из причин хронических воспалительных осложнений пиогенного менингита.

В редких случаях менингит развивается в результате бактериальной инвазии из близлежащих очагов инфекции (синусит околоносовых пазух, средний отит, мастоидит, воспаление клетчатки глазницы, остеомиелит костей черепа или позвонков) или в результате проникновения бактерий при проникающих травмах черепа, через протоки дермальных синусов или менингомиелоцеле. Менингит может развиваться при эндокардите, пневмонии или тромбофлебите, может ассоциироваться с тяжелыми ожогами, инфицированием постоянных катетеров и оборудования для инфузионной терапии.

**Клинические проявления.** Дебют острого менингита принимает преимущественно одну из

двух форм. Наиболее драматичный и, к счастью, реже встречающийся дебют — внезапное развитие и быстрое прогрессирование шока, пурпуры, ДВС-синдрома и нарушения сознания. Летальный исход часто наступает в течение 24 ч. Чаше менингиту в течение нескольких дней предшествует лихорадка в сочетании с симптомами со стороны верхних дыхательных путей или ЖКТ, с неспецифическими признаками нейроинфекции — усиливающаяся летаргия и раздражительность.

Симптомы менингита — это неспецифические признаки системной инфекции и признаки раздражения менингеальных оболочек. Неспецифические признаки включают лихорадку, анорексию, симптомы инфекционного поражения верхних отделов дыхательных путей, миалгию, артралгию, тахикардию, гипотензию и различных кожные проявления, в том числе петехии, пурпуру или эритематозную макулярную сыпь. Раздражение менингеальных оболочек проявляется в виде ригидности затылочных мышц, боли в спине, симптома Кернига (сгибание ноги в коленном и тазобедренном суставах на 90° с последующим разгибанием голени приводит к боли) и Брудзинского (непроизвольное сгибание ног в коленных и тазобедренных суставах после непроизвольного сгибания головы у пациента, лежащего на спине). У некоторых детей, особенно в возрасте до 12–18 мес., симптомы Кернига и Брудзинского не постоянны. Головная боль, рвота, выбухающий родничок или расхождение черепных швов, нарушение функции глазодвигательного или отводящего нервов, артериальная гипертония в сочетании с брадикардией, апноэ или гипервентиляция, децеребрационная или декортикационная ригидность, ступор, кома или симптомы вклинения позволяют предположить повышение ВЧД. Отек диска зрительного нерва нехарактерен при неосложненном менингите и позволяет предположить более длительный процесс, например внутричерепной абсцесс, субдуральная эмпиема или окклюзия венозного синуса твердой мозговой оболочки. Очаговые неврологические симптомы обычно обусловлены сосудистой окклюзией. Невропатия зрительного, глазодвигательного, отводящего, лицевого и слухового нервов также может быть следствием фокального воспаления. В целом примерно у 10–20 % детей с бактериальным менингитом выявляются очаговые неврологические симптомы.

Судороги (фокальные или генерализованные) вследствие воспаления, инфаркта или электролит-

ных нарушений развиваются у 20–30 % пациентов с менингитом. Судороги в дебюте менингита или в первые 4 дня заболевания обычно не имеют значения для прогноза. Судороги, сохраняющиеся после 4-го дня заболевания или плохо поддающиеся терапии, могут указывать на неблагоприятный прогноз.

Изменение психического статуса часто встречается у пациентов с менингитом и может быть обусловлено повышением ВЧД, развитием энцефалита или гипотонией; клинические проявления включают раздражительность, летаргию, ступор, спутанность сознания и кому. Прогноз у пациентов в коматозном состоянии неблагоприятный. К дополнительным проявлениям менингита относятся светобоязнь (фотофобия) и усиление кожного дермографизма (после штрихового раздражения кожи тупым предметом остается красная полоса, которая приподнимается над поверхностью кожи и сохраняется в течение 30–60 с).

**Диагностика.** Диагноз острого пиогенного менингита подтверждается при исследовании СМЖ, в типичных случаях — наличием микроорганизмов (при окрашивании мазков по Граму и при посеве), нейтрофильного плеоцитоза, повышения уровня белка и снижения концентрации глюкозы (см. табл. 549.1). При подозрении на бактериальный менингит необходима ЛП. Противопоказания для экстренной ЛП включают: 1) признаки повышения ВЧД (кроме выбухающего родничка), например признаки поражения III или VI черепных нервов в сочетании со снижением уровня сознания, или гипертония и брадикардия в сочетании с дыхательными нарушениями; 2) тяжелые сердечно-легочные нарушения, требующие реанимационных мероприятий для лечения шока, или риск ухудшения сердечно-легочных нарушений в положении, необходимом для ЛП; 3) инфекционное поражение кожи в области ЛП. Тромбоцитопения — относительное противопоказание для ЛП. Если ее проведение отсрочено, необходима эмпирическая антибиотикотерапия. Лечение не должно откладываться до получения результатов КТ (назначаемой для выявления абсцесса мозга или признаков повышения ВЧД). В этих случаях ЛП может проводиться после купирования внутричерепной гипертензии и исключения абсцесса мозга.

Посев крови должен проводиться у всех пациентов с подозрением на менингит и позволяет выявить бактерии — возбудители менингита в 80–90 % случаев.

**Люмбальная пункция.** ЛП обычно проводится у пациента, лежащего на боку, в согнутом положении. Игла с мандреном вводится в межпозвоночное пространство на уровне L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub> или L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub>. После проникновения иглы в субарахноидальное пространство степень сгибания спины уменьшается для измерения ВЧД, хотя у плачущего ребенка результат измерения может быть неточным. В случае высокого давления необходимо ограничиться забором небольшого объема СМЖ, чтобы избежать резкого снижения ВЧД. (См. также гл. 614.)

Содержание лейкоцитов в СМЖ обычно превышает 1000 в 1 мкл, в типичных случаях преобладают нейтрофилы (75–95 %). Мутная СМЖ указывает на то, что уровень лейкоцитов превышает 200–400/мкл. У здоровых новорожденных в норме может быть до 30 лейкоцитов в 1 мкл, однако у детей более старшего возраста, не страдающих вирусным или бактериальным менингитом, количество лейкоцитов в СМЖ не превышает 5/мкл. У детей обеих возрастных групп в норме в ликворе доминируют лимфоциты или моноциты.

Примерно у 20 % пациентов с острым бактериальным менингитом уровень лейкоцитов в СМЖ не превышает 250 в 1 мкл; плеоцитоз может отсутствовать у пациентов с сочетанием тяжелого сепсиса и менингита, что служит неблагоприятным прогностическим признаком. Плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов возможен на ранней стадии острого бактериального менингита и, напротив, нейтрофильный плеоцитоз может определяться на ранних стадиях острого вирусного менингита. Сдвиг в сторону лимфоцитарно-моноцитарного звена неизбежно возникает через 8–24 ч после первой ЛП. Окрашивание по Граму дает положительный результат у большинства (70–90 %) пациентов с бактериальным менингитом.

Травматичная ЛП затрудняет диагностику менингита. При повторной ЛП в межпозвоночном пространстве на более высоком уровне СМЖ может быть менее геморрагической, однако обычно все равно содержит эритроциты. Травматичная ЛП может оказывать влияние на интерпретацию уровня лейкоцитов и белка в СМЖ, однако результат окрашивания мазков по Граму, результат посева и уровень глюкозы в ликворе могут не меняться. Хотя предлагаются методы коррекции результатов анализа СМЖ в случае содержания эритроцитов в ликворе, надежнее полагаться на результаты бактериологического анализа, а не делать выводы на

основании содержания белка и лейкоцитов в ликворе, полученном при травматичной ЛП.

**Дифференциальная диагностика.** Кроме *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* и *H. influenzae* типа b многие другие микроорганизмы могут вызывать генерализованную инфекцию ЦНС со сходной клинической симптоматикой. К ним относятся типичные бактерии, такие как *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia*, *Treponema pallidum* (сифилис) и *Borrelia burgdorferi* (болезнь Лайма); грибы, эндемичные для определенных географических областей (*Coccidioides*, *Histoplasma* и *Blastomyces*) и вызывающие инфекции у пациентов с иммунодефицитом (*Candida*, *Cryptococcus* и *Aspergillus*); паразиты, например *Toxoplasma gondii*, и возбудители цистицеркоза и, наиболее часто, вирусы. Фокальное инфекционное поражение ЦНС, включающее абсцесс мозга и параменингеальный абсцесс (субдуральная эмпиема, эпидуральный абсцесс головного и спинного мозга), по клиническим проявлениям можно ошибочно диагностировать как менингит. Неинфекционные заболевания также могут вызвать генерализованный воспалительный процесс в ЦНС. По сравнению с инфекционным поражением эти заболевания встречаются реже и включают злокачественные опухоли, коллагенно-сосудистые заболевания и воздействие токсинов.

Определение специфической причины нейротинфекции облегчается при исследовании ликвора с помощью специфических методов окрашивания (например, окраска карболовым фуксином микобактерий, окраска тушью грибов), цитологического исследования, определения антигенов (бактерии, криптококки), серологического исследования (сифилис) и культуры вирусов (энтеровирусы). Другие, потенциально возможные диагностические тесты включают КТ или МРТ головного мозга, посев крови, серологические тесты и, возможно, биопсию мозга. Наиболее часто диагностические трудности возникают при попытке отличить острый вирусный менингоэнцефалит и бактериальный менингит. Хотя в целом состояние детей с вирусным менингоэнцефалитом менее тяжелое, чем при бактериальном менингите, обе инфекции протекают с различной тяжестью у разных пациентов. У некоторых детей с бактериальным менингитом выраженность симптомов относительно умеренная, состояние пациентов с вирусным менингоэнцефалитом в некоторых случаях может быть критическим. Хотя в классических случаях состав

СМЖ имеет определенные отличия при вирусной и бактериальной инфекции (см. табл. 624.1), некоторые специфические тесты могут давать сходный результат.

Другая диагностическая проблема возникает при обследовании детей с подозрением на бактериальный менингит, если анализ СМЖ проводится у пациентов, уже получающих антибиотикотерапию. Этот вопрос очень важен, так как 25–50 % детей с подозрением на бактериальный менингит получают пероральную антибиотикотерапию до ЛП. Такая терапия у пациента с острым бактериальным менингитом недостаточно эффективна и поэтому существенно не меняет типичный для бактериальной инфекции профиль СМЖ. Хотя частота позитивных результатов при окрашивании мазков ликвора по Граму и способность бактерий к росту при посеве ликвора могут быть снижены, концентрация глюкозы и белка в ликворе, а также нейтрофильный профиль существенно не изменяются в результате предшествующего лечения.

**Лечение.** Терапевтические подходы при предполагаемом бактериальном менингите зависят от характера его первых проявлений. У ребенка с быстрым прогрессированием заболевания, дебютирующего менее 24 ч назад, при отсутствии повышения ВЧД антибиотикотерапия должна назначаться немедленно после ЛП. Если имеются признаки повышения ВЧД или очаговые неврологические симптомы, антибиотики должны назначаться без ЛП до получения результатов КТ. Одновременно следует проводить терапию внутричерепной гипертензии. Показана неотложная терапия ассоциированного полиорганного поражения, включая шок и респираторный дистресс-синдром взрослых.

Пациентов с более длительным, подострым течением 1–7 дней необходимо обследовать на наличие признаков повышения ВЧД и очаговых неврологических симптомов. Односторонняя головная боль, отек дисков зрительных нервов и другие симптомы повышения ВЧД указывают на фокальное поражение мозга — абсцесс мозга, эпидуральный абсцесс или субдуральную эмпиему. В этих случаях антибиотикотерапия должна начинаться до ЛП и КТ. При отсутствии симптомов повышения ВЧД выполняется ЛП.

**Первичная антибиотикотерапия.** Выбор препаратов для первичной (эмпирической) антибиотикотерапии у иммунокомпетентных пациентов младенческого и детского возраста определяется

главным образом чувствительностью к антибиотикам *S. pneumoniae*. Необходимо выбирать антибиотики, для которых достигается бактерицидный уровень в СМЖ. Хотя существуют значительные географические различия по частоте резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам в целом резистентность повышается во всем мире. В США 25–50 % штаммов *S. pneumoniae* резистентно к пенициллину; относительная резистентность (минимальная ингибирующая концентрация (МИС) — 0,1–1,0 мкг/мл) встречается чаще, чем высокий ее уровень (МИС  $\geq$  2,0 мкг/мл). До 25 % штаммов резистентны к цефотаксиму и цефтриаксону. Напротив, большинство штаммов *N. meningitidis* чувствительны к пенициллину и цефалоспорином, хотя резистентность также описана в редких случаях. Примерно в 30–40 % случаев *H. influenzae* типа b вырабатывает  $\beta$ -лактамазы, которые обеспечивают резистентность к ампициллину. Эти штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазу, остаются чувствительными к цефалоспорином широкого спектра действия.

На основании достаточно частой резистентности *S. pneumoniae* к  $\beta$ -лактамам антибиотикам рекомендуется эмпирическая терапия ванкомицином (60 мг/кг/сут, каждые 6 ч) в комбинации с цефалоспорином III поколения — цефотаксимом (200 мг/кг/сут, каждые 6 ч) или цефтриаксоном (100 мг/кг/сут 1 раз в день или по 50 мг/кг 2 раза в сутки). У пациентов с аллергией на  $\beta$ -лактамы антибиотики возможно назначение хлорамфеникола в дозе 100 мг/кг/сут (каждые 6 ч).

Если предполагается инфекция, вызванная *L. monocytogenes*, у детей в возрасте 1–2 мес. или у пациентов с иммунодефицитом (дефицитом Т-лимфоцитов), рекомендуется ампициллин (200 мг/кг/сут, каждые 6 ч) в сочетании с цефтриаксоном или цефотаксимом, так как цефалоспорины неактивны в отношении *L. monocytogenes*. Альтернативным методом лечения при инфекциях, вызванных *L. monocytogenes*, служит внутривенное введение триметоприм/сульфаметоксазола.

При подозрении на менингит, вызванный грамотрицательными бактериями у пациентов с иммунодефицитом, начальная терапия должна включать цефтазидим и аминогликозиды.

**Продолжительность антибиотикотерапии.** Терапия неосложненного менингита, вызванного штаммами *S. pneumoniae*, чувствительными к пенициллину, должна проводиться цефалоспори-

ном III поколения или посредством внутривенного введения пенициллина (400 000 ЕД/кг/сут, каждые 4–6 ч) в течение 10–14 дней. В случае резистентности бактерий к пенициллину и цефалоспорином III поколения проводится терапия ванкомицином. При неосложненном менингите, вызванном *N. meningitidis*, препаратом выбора служит пенициллин, который вводится внутривенно (400 000 ЕД/кг/сут) в течение 5–7 дней. Продолжительность антибиотикотерапии при неосложненном менингите, вызванном *H. influenzae* типа b, составляет 7–10 дней. Ампициллин назначается при чувствительности выделенных штаммов к этому препарату.

Пациенты, получающие антибиотики внутривенно или перорально перед ЛП, у которых не выделен возбудитель инфекции, но в наличии признаки острой бактериальной инфекции при исследовании СМЖ, должны продолжать получать цефотаксим или цефтриаксон в течение 7–10 дней. Если выявляются очаговые симптомы или ребенок не отвечает на терапию, рекомендуется КТ или МРТ для исключения параменингеального очага инфекции.

Повторная ЛП не показана при неосложненном менингите, вызванном чувствительными к антибиотикам штаммами *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* и *H. influenzae* типа b. Повторное исследование СМЖ рекомендуется в некоторых случаях у новорожденных, у пациентов с менингитом, вызванном грамотрицательной флорой, или при инфекции, вызванной штаммами *S. pneumoniae*, резистентными к  $\beta$ -лактамам антибиотикам. СМЖ должна стать стерильной в течение 24–48 ч после начала адекватной антибиотикотерапии.

При менингите, вызванном *Escherichia coli* или *P. aeruginosa*, требуются цефалоспорины III поколения, активные против выделенных штаммов *in vitro*. Большинство штаммов *Escherichia coli* чувствительно у цефотаксиму или цефтриаксону, большинство штаммов *P. aeruginosa* — к цефтазидиму. При менингите, вызванном грамотрицательной флорой, лечение должно продолжаться в течение трех или, по крайней мере, 2 нед. после стерилизации СМЖ, возможной через 2–10 дней терапии.

Побочные эффекты антибиотикотерапии менингита — флебит, лекарственно-обусловленная лихорадка, сыпь, рвота, кандидоз полости рта и диарея. Цефтриаксон может вызвать обратимый (желчный) псевдолитиаз, выявляемый при УЗИ брюшной полости. Обычно это состояние не про-

является клинически, однако возможна рвота и боль в правом подреберье.

**Кортикостероиды.** Быстрая гибель бактерий в СМЖ приводит к эффективному купированию инфекции менингеальных оболочек, однако в результате лизиса клеток высвобождаются токсичные продукты (эндотоксин клеточной стенки), которые провоцируют клеточный ответ с участием цитокинов. В результате формирующийся отек и нейтрофильная инфильтрация могут способствовать дополнительному повреждению мозга и клиническому усугублению неврологических нарушений. Поэтому при бактериальном менингите может быть целесообразным назначение препаратов, ограничивающих продукцию провоспалительных медиаторов.

Существующие данные подтверждают эффективность внутривенного введения дексаметазона в дозе 0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение 2 дней при лечении детей старше 6 нед. с острым бактериальным менингитом, вызванном *H. influenzae* типа b. Однако данные относительно эффективности кортикостероидов в лечении менингита, вызванного другими бактериями, противоречивы. Таким образом, мнения по поводу целесообразности их применения неоднозначны. В рандомизированных контролируемых исследованиях у детей с менингитом, получающих кортикостероидные гормоны, отмечены меньшая выраженность лихорадки, менее высокий уровень белка и лактата в СМЖ и уменьшение выраженности стойкого повреждения слухового нерва (нейросенсорная тугоухость), чем у пациентов, получающих плацебо. Максимальная эффективность кортикостероидов наблюдается при их введении за 1–2 ч до начала антибиотикотерапии. Кортикостероиды не лишены побочных эффектов: кровотечения из ЖКТ, гипертензия, гипергликемия, лейкоцитоз и лихорадка после отмены препарата.

**Поддерживающая терапия.** Повторные физикальные и неврологические осмотры необходимы у пациентов с бактериальным менингитом для выявления ранних признаков нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, ЦНС и метаболических нарушений. Необходим регулярный мониторинг пульса, АД и дыхания. Неврологический осмотр, включающий оценку зрачковых рефлексов, уровня сознания, мышечной силы, функции черепных нервов и способствующий выявлению судорог, должен регулярно проводиться в первые 72 ч, когда

риск неврологических осложнений наиболее высок. К наиболее важным лабораторным методам исследования относятся: определение уровня азота, натрия, хлорида, калия, бикарбоната в крови; оценка диуреза и определение относительной плотности мочи; клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов; при наличии петехий, пурпуры и патологического кровотечения — коагулограмма (фибриноген, протромбин, АЧТВ).

Первое время лекарственные препараты не следует назначать внутрь. При нормоволемии с нормальным уровнем АД внутривенное введение жидкостей должно быть ограничено до  $1/2$ – $2/3$  суточной потребности, т. е. 800–1000 мл/м<sup>2</sup>/сут до тех пор, пока не будет исключена внутричерепная гипертензия или синдром неадекватной секреции АДГ. Затем объем вводимой жидкости повышается до нормального (1500–1700 мл/м<sup>2</sup>/сут) при условии нормального уровня натрия в крови. Ограничение объема вводимой жидкости нецелесообразно при системной гипотензии, так как снижение АД может приводить к снижению перфузионного давления в головном мозге и ишемическим нарушениям в ЦНС. Необходима интенсивная терапия шока для предотвращения дисфункции головного мозга и других органов (острый тубулярный некроз, респираторный дистресс-синдром взрослых). У пациентов с шоком, значительным повышением ВЧД, комой и резистентными к терапии судорожными приступами необходим постоянный мониторинг, установка артериального и венозного катетеров и регулярный контроль жизненно важных функций, что возможно в условиях отделения реанимации. У пациентов с септическим шоком необходима инфузионная терапия и прием вазоактивных препаратов, таких как дофамин, эпинефрин и нитропруссид натрия (см. т. 3, гл. 231). Цель поддерживающей терапии у пациентов с менингитом — предотвратить повышение ВЧД и сохранить нормальный уровень кровообращения и оксигенации органов.

Неврологические осложнения включают повышение ВЧД с развитием вклинения, судороги и увеличение окружности головы вследствие субдурального выпота или гидроцефалии. Повышения ВЧД требует экстренной эндотрахеальной интубации и гипервентиляции (для поддержания Pco<sub>2</sub> примерно на уровне 25 мм рт. ст.). Кроме того, осмотерапия посредством внутривенного введения фуросемида (лазикс, 1 мг/кг) или маннитола (0,5–1,0 г/кг) может способствовать снижению ВЧД (см. т. 2,

п. 122.7). Фуросемид может уменьшать отек мозга посредством дилатации вен и повышения диуреза без увеличения внутричерепного объема крови, в то время как маннитол вызывает осмолярный градиент между тканью головного мозга и плазмой, что приводит к переходу жидкости из ткани мозга в плазму с дальнейшим ее выведением в процессе осмотического диуреза.

Судороги часто развиваются у пациентов с бактериальным менингитом. Неотложная терапия при судорогах включает внутривенное введение диазепама (0,1–0,2 мг/кг) или лоразепама (0,05 мг/кг); необходимо учитывать существующий риск угнетения дыхания. Необходим мониторинг уровня глюкозы, кальция и натрия в крови для исключения метаболической природы судорог. После неотложной терапии судорог пациент должен получать фенитоин (15–20 мг/кг — доза насыщения, 5 мг/кг/сут — поддерживающая доза) для уменьшения вероятности рецидива. Фенитоину следует отдавать предпочтение перед фенобарбиталом, так как угнетающее действие фенитоина на ЦНС менее выражено, что позволяет оценивать состояние сознания пациента. Следует проводить мониторинг уровня фенитоина в плазме для поддержания его терапевтической концентрации (10–20 мкг/мл).

**Осложнения** со стороны ЦНС при лечении менингита в остром периоде — возможные судороги, повышение ВЧД, нарушение функции черепных нервов, инсульт, вклинение мозга или мозжечка, тромбоз венозных синусов твердой мозговой оболочки.

Скопление жидкости в субдуральном пространстве происходит у 10–30 % пациентов с менингитом, и в 85–90 % случаев оно бессимптомно. Субдуральный выпот особенно часто встречается в младенческом возрасте. Клинические проявления субдурального выпота могут включать выбухание родничка, расхождение черепных швов, увеличение окружности головы, рвоту, судороги, лихорадку и патологические изменения при диафаноскопии. КТ или МРТ подтверждают наличие субдурального выпота. При повышенном ВЧД или у пациентов со сниженным уровнем сознания лечение симптоматического субдурального выпота должно включать аспирацию через открытый родничок. Изолированная лихорадка не является показанием для аспирации.

Синдром неадекватной секреции АДГ возникает у большинства пациентов с менингитом, приводя к

гипонатриемии и снижению осмолярной плотности плазмы у 30–50 % детей. Это состояние может усилить отек мозга или независимо привести к развиту гипонатриемических судорог.

Лихорадка, ассоциированная с бактериальным менингитом, обычно купируется в течение 5–7 дней после начала терапии. Длительная лихорадка (более 10 дней) отмечена примерно у 10 % пациентов. Она обычно обусловлена интеркуррентной вирусной инфекцией, нозокомиальной или вторичной бактериальной инфекцией, тромбозом или побочным эффектом терапии. Вторичной лихорадкой называют повторное повышение температуры тела после периода нормальной температуры. У пациентов с вторичной лихорадкой наиболее важно исключить нозокомиальную инфекцию. На фоне терапии менингита возможно развитие перикардита или артрита в результате бактериальной диссеминации или отложения иммунных комплексов. Как правило, инфекционный перикардит или артрит в процессе терапии развиваются раньше, чем иммуноопосредованные осложнения.

В процессе терапии менингита возможны тромбоцитоз, эозинофилия и анемия. Анемия может быть обусловлена гемолизом или угнетением костного мозга. ДВС-синдром наиболее часто ассоциируется с быстро прогрессирующим развитием заболевания и чаще встречается у пациентов с шоком и пурпурой. Сочетание эндотоксемии и тяжелой гипотензии запускает коагуляционный каскад; одновременное развитие тромбоза может приводить к симметричной периферической гангрене.

**Прогноз.** Своевременная диагностика, ранняя антибиотико- и поддерживающая терапия привели к снижению летальности у пациентов с бактериальным менингитом в возрасте старше 1 мес. до 10 %. Наиболее высокая летальность наблюдается при пневмококковом менингите. Тяжелая задержка развития отмечается у 10–20 % пациентов, перенесших бактериальный менингит, менее тяжелые расстройства в виде поведенческих нарушений — в 50 % случаев. Прогноз наименее благоприятный у младенцев до 6 мес. и при обнаружении более  $10^6$  КОЕ/мл СМЖ. У пациентов с судорогами, наблюдающимися более 4 дней на фоне терапии, при развитии комы или очаговых неврологических симптомов повышен риск отдаленных неврологических осложнений. Отсутствует четкая корреляция между продолжительностью симптомов до диагностики менингита и прогнозом заболевания.

К наиболее распространенным неврологическим осложнениям относятся потеря слуха, умственная отсталость, судороги, задержка речевого развития, зрительные нарушения и поведенческие проблемы.

Нейросенсорная тугоухость — наиболее распространенное осложнение бактериального менингита вследствие лабиринтита у 30 % пациентов с пневмококковым менингитом, в 10 % случаев — при менингококковом менингите и в 5–10 % — при менингите, вызванном *H. influenzae* типа b. Потеря слуха также может быть вызвана непосредственно воспалением слухового нерва. У всех пациентов с бактериальным менингитом должна проводиться тщательная оценка слуха перед или вскоре после выписки из стационара. При дефиците слуха необходимо частое повторное аудиологическое исследование в условиях поликлиники в процессе катamnестического наблюдения.

**Профилактика.** Вакцинация и антибиотико-профилактика у контактных лиц — два возможных пути снижения вероятности бактериального менингита. Выбор метода в каждом случае зависит от специфического возбудителя инфекции.

***Neisseria meningitidis.*** Профилактика рекомендуется всем лицам, состоящим в контакте с больным с менингококковым менингитом, независимо от возраста и иммунного статуса. Всем лицам, состоящим в близком контакте с больным, рекомендуется прием рифампицина по 10 мг/кг каждые 12 ч (максимальная доза — 600 мг) в течение 2 дней; лечение должно начинаться как можно быстрее после выявления больного с подозрением на менингококковый менингит или сепсис. Близкий контакт возможен в семье, в детских садах, яслях, дневных центрах; кроме того, в близком контакте с больным находятся медицинские работники, заражение которых может происходить прямым путем через выделения из полости рта больного (например, при проведении искусственного дыхания рот в рот, отсасывании слизи, интубации). В таких случаях при подозрении на менингококковую инфекцию у пациента лечение контактных лиц должно начинаться незамедлительно, не дожидаясь подтверждения диагноза при бактериологическом исследовании. Кроме того, все лица, состоящие в контакте, должны быть информированы о первых симптомах менингококковой инфекции и необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью в случае их появления.

Менингококковая тетравалентная вакцина против серогрупп А, С, Y и W135 рекомендуется для иммунизации детей из группы высокого риска старше 2 лет. К группе высокого риска относятся пациенты с физиологической или функциональной асплениями или дефицитом системы комплемента. Введение менингококковой вакцины рекомендуется учащимся колледжей, особенно живущим в общежитиях, так как в этой популяции выявлен повышенный риск инвазивной менингококковой инфекции по сравнению с лицами сходного возраста, не посещающими учебные заведения закрытого типа. Вакцинопрофилактика может также применяться в сочетании с профилактической антибиотикотерапией у контактных лиц, а также в периоды эпидемии менингококковой инфекции.

**Haemophilus influenzae** типа b. Профилактика рифампицином должна проводиться всем членам семьи, состоящим в контакте с больным, включая взрослых, если один из детей в семье младше 48 мес. не полностью иммунизирован или страдает иммунодефицитом. Состоящими в контакте с больным считаются все лица, живущие с ним в одной квартире или находившиеся в одном помещении с больным в течение по крайней мере 4 ч хотя бы за 5–7 дней до госпитализации. Члены семьи должны получать профилактическое лечение рифампицином сразу после того, как заподозрен менингит, вызванный данным возбудителем, у больного, с которым они состояли в контакте, так как более чем в 50 % случаев вторичные случаи менингита в семье возникают в первую неделю после госпитализации больного.

Доза рифампицина составляет 20 мг/кг/сут (максимальная доза — 600 мг), препарат назначается 1 раз в день ежедневно в течение 4 дней. Рифампицин окрашивает мочу и пот в оранжево-красный цвет, изменяет цвет контактных линз и снижает концентрацию в плазме некоторых препаратов, включая оральные контрацептивы. Рифампицин противопоказан во время беременности.

Наибольшим достижением в области профилактики менингита у детей явилась разработка вакцины против *H. influenzae* типа b. Четыре конъюгированные вакцины разрешены к применению в США. Хотя каждая вакцина обеспечивает синтез отдельного вида антител у младенцев, иммунизированных в возрасте 2–6 мес., все они обеспечивают протективный уровень антител, эффективность против инвазивной инфекции варьирует от 70 до

100 %. Эффективность вакцины менее высока в популяции коренных американцев, так как заболеваемость в этой группе крайне высока. Все дети, начиная с 2-месячного возраста, должны быть иммунизированы конъюгированной вакциной против *H. influenzae* типа b (см. т. 3, гл. 350).

**Streptococcus pneumoniae.** Гептавалентная конъюгированная вакцина против *S. pneumoniae* была разрешена для применения в США в 2000 г. Рутинная вакцинация рекомендуется всем детям до 2-летнего возраста. Первичная вакцинация проводится приблизительно в 2-месячном возрасте. Дети из группы высокого риска инфицирования пневмококковой инфекцией также должны быть вакцинированы, включая детей с анатомической и функциональной асплениями и иммунодефицитом (в том числе ВИЧ-инфицированные пациенты, дети с первичным иммунодефицитом и пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию).

## 624.2. ВИРУСНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ

Вирусный менингоэнцефалит — острый воспалительный процесс, вовлекающий мозговые оболочки и, в различной степени, ткань головного мозга. Эта нейроинфекция относительно распространена, ее может вызывать множество различных возбудителей. В СМЖ характерны плеоцитоз и отсутствие микроорганизмов при окрашивании по Граму, а также отсутствие роста бактерий при посеве. В большинстве случаев заболевание заканчивается выздоровлением. Иногда возможны летальный исход или тяжелые осложнения.

**Этиология.** Примерно в 80 % всех случаев менингоэнцефалита возбудителями являются энтеровирусы. Энтеровирусы — мелкие РНК-содержащие вирусы, идентифицировано более 80 серотипов. Заболевание варьирует по тяжести от легких случаев, заканчивающихся выздоровлением, с первичным поражением менингеальных оболочек до тяжелого энцефалита с летальным исходом или тяжелыми осложнениями.

Арбовирусы — артропонозные вирусы — являются одним из возбудителей менингоэнцефалита в летние месяцы. Основные переносчики вирусов — москиты и клещи, вирус поступает в организм насекомых после укуса зараженных птиц или мелких животных. Инфицирование людей и позвоночных животных (таких, как лошади) происходит

в результате укуса насекомыми, являющимися источником инфекции. Энцефалит у лошадей может быть первым признаком угрозы эпидемии. Заболевание наиболее часто встречается в сельской местности, хотя отдельные вспышки в городах также нередки. В США среди арбовирусов наиболее часто нейроинфекции вызывают вирус энцефалита Сент-Луис и вирус калифорнийского энцефалита (см. т. 3, гл. 312).

В последние годы в Западном полушарии стал известен вирус Западного Нила, вызвавший две последовательные эпидемические вспышки энцефалита в 1999 и 2000 гг. в северо-восточной части США. Хотя большинство из 78 случаев заболевания во время двух эпидемий зарегистрировано у взрослых, было госпитализировано 2 детей. Заболеваемость инфекцией, вызванной вирусом Западного Нила, в США продолжает возрастать.

Несколько представителей семейства герпесвирусов могут вызывать менингоэнцефалит. ВПГ-1 — важная причина тяжелых спорадических случаев энцефалита у детей и взрослых. Поражение мозга обычно фокальное; состояние пациентов прогрессивно ухудшается до комы, летальный исход наступает в 70 % случаев при отсутствии антивирусной терапии. ВПГ-2 вызывает тяжелый энцефалит с диффузным поражением мозга у новорожденных, заражение которых обычно происходит от матерей во время родов. Легкая транзиторная форма менингоэнцефалита возможна у сексуально активных подростков на фоне инфекции, вызванной генитальным герпесом. В большинстве этих случаев возбудителем служит ВПГ-2. Вирус ветряной оспы (varicella-zoster) может вызвать инфекционное поражение ЦНС, которое имеет четкую временную зависимость от перенесенной ветряной оспы. Наиболее распространенные симптомы поражения ЦНС в этом случае включают мозжечковую атаксию, наиболее тяжелым проявлением служит острый энцефалит. После первичной инфекции вирус ветряной оспы сохраняется в латентном состоянии в корешках и ганглиях спинномозговых и черепных нервов, в дальнейшем проявляясь как опоясывающий герпес (herpes zoster), часто в сочетании с менингоэнцефалитом легкого течения.

Инфекционное заболевание ЦНС, обусловленное ЦМВ, может быть компонентом врожденной инфекции или диссеминированного заболевания у пациентов с иммунодефицитом. Однако ЦМВ не вызывает менингоэнцефалит у младенцев и детей с

нормальным иммунитетом. Вирус Эпштейна–Барр инициирует множество синдромов поражения ЦНС (см. т. 3, гл. 301).

Вирус паротита распространен в тех областях, где не применяется повсеместная вакцинация против паротита. Менингоэнцефалит, вызванный вирусом паротита, протекает легко, возможным осложнением служит глухота вследствие поражения слухового нерва. Менингоэнцефалит в некоторых случаях вызывают вирусы — возбудители острых респираторных инфекций, краснухи, кори или бешенства.

**Эпидемиология.** Эпидемиологический паттерн вирусного менингоэнцефалита определяется главным образом распространенностью энтеровирусов — наиболее частых возбудителей вирусного поражения ЦНС. Передача энтеровирусов происходит от человека прямым путем, обычно инкубационный период продолжается 4–6 дней. Большинство случаев в умеренном климате возникает летом и осенью. Эпидемиологические особенности при асептическом менингите, вызванном другими возбудителями, за исключением энтеровирусов, включают сезонность, географическое распространение, климатические условия, заражение животных и факторы, связанные со специфическим возбудителем.

**Патогенез.** Поражение нервной системы вызвано прямой инвазией и деструкцией нервной ткани активно размножающимися вирусами или реакцией иммунной системы на вирусные антигены. В большинстве случаев деструкция нейронов, вероятно, вызвана прямой вирусной инвазией, иммунный ответ служит причиной демиелинизации, а также сосудистой и периваскулярной деструкции. При патоморфологическом исследовании мозга выявляются конгестия (застойные явления) менингеальных оболочек и мононуклеарная инфильтрация, периваскулярные скопления лимфоцитов и плазматических клеток, некоторая степень периваскулярного некроза с распадом миелина, распад нейронов на разных стадиях, включая нейронофагию, эндотелиальную пролиферацию и некроз. Выраженная демиелинизация в сочетании с сохранением нейронов и аксонов служит проявлением преимущественно постинфекционного или аллергического энцефалита. Причиной тяжелого поражения коры мозга, особенно височной доли, часто становятся ВПГ. При арбовирусной инфекции характерна склонность к диффузному пора-

жению мозга. Вирус бешенства имеет тенденцию к деструкции базальных ганглиев. Поражение спинного мозга, нервных корешков и периферических нервов вариабельно.

**Клинические проявления.** Прогрессирование и тяжесть заболевания определяются относительной степенью вовлечения менингеальных оболочек и паренхимы мозга, что отчасти связано с этиологией (специфическим возбудителем). Однако клиническое течение заболевания, вызванного одним возбудителем, широко варьирует у разных пациентов. В некоторых случаях на ранней стадии клинические проявления выражены умеренно, затем наблюдаются внезапное прогрессирование до комы и легальный исход. В других случаях заболевание манифестирует с высокой лихорадки, конвульсий, гиперкинезов и галлюцинаций, чередующихся с короткими периодами ясного сознания, и завершается полным выздоровлением.

Дебют, как правило, острый, хотя симптомам поражения ЦНС часто предшествуют в течение нескольких дней неспецифические симптомы лихорадочного заболевания. Первые симптомы у детей более старшего возраста — лихорадка и гиперестезия, у младенцев — раздражительность и вялость, заторможенность. Головная боль наиболее часто локализуется в лобной области или носит генерализованный характер, подростки часто жалуются на боль за глазами. Характерны такие симптомы, как лихорадка, тошнота и рвота, светобоязнь, боль в шее, спине и нижних конечностях. По мере повышения температуры тела возможна заторможенность, прогрессирующая до ступора, в сочетании с гиперкинезами и конвульсиями. Фокальные неврологические симптомы могут быть стойкими, прогрессирующими или флюктуирующими. Возможны нарушение функции тазовых органов и неprovоцируемые эмоциональные вспышки.

Экзантема часто предшествует симптомам со стороны ЦНС или сопровождает их, особенно при инфекциях, вызванных вирусами Коксаки, ЕСНО, вирусом ветряной оспы, кори и краснухи. При обследовании выявляется ригидность затылочных мышц без признаков очагового поражения нервной системы, как в дебюте заболевания.

Специфические формы вирусного поражения ЦНС включают синдром Гийена-Барре, поперечный миелит, гемиплегию и мозжечковую атаксию.

**Диагностика.** Диагноз вирусного энцефалита обычно ставят на основании клинической картины

в виде неспецифических продромальных симптомов с последующим прогрессирующим поражением ЦНС. Диагноз подтверждается при исследовании СМЖ (обычно — умеренный моноклеарный лейкоцитоз) (см. табл. 624.1). Обследование при подозрении на вирусный менингоэнцефалит включает также ЭЭГ и методы нейровизуализации. На ЭЭГ в типичных случаях диффузная медленно-волновая активность, как правило, при отсутствии фокальных изменений. На КТ и МРТ возможен отек паренхимы мозга. Фокальные эпилептические приступы или фокальные изменения на ЭЭГ, КТ или МРТ, особенно с поражением височных долей, указывают на энцефалит, вызванный ВПГ.

**Дифференциальная диагностика.** Многие заболевания, сопровождающиеся воспалительным процессом в ЦНС, напоминают вирусный менингоэнцефалит. Наиболее важную группу представляют бактериальные инфекции. В большинстве случаев у детей острый бактериальный менингит протекает тяжелее, чем вирусное поражение нервной системы. Параменингеальные инфекционные процессы, вызванные бактериями, такие как абсцесс мозга, субдуральный абсцесс или эпидуральная эмпиема, могут обуславливать клинические проявления, сходные с вирусным поражением ЦНС. Инфекции, вызванные *M. tuberculosis*, *T. pallidum* (сифилис), *Borrelia burgdorferi* (болезнь Лайма), *Bartonella henselae*, возбудителем болезни кошачьих царапин, как правило, развиваются медленно, исподволь. Анализ СМЖ и специфические серологические тесты необходимы для выявления возбудителя заболевания.

Инфекционные процессы, вызванные грибами, риккетсиями, микоплазмой, простейшими и другими паразитами, также необходимо включать в дифференциальный диагноз. Заподозрить эти заболевания обычно можно на основании дополнительных симптомов, географического распространения и особенностей иммунитета пациента.

Различные неинфекционные заболевания могут сочетаться с воспалительным процессом в ЦНС, в этих случаях клинические симптомы могут напоминать вирусный менингоэнцефалит. К таким заболеваниям относятся злокачественные опухоли, коллагенно-сосудистые заболевания, внутричерепное кровоизлияние и интоксикация некоторыми лекарственными препаратами или токсинами. Исключить возможность этих заболеваний обычно позволяет тщательно собранный анамнез и физи-

кальное обследование (признаки поражения других органов).

**Лабораторные исследования.** Цитоз в СМЖ варьирует от нескольких клеток до нескольких тысяч клеток в 1 мкл. На ранних стадиях заболевания часто определяются полиморфноядерные клетки, позднее доминируют мононуклеарные клетки. Такое изменение клеточного состава СМЖ часто наблюдается, если две ЛП отделены промежутком в 8–12 ч. Содержание белка в СМЖ в пределах нормы или умеренно повышено. При обширной деструкции вещества мозга, как при герпетическом энцефалите, концентрация белка может быть очень высокой. Уровень глюкозы обычно в пределах нормы, хотя при некоторых вирусных инфекциях, например при паротите, возможно его значительное снижение.

Необходим посев СМЖ для роста вирусов, бактерий, грибов и микобактерий; в некоторых случаях применяют специальные методы исследования для выявления простейших, микоплазмы и других возбудителей. Обнаружение вирусов при посеве ликвора у детей с вирусным менингоэнцефалитом зависит от времени получения СМЖ (прошедшем от дебюта заболевания), характера возбудителя, распространения инфекции (поражение менингеальных оболочек или локализованный патологический процесс) и от возможностей диагностической лаборатории. Выделение вируса более вероятно на ранней стадии заболевания, при этом проще обнаруживаются энтеровирусы, но не более чем в 70 % случаев. Для повышения вероятности выявления вирусной культуры следует также брать для посева выделения из носоглотки, провести посев мочи и кала. Хотя выделение вируса из одного источника или более не позволяет точно определить этиологию инфекционного поражения ЦНС, вероятность правильного диагноза значительно повышается.

Сыворотку для исследования следует брать на раннем этапе заболевания, при отрицательном результате посева — через 2–3 нед. для серологического исследования. Серологические методы не имеют практического значения для диагностики инфекционного поражения ЦНС, вызванного энтеровирусами, так как существует множество серотипов энтеровирусов. Однако этот диагностический подход позволяет подтвердить, что инфекция вызвана одним из известных циркулирующих типов вируса. Серологические методы целесообразны для определения этиологии при поражении ЦНС,

вызванном другими типами вирусов (кроме энтеровирусов). Выявление ДНК или РНК вируса с помощью ПЦР может иметь важное значение для диагностики инфекций, вызванных ВПГ и энтеровирусами соответственно.

**Лечение.** Терапия при вирусном менингоэнцефалите носит поддерживающий характер. Исключение составляет применение ацикловира при герпетическом энцефалите. При легкой форме заболевания может потребоваться только симптоматическое лечение. Головная боль и гиперестезия уменьшаются в покое, при приеме анальгетиков, не содержащих аспирин, необходимо исключить яркий свет, шум и присутствие посторонних людей в комнате, где находится больной. Для купирования лихорадки рекомендуется ацетаминофен (парацетамол). Кодеин, морфин и производные фенотиазина могут применяться для уменьшения боли и рвоты, но их применение у детей по возможности должно быть сведено к минимуму, так как они могут вызвать симптомы, затрудняющие диагностику. В связи с затруднением перорального приема жидкостей иногда необходима инфузионная терапия. При более тяжелых формах заболевания может потребоваться госпитализация и интенсивная терапия.

Важно подготовиться к проведению терапии (в случае необходимости) судорог, отека мозга, гиперпирексии, дыхательных нарушений, нарушения водно-электролитного баланса, аспирации и асфиксии, остановки сердца или дыхания центрального происхождения. Всем пациентам с тяжелым энцефалитом необходим тщательный мониторинг. При повышении ВЧД можно рекомендовать поместить датчик давления в эпидуральное пространство. При тяжелом течении заболевания отмечается высокий риск дыхательной и сердечной недостаточности или остановки сердца и дыхания. Все жидкости, электролиты и лекарственные препараты на начальной стадии заболевания должны вводиться только парентерально. При длительном коматозном состоянии показано парентеральное питание. Синдром неадекватной секреции АДГ часто развивается при острых заболеваниях нервной системы, необходим регулярный мониторинг концентрации натрия в крови для раннего выявления этого состояния (см. т. 2, п. 149.1). Следует поддерживать нормальный уровень глюкозы, натрия и кальция в крови для уменьшения вероятности конвульсий. При появлении признаков отека мозга или судорог необходимо неотложное лечение этих состояний.

**Прогноз.** Поддерживающая и реабилитационная терапия после выздоровления пациента имеет важное значение. Нарушение координации движения, судороги, тотальная или частичная тугоухость, поведенческие нарушения — возможные последствия вирусного поражения ЦНС. Возможны зрительные нарушения вследствие хориоретинопатии и развития перцептивной амблиопии. Может потребоваться использование специальных приспособлений, иногда — курсы реабилитации в специализированных лечебных учреждениях. В некоторых случаях последствия инфекций могут быть незначительными. Тем не менее неврологический осмотр и оценка слуха должны быть частью рутинного катamnестического наблюдения детей, перенесших вирусный менингоэнцефалит.

Большинство детей полностью выздоравливают после вирусной инфекции нервной системы, однако прогноз зависит от тяжести клинических проявлений, специфического возбудителя и возраста ребенка. При тяжелом течении заболевания и выраженных признаках поражения мозга прогноз неблагоприятный, возможны интеллектуальный дефицит, двигательные нарушения, психические расстройства, эпилептические приступы, нарушение зрения или слуха. Необходимо учитывать возможность тяжелых осложнений у пациентов с инфекцией, вызванной ВПГ. Хотя некоторые литературные источники указывают, что прогноз наименее благоприятный при вирусном менингоэнцефалите у младенцев по сравнению с детьми более старшего возраста, другие отвергают это предположение. Примерно у 10 % детей до 2 лет с инфекцией нервной системы, вызванной энтеровирусами, развиваются острые осложнения, такие как судороги, повышение ВЧД или кома. Однако практически во всех случаях отдаленный прогноз в отношении функций нервной системы благоприятный.

**Профилактика.** Широкое распространение вирусной вакцины против полиомиелита, кори, паротита, краснухи и ветряной оспы практически прекратило развитие осложнений со стороны ЦНС, вызванное этими возбудителями, в США. Разработка программ вакцинации домашних животных против бешенства привела к снижению частоты энцефалита, вызванного вирусом бешенства. Поскольку специфическая вакцина против арбовирусов, распространенных в Северной Америке, не создана, контроль над энцефалитом, вы-

званном арбовирусами, в настоящее время менее успешный. Однако снижению заболеваемости способствует защита от насекомых — переносчиков инфекции с помощью репеллентов, а также истребление насекомых в эндемичных районах.

### 624.3. ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ

Эозинофильный менингит диагностируется при обнаружении 10 эозинофилов или более в 1 мкл СМЖ. Паразитарные инфекции — наиболее распространенная во всем мире причина эозинофильного плеоцитоза при инфекционном поражении ЦНС. Однако в таких странах, как США, где гельминтозы встречаются редко, дифференциальный диагноз при эозинофильном плеоцитозе в СМЖ охватывает широкий спектр заболеваний.

**Этиология.** Хотя эозинофильный менингит могут вызывать любые гельминты, способные к миграции внутри организма, наиболее частый возбудитель у человека — крысиный легочный червь *Angiostrongylus cantonensis* (см. т. 3, гл. 342). К другим паразитам, которые могут вызывать эозинофильный менингит, относятся *Gnathostoma spinigerum* (собачий и кошачий круглый червь) (см. т. 3, гл. 342), *Baylisascaris procyonis* (круглый червь енота), *Ascaris lumbricoides* (человеческий круглый червь), *Trichinella spiralis*, *Toxocara canis*, *Toxoplasma gondii*, *Paragonimus westermani*, *Echinococcus granulosus*, *Schistosoma japonicum*, *Onchocerca volvulus* и *T. solium*. Кроме того, эозинофильный менингит может быть необычным проявлением более распространенных вирусных, бактериальных или грибковых инфекций ЦНС. Неинфекционные причины эозинофильного менингита включают рассеянный склероз, злокачественные опухоли, гиперэозинофильный синдром, а также реакцию на прием лекарственных препаратов или вентрикулоперитонеальное шунтирование.

**Эпидемиология.** *Angiostrongylus cantonensis* встречается в Южной Азии, на южном побережье Тихого океана, в Японии, на Тайване, в Египте, на Берегу Слоновой Кости и на Кубе. Заражение происходит при приеме в пищу сырого или плохо проваренного мяса пресноводных змей, лягушек, слизней, креветок или крабов, инфицированного личинками паразита (III стадия развития). Инфекции, вызванные *Gnathostoma*, встречаются в Японии, Индии, Китае, Бангладеш и Южной Азии. Заражение гнатостомозом происходит пищевым

путем через непроваренную или сырую рыбу, мясо лягушек, птиц или змей.

**Клинические проявления.** Эозинофильный менингит в результате гельминтной инвазии развивается через 1–3 нед. после попадания возбудителя в организм, так как за это время паразиты мигрируют из ЖКТ в ЦНС. Характерные клинические проявления включают лихорадку, эозинофилию в периферической крови, рвоту, боль в животе, мигрирующие кожные высыпания или плеврит. Среди возможных неврологических нарушений — головная боль, менингизм, атаксия, поражение черепных нервов и парестезии. Радикулит или миелит могут стать причиной парапареза или недержания мочи.

**Диагностика.** Предположить эозинофильный менингит, вызванный гельминтами, можно на основании анамнеза (заграничные путешествия и возможность заражения в анамнезе) и типичных клинических и лабораторных признаков заболевания.

**Лечение.** Лечение поддерживающее (симптоматическое), так как имеется тенденция к спонтанному выздоровлению, прием антигельминтных препаратов, по всей вероятности, не влияет на прогноз заболевания. При головной боли и радикулите назначаются анальгетики. При развитии гидроцефалии для уменьшения выраженности симптомов повышенного ВЧД выполняют лечебную ЛП и шунтирование. Прием кортикостероидных препаратов может уменьшить продолжительность головной боли у пациентов.

**Прогноз.** Прогноз благоприятный; у 70 % пациентов наблюдается значительное улучшение, и они выписываются из стационара через 1–2 нед. Летальность при эозинофильном менингите не достигает 1 %.

## ЛИТЕРАТУРА

### Острый бактериальный менингит

*Arditi M., Mason E. O., Bradley J. S. et al.* Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: Clinical characteristics and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998; 102: 1087–97.

*Baraff L. J., Lee S. I., Schriger D. L.* Outcomes of bacterial meningitis in children: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389–94.

*Blazer S., Berant M., Alon U.* Bacterial meningitis: Effect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid. *J Clin Pathol* 1983; 80: 386–7.

*Bonsu B. K., Harper M. B.* Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 566–72.

Committee on Infectious Diseases: Policy Statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 362–6.

*Dawson K. G., Emerson J. C., Burns J. L.* Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 816–22.

*Dodge P. R., Davis H., Feigin R. D. et al.* Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1984; 311: 869–74.

*Feigin R. D., McCracken G. F. I., Klein J. O.* Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 785–814.

*Grimwood K., Anderson P., Anderson V. et al.* Twelve year outcome following bacterial meningitis: Further evidence for persisting effects. *Arch Dis Child* 2000; 83: 111–6.

*Kilpi T., Anttila M., Kallio M. J. et al.* Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet* 1991; 338: 406–9.

*Kilpi T., Anttila M., Kallio M. J. et al.* Length of prediagnostic history related to the course and sequelae of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 184–8.

*McInyre P. B., Berkey C. S., King S. M. et al.* Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997; 278: 925–31.

*Pomeroy S. L., Holmes S. J., Dodge P. R. et al.* Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 323: 1651–7.

*Quagliarello V., Sheld W. M.* Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 708–16.

*Radetsky M.* Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: An analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 694–8.

*Syrogianopoulos G. A., Nelson J. D., McCracken G. H.* Subdural collections of fluid in acute bacterial meningitis: A review of 136 cases. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 343–52.

*Talan D. A., Guterman J. J., Overturf G. D. et al.* Analysis of emergency department management of suspected bacterial meningitis. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 856–62.

### Вирусный менингоэнцефалит

*Gutierrez K. M., Prober C. G.* Encephalitis: Identifying the specific cause is key to effective management. *Postgrad Med* 1998; 103: 123–43.

- Rautonen J., Koskiniemi M., Vaehri A. Prognostic factors in childhood encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 441–6.
- Rorabaugh M. L., Berlin L. E., Heldrich F. et al. Aseptic meningitis in infants younger than 2 years of age: Acute illness and neurologic complications. *Pediatrics* 1993; 92: 206–11.
- Tyler K. L. West Nile virus encephalitis in America. *N Engl J Med* 2001; 344: 1858–9.
- Whitley R. J. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; 323: 242–50.
- Wilfert C. M., Lehrman S. N., Katz S. L. Enteroviruses and meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2: 333–41.

#### Эозинофильный менингит

- Chotmongkol V., Sawanyawisuth K., Thavornpitak Y. Corticosteroids treatment of eosinophilic meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 660–2.
- Hsu W., Chen J., Chien C. et al. Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 443–5.
- Weller P. F. Eosinophilic meningitis. *Am J Med* 1993; 95: 250–3.

## Глава 625

### Абсцесс мозга

Роберт Г. А. Хаслам  
(Robert H. A. Haslam)

Абсцесс мозга может развиваться у детей в любом возрасте, но чаще в 4–8 лет. К причинам абсцесса мозга относятся: эмболия сосудов мозга вследствие врожденного порока сердца со сбросом справа налево (особенно тетрада Фалло), менингит, хронический средний отит и мастоидит, синусит, инфекционные процессы в мягких тканях лица или головы, воспаление подкожной клетчатки глазницы, инфекционное поражение зубов, проникающие раны в области головы, иммунодефицитные состояния и инфицирование вентрикулоперитонеального шунта. Патогенез остается неясным в 10–15 % случаев. Абсцесс мозга с равной частотой возникает в обоих полушариях, в 80 % случаев — равномерно в лобной, теменной и височной долях; в затылочной доле, мозжечке и стволе мозга встречается примерно у 20 % больных. В большинстве случаев диагностируется одиночный абсцесс мозга, в 30 % случаев возможны множественные абсцессы и во-

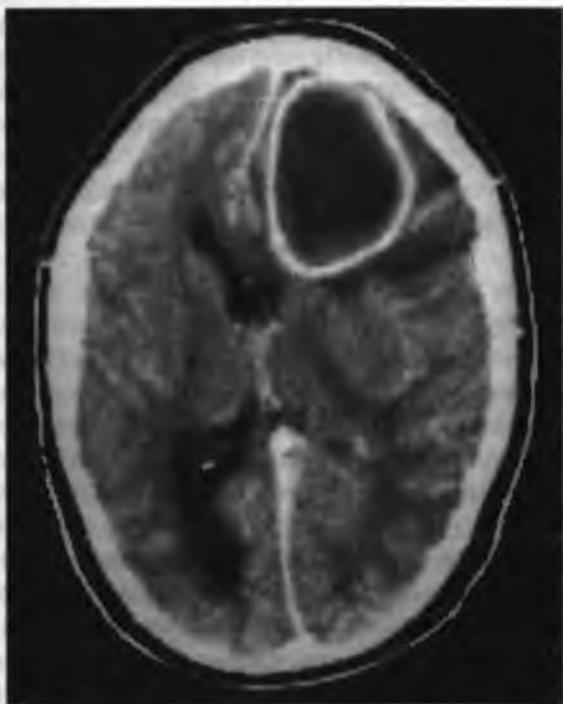
влечение более одной доли мозга. Абсцесс лобной доли часто возникает в результате контактного распространения инфекции на фоне синусита или воспаления клетчатки глазницы; абсцесс в височной доле или мозжечке часто ассоциируется с хроническим средним отитом и мастоидитом. Абсцессы в результате проникающих ранений, как правило, одиночные и вызваны стафилококковой инфекцией (*Staphylococcus aureus*), а причиной абсцессов, возникающих в результате септической эмболии, на фоне врожденного порока сердца или менингита, часто бывают другие возбудители.

**Этиология.** Возбудителями абсцесса мозга могут быть бактерии, включая стафилококки (*Staphylococcus aureus*), стрептококки (*viridans*, а также пневмококки, микроаэрофильные стрептококки), анаэробные микроорганизмы (грамположительные кокки, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Actinomyces*, *Clostridium*) и грамотрицательные аэробные палочки (кишечная палочка, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter diversus* и *Haemophilus*). Рост в культуре одного микроорганизма наблюдается в большинстве (70 %) случаев абсцессов, двух — в 20 %, трех или более — в 10 % случаев. Возбудителями абсцессов, ассоциирующихся с инфекционным поражением слизистых оболочек (синусит), часто служат анаэробные бактерии.

**Клинические проявления.** На ранних стадиях формирования абсцесса возникают неспецифические симптомы, включая субфебрильную лихорадку, головную боль и заторможенность. Значение этих симптомов, как правило, недооценивается, часто назначаются антибиотики внутрь, что приносит кратковременное облегчение. По мере прогрессирования воспалительного процесса появляются рвота, сильная головная боль, судороги, отек диска зрительного нерва на глазном дне, очаговые неврологические симптомы (гемипарез), возможно развитие комы. Абсцесс мозжечка проявляется нистагмом, гомолатеральной атаксией и дисметрией, рвотой и головной болью. При прорыве абсцесса в полость желудочков развивается шок с последующим летальным исходом.

**Диагностика.** Уровень лейкоцитов в периферической крови может быть в пределах нормы или повышен, результат посева крови положительный примерно в 10 % случаев. Результаты исследования СМЖ вариабельны: уровень лейкоцитов и белка может быть незначительно повышен или в пределах нормы. Уровень глюкозы может быть несколько

снижен; посев ликвора редко дает положительный результат. Бактериологический диагноз с большей вероятностью устанавливается при исследовании содержимого абсцесса после его аспирации. Поскольку исследование СМЖ редко позволяет получить ценную диагностическую информацию, а ЛП может послужить причиной вклинения миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, ее не следует проводить ребенку с подозрением на абсцесс мозга. На ЭЭГ фокальное замедление биоэлектрической активности в соответствии с зоной локализации абсцесса, радионуклидное сканирование мозга позволяет определить область накопления в результате нарушения гематоэнцефалического барьера в 80 % случаев. КТ и МРТ — наиболее надежные методы диагностики абсцесса (рис. 625.1). Признаки воспаления на КТ — паренхиматозное поражение низкой плотности, на МРТ в режиме Т2 — повышенная интенсивность сигнала в этой области. При КТ с контрастом выявляется полость



**Рис. 625.1.** Компьютерная томограмма с контрастированием. Крупный абсцесс в левой лобной доле, окруженный оболочкой, накапливающей контраст. Абсцесс смещает срединные структуры мозга вправо. До КТ у пациента отсутствовали неврологические нарушения, что обусловлено локализацией абсцесса в лобной доле — «немой» зоне мозга

абсцесса, окруженная кольцевидной капсулой; МРТ после введения гадолиния также позволяет идентифицировать капсулу абсцесса.

**Лечение.** На первом этапе необходимо быстрое проведение диагностических исследований и начало антибактериальной терапии. Выбор антибиотика базируется на предполагаемом патогенетическом механизме и наиболее вероятном возбудителе заболевания. Если причина заболевания неизвестна, как правило, назначается комбинация из двух антибиотиков, включая цефалоспориин III поколения и метронидазол. При указании в анамнезе на черепно-мозговую травму или нейрохирургическое вмешательство назначается комбинация нафциллина или ванкомицина в сочетании с цефалоспорином III поколения и метронидазолом. После получения результата посева и чувствительности к антибиотикам рекомендуется замена антибиотика. Абсцесс, возникающий в результате проникающего ранения, черепно-мозговой травмы или синусита, требует назначения комбинации нафциллина или ванкомицина с цефотаксимом или цефтриаксоном и метронидазолом. Рациональным альтернативным методом служит монотерапия препаратом меропенем, который высоко активен против грамотрицательных бактерий, анаэробов, стафилококков и стрептококков, включая практически все штаммы антибиотико-резистентных пневмококков. Напротив, инициальная терапия абсцесса, возникающего на фоне цианотического порока сердца, проводится пенициллином и метронидазолом. При абсцессе, развившемся на фоне инфицирования вентрикулоперитонеального шунта, в качестве первичной терапии может назначаться ванкомицин и цефтазидим. Если вероятной причиной абсцесса служит средний отит, синусит или мастоидит, в качестве первичной терапии назначается ванкомицин, так как в этих случаях высока вероятность пенициллинрезистентных штаммов *S. pneumoniae*, в комбинации с цефалоспорином III поколения и метронидазолом до получения результатов посева. Если причина формирования абсцесса — менингит, вызванный *Citobacter* (часто у новорожденных), назначаются цефалоспорины III поколения, как правило, в комбинации с аминогликозидами. Пациентам с иммунодефицитом требуются антибиотики широкого спектра действия и амфотерицин В.

Хирургическое лечение абсцесса мозга изменилось после широкого распространения КТ. На

ранней стадии воспаления или при множественных абсцессах можно ограничиться только консервативными мероприятиями (антибиотикотерапия). При инкапсулированном абсцессе, особенно если имеются признаки объемного образования мозга или повышения ВЧД, необходима комбинация антибиотикотерапии и аспирации абсцесса. Хирургическое удаление абсцесса требуется редко, так как оно связано с более тяжелыми осложнениями, чем аспирация содержимого абсцесса. Хирургическое лечение показано, если размер абсцесса превышает 2,5 см в диаметре, если в полости абсцесса есть газ, при многокамерном строении абсцесса, если поражение локализуется в задней черепной ямке, если возбудителем абсцесса является грибковая флора. Ассоциированный инфекционный процесс, такой как мастоидит, синусит или периорбитальный абсцесс, может требовать оперативного дренирования гнойного очага. Продолжительность антибиотикотерапии зависит от возбудителя инфекционного процесса, эффективности терапии, но обычно составляет 4–6 нед.

**Прогноз.** Летальность при абсцессе мозга значительно снизилась (приблизительно до 5–10 %) после широкого внедрения КТ и МРТ, быстрого назначения антибиотикотерапии и хирургического лечения. К факторам, сочетающимся с высокой вероятностью летального исхода на момент поступления больного в стационар, относятся множественные абсцессы, кома и невозможность КТ (отсутствие технических возможностей). Отдаленные неврологические последствия наблюдаются практически в 50 % случаев у выживших больных и включают гемипарез, судороги, гидроцефалию, поражение черепных нервов, поведенческие нарушения, снижение школьной успеваемости.

## ЛИТЕРАТУРА

- Brook I. Aerobic and anaerobic bacteriology of intracranial abscesses. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 210.
- Saez-Lloreus X. J., Umana N. A., Odio C. N. et al. Brain abscesses in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 449.
- Sjolin J., Lilja A., Erikson N. et al. Treatment of brain abscess with cefotaxime and metronidazole: Prospective study on 15 consecutive patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 857.
- Smith R. R. Neuroradiology of intracranial infection. *Pediatr Neurosurg* 1992; 18: 92.

## Глава 626

### Доброкачественная внутричерепная гипертензия

Роберт Г. А. Хаслам  
(Robert H. A. Haslam)

Доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга) — клинический синдром, по своим проявлениям напоминающий опухоль мозга и характеризующийся повышением ВЧД в сочетании с нормальным уровнем лейкоцитов и белка в СМЖ, а также нормальными размерами, формой и расположением желудочков мозга.

**Этиология.** Существует множество объяснений причины доброкачественной внутричерепной гипертензии, включая изменение абсорбции и продукции СМЖ, отек мозга, нарушение вазомоторного контроля и церебрального кровотока и венозную обструкцию. Причины заболевания многочисленны и включают *метаболические нарушения* (галактоземия, гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, гипофосфатазия, длительная кортикостероидная терапия или слишком быстрая отмена кортикостероидов, терапия гормоном роста, переизбыток или недостаточное питание ребенка, гипервитаминоз А, дефицит витамина А, болезнь Аддисона, ожирение, менархе, прием оральных контрацептивов и беременность), *инфекционные заболевания* (*roseola infantum*, хронический средний отит и мастоидит, синдром Гийена–Барре), *лекарственную интоксикацию* (налидиксовая кислота, тетрациклин, нитрофурантоин, изотретиноин), *гематологические нарушения* (полицитемия, гемолитическая и железодефицитная анемия, синдром Вискотта–Олдрича), *обструкцию путей оттока крови из полости черепа вследствие венозного тромбоза* (тромбоз латерального или заднего сагиттального синуса), черепно-мозговой травмы и обструкции верхней полой вены.

**Клинические проявления.** Наиболее распространенный симптом — головная боль. Хотя рвота также возникает, она редко бывает настолько постоянной и тяжелой, как рвота при опухолях задней черепной ямки. Пациенты часто предъявляют жалобы на диплопию вследствие пора-

жения отводящего нерва. В большинстве случаев сознание ясное, другие общемозговые симптомы отсутствуют. При обследовании ребенка грудного возраста, как правило, определяются выбухающий родничок и симптом «треснувшего горшка», или симптом Макьюина (Macewen) (перкуссия костей черепа вызывает звонкий резонирующий звук), вследствие расхождения костей черепа. Отек диска зрительного нерва в сочетании с увеличением слепого пятна — наиболее постоянный симптом у детей старше 1 года. Отек зрительного нерва у детей раннего возраста можно выявлять при УЗИ. При кампиметрии возможно обнаружение дефекта в нижней носовой части поля зрения. Очаговые неврологические симптомы не характерны для доброкачественной внутричерепной гипертензии и требуют исключения других заболеваний.

**Лечение.** Основная задача состоит в выявлении и лечении заболевания, лежащего в основе данного состояния. Доброкачественная внутричерепная гипертензия в большинстве случаев имеет тенденцию к самопроизвольному обратному развитию, однако атрофия зрительных нервов и слепота остаются наиболее серьезными осложнениями этого состояния. Необходимо решить вопрос о назначении антикоагулянтов при тромбозе венозного синуса. В большинстве случаев достаточно регулярного катанестического наблюдения и определения остроты зрения. Исследование ЗВП целесообразно, если острота зрения не может быть точно документирована. В других случаях ЛП (после КТ и МРТ) имеет как диагностическое, так и лечебное значение. Игла для ЛП оставляет небольшое отверстие в твердой мозговой оболочке, позволяющее СМЖ выходить из субарахноидального пространства, что приводит к снижению ВЧД. Несколько дополнительных ЛП с удалением достаточного количества СМЖ для снижения ВЧД на 50 % иногда приводит к обратному развитию патологического процесса. У некоторых пациентов эффективен ацетазолamid (диакарб, фонурит) в дозе 10–30 мг/кг/сут и кортикостероиды. В редких случаях возникает необходимость в люмбоперитонеальном шунтировании и субтемпоральной декомпрессии, если указанные выше терапевтические подходы неэффективны и наблюдается атрофия зрительных нервов. В некоторых центрах проводится фенестрация (наложение окончатого дефекта) оболочки зрительного нерва. В целом всем пациентам с повышением ВЧД, резистентным к терапии, необходимо повторное

нейрорадиологическое обследование, при котором могут выявляться медленно растущие опухоли или обструкция венозного синуса.

## ЛИТЕРАТУРА

- Baker R., Baumann R., Buncic J.* Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) in pediatric patients. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 5.
- Shuper A., Snir M., Barash D.* Ultrasonography of the optic nerves: Clinical application in children with pseudotumor cerebri. *J Pediatrics* 1997; 131: 734.
- Soler D., Cox T., Bullock P.* et al. Diagnosis and management of benign intracranial hypertension. *Arch Dis Child* 1998; 78: 89.

## Глава 627

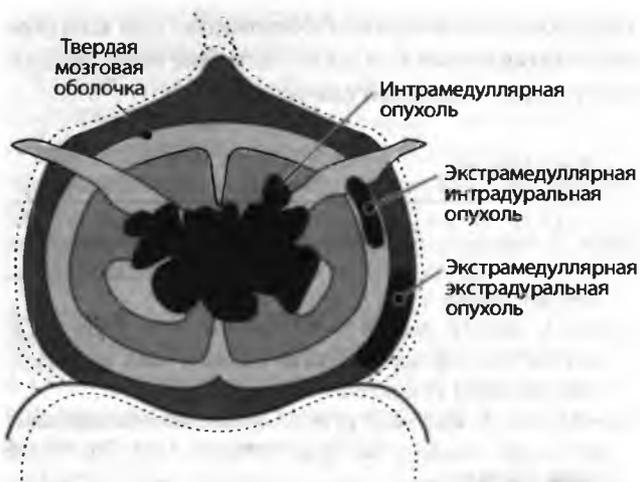
### Заболевания спинного мозга

Роберт Г. А. Хаслам  
(Robert H. A. Haslam)

#### 627.1. ОПУХОЛИ СПИННОГО МОЗГА

У детей опухоли спинного мозга занимают примерно 20 % опухолей осевой части ЦНС (спинной мозг и ствол головного мозга) и классифицируются в соответствии с анатомическим расположением (рис. 627.1). *Интрамедуллярные опухоли* растут из вещества спинного мозга, для них характерен медленный инфильтративный рост. Они обычно локализируются в шейном отделе позвоночника. Среди них наиболее часто встречается низко злокачественная астроцитома, на 2-м месте — эпендимома. *Экстремедуллярные интрадуральные опухоли*, как правило, доброкачественные и развиваются из ткани нервного гребня. К ним относятся нейрофиброма, ганглионеврома и менингиома. *Экстремедуллярные экстрадуральные опухоли* имеют метастатическое происхождение, особенно нейробластома, саркома и лимфома.

**Клинические проявления.** У большинства детей с опухолями спинного мозга бывает комбинация симптомов, включая нарушение походки, сколиоз и боль в спине, зависящую от локализации опухоли. Интрамедуллярные глиомы характеризуются



**Рис. 627.1.** Диаграмма локализации опухолей спинного мозга у детей

медленным ростом. Наиболее ранние симптомы — прогрессирующие локомоторные нарушения и нарушение функции тазовых органов. Глиальные опухоли в шейном отделе спинного мозга вызывают признаки периферического паралича в верхних конечностях и симптомы центрального паралича в нижних конечностях. Денервация межреберных мышц приводит к уменьшению объема движений грудной клетки и слабым кашлевым движениям. Болевая, температурная и тактильная чувствительность в нижних конечностях отсутствует. Иногда можно определить уровень поражения мозга, исследуя тактильную и болевую чувствительность или с помощью ССВП. При экстрамедуллярных опухолях первым симптомом часто бывает боль в спине. Боль приводит к нарушению сна, ребенок принимает позу треножника, так как не может лежать на спине из-за боли. Если опухоль связана с нервным корешком, развиваются сегментарные нарушения в виде боли, парестезий и мышечной слабости. Экстрамедуллярные экстрадуральные опухоли способны вызвать острую блокаду ликворных путей в связи с их быстрым ростом в пределах ограниченного (узкого) пространства. У этих детей развиваются вялая параплегия, задержка мочи и зияющий анус. Некоторые экстрамедуллярные опухоли приводят к развитию синдрома Броун-Секара, включающего мышечную слабость, спастичность и атаксию на стороне поражения, потерю болевой и температурной чувствительности на противоположной стороне. У отдельных паци-

ентов отмечается отек диска зрительных нервов, обычно в сочетании с выраженным повышением уровня белка в СМЖ, что, вероятно, приводит к изменению ее нормального тока.

**Диагностика.** Очень важно установить диагноз опухоли спинного мозга на ранней стадии, так как в этом случае облегчается хирургическое удаление опухоли и необратимое поражение спинного мозга может быть предотвращено. Примерно в 40 % случаев рутинная рентгенография выявляет патологические изменения, включая увеличение расстояния между дугами позвонков, разрушение или склероз тел позвонков либо их дуг или расширение межпозвонковых отверстий на снимках в косой проекции в случае нейрофибромы либо ганглионейрофибромы. МРТ — наиболее важный диагностический метод при опухолях спинного мозга. Интрамедуллярные опухоли вызывают образование веретенообразной выпуклости спинного мозга, часто в сочетании с полной блокадой ликворных



**Рис. 627.2.** МР-томограмма в режиме T1: опухоль спинного мозга (белая стрелка), веретеновидное расширение в шейном отделе спинного мозга, накапливающее контрастное вещество (после внутривенного введения гадолиния)

путей (рис. 627.2). Нейрофибромы часто образуют циркулярное углубление в спинном мозге. При экстремедулярных опухолях возникает блокада ликворных путей различной степени.

**Лечение.** При использовании современной хирургической техники многие опухоли можно полностью и безопасно удалить. Хирургическая резекция доброкачественных экстремедулярных опухолей ассоциируется с хорошим прогнозом. У детей с первичной нейробластомой, внезапным дебютом параплегии вследствие метастазов в экстремедулярное пространство своевременная лучевая терапия может устранить необходимость в ламинэктомии.

## 627.2. ТРАВМА СПИННОГО МОЗГА

См. также т. 1, п. 39.3, и т. 2, гл. 116.

Острое травматическое повреждение спинного мозга у детей может возникать в результате прямой травмы, вызванной чрезмерным сгибанием, переразгибанием или вертикальной компрессией. Однако перелом со смещением позвонков или эпидуральное кровоизлияние могут также приводить к нарушению целостности спинного мозга вследствие его сдавления. Как и при травме головного мозга, степень повреждения спинного мозга может быть различной и включает сотрясение, ушиб, разрыв и рассечение. Восстановление функции спинного мозга зависит от обширности поражения, а также от адекватного лечения как в остром периоде, так и в процессе долговременной восстановительной терапии. Основные причины травмы спинного мозга — травматичные роды в ягодичном предлежании, жестокое обращение с ребенком (включая травму вследствие сотрясения), автомобильная травма и травма ныряльщика, падение с лестницы (с высоты) на игровой площадке и врожденные дефекты, например пороки развития позвоночника при синдроме Дауна.

У пациентов с синдромом Дауна имеется тенденция к нестабильности в атлантоаксиальном сочленении в результате слабости поперечных связок. Атлантоаксиальная нестабильность определяется как расстояние более 4,5 мм между зубовидным отростком II шейного (осевого) позвонка и передней дугой атланта. Последствием атлантоаксиальной нестабильности может быть компрессия спинного мозга (миелопатия). Не существует единого мнен-

ия о целесообразности скринингового радиографического исследования у детей с синдромом Дауна для выявления предрасположенности к травмам спинного мозга. В настоящее время рекомендуется: 1) рентгенография шейного отдела позвоночника в боковой проекции в положении сгибания в возрасте 5–8, 10–12 и 18 лет у пациентов с синдромом Дауна, так как атлантоаксиальная нестабильность может формироваться в периоды активного роста; 2) детям с атлантоаксиальной нестабильностью не следует заниматься такими сопряженными с риском травм видами спорта, как ныряние, акробатика и футбол; 3) необходима рентгенография шейного отдела позвоночника перед оперативным вмешательством и терапевтическими программами, предполагающими активные движения или манипуляции в шейном отделе позвоночника; 4) родители и врачи должны знать симптомы компрессии спинного мозга: боль в шее, недержание мочи и кала, вынужденное наклонное положение головы, нарушение походки, атаксия, гиперрефлексия, слабость, спастичность и тетраплегия; 5) необходимо быстрое обследование (рентгенография шейного отдела позвоночника, КТ, МРТ) с последующим решением вопроса об оперативном лечении у пациентов с признаками миелопатии.

*Тяжелая травма спинного мозга* проявляется симптомами **спинального шока** — вялый паралич, арефлексия и потеря чувствительности. Симптомы спинального шока возникают в результате синаптической дисфункции каудальнее (ниже) области повреждения и могут сохраняться до 4 нед. В конечном итоге появляются рефлекторные сгибательные движения с последующей разгибательной рефлекторной активностью в сочетании с повышением сухожильных рефлексов, спастичностью и формированием автоматического мочевого пузыря. *Перелом со смещением* на уровне  $C_v-C_{v+1}$  — наиболее частая причина острой травмы спинного мозга, проявляется в виде вялого тетрапареза, нарушения функции сфинктеров и чувствительных расстройств, уровень которых соответствует верхнему краю грудины. Поперечное поражение спинного мозга в верхнешейном отделе ( $C_I-C_{II}$ ) вызывает остановку дыхания; в отсутствие ИВЛ наступает летальный исход. Переломы в нижнегрудной области ( $Th_{XII}-L_I$ ) могут вызвать **синдром конуса спинного мозга** (conus medullaris), который включает нарушение функции сфинктеров

мочевого пузыря и прямой кишки, вялый парез и чувствительные расстройства в нижних конечностях. Травма спинного мозга возможна и при отсутствии перелома позвоночника. **Центральное поражение спинного мозга** может возникать в результате ушиба и кровоизлияния, в типичных случаях верхние конечности поражаются в большей степени, чем нижние. Выявляются признаки периферического паралича в верхних конечностях и признаки центрального паралича в нижних конечностях, дисфункция мочевого пузыря и отсутствие чувствительности ниже зоны поражения. Возможно значительное восстановление функций, особенно в нижних конечностях.

При повреждении спинного мозга необходима стабилизация и иммобилизация позвоночника на месте травмы с помощью шины-воротника или мешков с песком. Следует поддерживать адекватную проходимость дыхательных путей, при необходимости — искусственное дыхание; лечение шока проводится адекватным возмещением объема жидкости. Важно немедленно (уже до транспортировки больного) начать внутривенное введение метилпреднизолона в высоких дозах (30 мг/кг — болюсное введение, в дальнейшем — 5,4 мг/кг/ч в течение 24 ч). Если введение кортикостероидов начинается в течение 3–8 ч после травмы, терапия должна продолжаться в течение 48 ч. После транспортировки больного необходима рентгенография позвоночника, в том числе в косой проекции. Примерно у 50 % детей с тяжелой травмой спинного мозга на рентгенограммах позвоночника не отмечается патологических изменений. Ламинэктомия с исследованием состояния спинного мозга — метод выбора у пациентов с прогрессирующими неврологическими нарушениями и изменениями на КТ или МРТ, позволяющими предположить эпидуральное кровоизлияние или кровоизлияние в вещество спинного мозга (интраспинальное). Дополнительные методы лечения включают коррекцию дисфункции мочевого пузыря и желудочно-кишечных расстройств, адекватное питание, уход за кожей и мультидисциплинарную программу реабилитации. Прогноз при травме спинного мозга непосредственно зависит от обширности поражения. Восстановление может продолжаться в течение длительного периода — от нескольких месяцев до нескольких лет. Прогноз при центральном поражении спинного мозга лучше, чем при травмах, вызывающих поперечное поражение.

### 627.3. СИНДРОМ ФИКСИРОВАННОГО СПИННОГО МОЗГА

В процессе внутриутробного развития длина спинного мозга соответствует длине позвоночника, однако вследствие разной скорости роста спинного мозга и позвоночника конус спинного мозга у ребенка занимает положение на уровне  $L_1$ . При нормальной регрессии дистальных отделов эмбрионального спинного мозга образуется тонкая, нитеподобная терминальная нить (*filum terminale*), которая соединяется с копчиком.

Синдром фиксированного спинного мозга развивается в результате сохранения веревкообразного утолщения терминальной нити и фиксации конуса спинного мозга на уровне или ниже  $L_{1-2}$ . Неврологические проявления могут развиваться в результате патологического напряжения спинного мозга, вызывающего нарушение кровоснабжения, особенно при сгибательных и разгибательных движениях. Диастематомиелия может сочетаться с синдромом фиксированного спинного мозга. При осмотре спины примерно в 70 % случаев видны кожные поражения по срединной линии, включая липому, кожную гемангиому, пучки волос, гиперпигментацию или кожные впадины. Клинические проявления варьируют у разных пациентов; симптомы заболевания возможны уже при рождении, но могут отсутствовать до взросления.

У детей раннего возраста может наблюдаться асимметричный рост стоп или нижних конечностей в сочетании с деформацией стоп по типу косолапости и атрофией мышц вследствие длительной денервации. У детей наиболее часто встречаются такие симптомы, как нарушение функции мочевого пузыря с парадоксальной ишурией, прогрессирующий сколиоз и диффузная боль в нижних конечностях. На рентгенограмме пояснично-крестцового отдела позвоночника в большинстве случаев *spina bifida* (обычно незаращение дуги позвонка). МРТ позволяет точно определить уровень расположения конуса спинного мозга и терминальной нити.

Хирургическое рассечение утолщенной терминальной нити останавливает прогрессирование неврологических нарушений и предотвращает дисфункцию, если симптомы отсутствуют.

## 627.4. ДИАСТЕМАТОМИЕЛИЯ

Термин «диастематомиелия» означает разделение спинного мозга на две половины с помощью фиброзно-хрящевой или костной перегородки, начинающейся от задней части тел позвонков и распространяющейся в заднем направлении. Этот порок развития возникает в результате нарушения сращения нервной трубки с сохранением мезодермальной ткани из примитивного нервно-кишечного канала, играющей роль перегородки. Дефект локализуется на уровне поясничных позвонков (L<sub>I</sub>–L<sub>III</sub>) примерно в 50 % случаев и, как правило, ассоциируется с аномалией тел позвонков, включая дефекты сращения, *hemivertebra* (сохранение половины позвонка), гипоплазию позвонков, кифосколиоз, *spina bifida* и миеломенингоцеле. Наличие кожных аномалий по срединной линии, таких как кожные гемангиомы, позволяет предположить порок развития нервной трубки. Неврологические нарушения, вероятно, возникают в результате сгибательных и разгибательных движений, которые вызывают тракцию и дополнительное травматическое повреждение спинного мозга перегородкой. Клинические проявления диастематомиелии варьируют, у некоторых пациентов симптомы заболевания могут отсутствовать. Наиболее часто у ребенка дошкольного возраста отмечается односторонняя деформация стопы, включая косолапость, эквиноварусную деформацию, формирование «когтистой лапы», атрофия икроножной мышцы, а также потеря болевой и температурной чувствительности. Возможно более прогрессирующее течение с билатеральной слабостью и атрофией мышц нижних конечностей, отсутствием сухожильных рефлексов, недержанием мочи и болью в нижней части спины. При рентгенографии позвоночника перегородка может не выявляться вследствие слабой кальцинации, поэтому методом выбора служит КТ или МРТ. Методом лечения пациентов с клиническими симптомами заболевания служат удаление костной части перегородки и лизис прилегающих сращений.

## 627.5. СИРИНГОМИЕЛИЯ

*Сирингомиелия* — это кистозная полость в пределах спинного мозга, которая может сообщаться с ликворными путями или оставаться изолированной от

путей циркуляции СМЖ (несообщающаяся сирингомиелия). Термин «*сирингобульбия*» применяется, если кистозная полость распространяется в продолговатый мозг. Хотя патогенез сообщающейся сирингомиелии неизвестен, наиболее распространенная гипотеза предполагает сужение центрального канала спинного мозга на уровне большого затылочного отверстия во время эмбрионального развития. СМЖ может проходить в каудальном направлении через суженный канал, особенно в периоды повышения ВЧД (например, при кашле, чиханье) и вызывать расширение центрального канала. Сужение центрального канала предотвращает распространение СМЖ в направлении шейного отдела спинного мозга. Сообщающаяся сирингомиелия часто ассоциируется с аномалией Киари типа I, несообщающаяся сирингомиелия — с опухолями спинного мозга, нарушением кровообращения, травмой и арахноидитом. В результате медленной эволюции сирингомиелия редко вызывает патологические симптомы в детском возрасте.

Разрушение передней белой спайки на уровне шейного отдела спинного мозга вызывает поражение латерального спиноталамического пути, что приводит к асимметричному выпадению болевой и температурной чувствительности в верхних конечностях с сохранением тактильной чувствительности (диссоциативное расстройство чувствительности). При прогрессирующем увеличении сирингомиелическая полость заходит в передние рога, вызывает поражение мотонейронов передних рогов спинного мозга и волокон пирамидного пути, что приводит к развитию атрофии мышц кистей, отсутствию сухожильных рефлексов на верхних конечностях и появлению признаков поражения центральных мотонейронов (центрального паралича) в нижних конечностях. Быстро прогрессирующий сколиоз может быть первым проявлением сирингомиелии. Трофические язвы в сочетании с вазомоторными расстройствами на кистях рук и верхних конечностях указывают на потерю болевой чувствительности. КТ с внутривенным введением нутризамида выявляет увеличение спинного мозга в области локализации сирингомиелической полости; отсроченные снимки демонстрируют накопление в полости контрастного вещества. Методом выбора для диагностики сирингомиелии служит МРТ (рис. 627.3). Лечение хирургическое и зависит от локализации и причины сирингомиелии.



**Рис. 627.3.** МР-томограмма в режиме T1 верхнего отдела спинного мозга: обширная сирингомиелическая полость (белая стрелка)

Если сирингомиелия ассоциируется с аномалией Киари типа I или II, рекомендуется декомпрессия большого затылочного отверстия и верхнего отдела позвоночника. К дополнительным хирургическим манипуляциям относится введение тканевой пробки в открытый конец центрального канала, дренирование кистозной полости в субарахноидальное пространство и чрескожная аспирация сирингомиелической полости, которая может привести к выраженному уменьшению неврологических нарушений на длительное время.

## 627.6. ПОПЕРЕЧНЫЙ МИЕЛИТ

Поперечный миелит характеризуется острым дебютом прогрессирующей мышечной слабости и чувствительных нарушений в нижних конечностях. В анамнезе в большинстве случаев имеется указание на перенесенную вирусную инфекцию с лихорадкой и нарушением общего состояния за

некоторое время до дебюта болезни. Предполагается роль нескольких вирусов, включая вирус Эпштейна–Барр, вирусы герпеса, гриппа, краснухи, паротита и ветряной оспы. Дополнительные инфекционные агенты, которые могут спровоцировать развитие поперечного миелита, включают возбудителя болезни Лайма и *Mycoplasma pneumoniae*. Предлагаются по крайней мере три гипотезы для объяснения причины поперечного миелита: клеточно-опосредованный аутоиммунный ответ, прямое поражение вирусами вещества спинного мозга и аутоиммунный васкулит. Патоморфологическое исследование вещества спинного мозга выявляет выраженное размягчение и скопления лимфоцитов вокруг кровеносных сосудов, что подтверждает предположение об иммунной основе заболевания.

На ранних стадиях заболевания выражены боль в нижней части спины или в животе и парестезии в нижних конечностях. Выявляется слабость и гипотония мышц нижних конечностей, возможно определение уровня чувствительных расстройств, обычно в среднегрудной области. Болевая, температурная и тактильная чувствительность нарушена, однако суставно-мышечная и вибрационная чувствительность может быть сохранена. Нарушение функции тазовых органов встречается часто, в этом случае необходима катетеризация мочевого пузыря. В большинстве случаев на ранней стадии выявляется лихорадка и ригидность затылочных мышц. Неврологический дефицит нарастает в течение 2–3 дней и затем принимает характер плато, низкий тонус постепенно сменяется спастичностью в сочетании с симптомами центрального паралича в нижних конечностях. В СМЖ умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и нормальный или слегка повышенный уровень белка. При подозрении на поперечный миелит всегда показана МРТ для исключения компрессионного поражения, вызывающего нарушение функции спинного мозга. На КТ или МРТ умеренно выраженное веретенообразное расширение спинного мозга в области поражения. Спонтанное восстановление наступает через несколько недель или месяцев и является полным примерно в 60 % случаев. Резидуальный дефицит состоит в дисфункции мочевого пузыря и прямой кишки и слабости в нижних конечностях. Лечение включает контроль состояния мочевого пузыря и физиотерапию. Не существует доказательств, что применение кортикостероидов изменяет течение и прогноз поперечного миелита. Дифференциальный

диагноз включает менингит, инфекционную полиневропатию (синдром Гийена–Барре), полиомиелит, оптический нейромиеелит (болезнь Девика), опухоли спинного мозга, эпидуральный абсцесс и сосудистые мальформации спинного мозга.

### 627.7. АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ

Артериовенозная мальформация спинного мозга представляет собой скопление извитых расширенных вен, обычно на дорсальной поверхности грудного отдела спинного мозга. Мальформации могут вызывать неврологические нарушения за счет сдавления спинного мозга или феномена «обкрадывания», при котором кровь шунтируется через аномальные вены, минуя спинной мозг, что вызывает транзиторные и, в некоторых случаях, прогрессирующие неврологические нарушения. Иногда остро развиваются парапарез и чувствительные нарушения вследствие кровоизлияния из аномальных сосудов в субарахноидальное пространство. Но чаще дебют постепенный — с расстройства походки, боли в нижней части спины и нарушения функции мочевого пузыря и прямой кишки. Сухожильные рефлексы на нижних конечностях отсутствуют или снижены, выявляется положительный рефлекс Бабинского. Примерно в  $1/3$  случаев над областью мальформации на коже выявляется ангиома по срединной линии, при аускультации позвоночника может выслушиваться сосудистый шум. На рентгенограмме позвоночника возможны эрозии дуг позвонков. Для исследования кровотока и определения распространенности мальформации требуется контрастная и селективная спинальная

ангиография. Удаляют мальформацию с помощью микрохирургической техники или облитерации ее сосудов посредством эмболизации.

### ЛИТЕРАТУРА

- Bracken M. B., Shepard M. J., Holford T. R. et al.* Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. *JAMA* 1997; 277: 1597.
- Cahan L. D., Bentson J. R.* Considerations in the diagnosis and treatment of syringomyelia and Chiari malformation. *J Neurosurg* 1982; 57: 24.
- Committee on Sports Medicine and Fitness 1994–1995, American Academy of Pediatrics: Atlantoaxial instability in Down syndrome: Subject review. *Pediatrics* 1995; 96: 151.
- Cremers M. J., Bol E., de Roos F. et al.* Risk of sports activities in children with Down's syndrome and atlantoaxial instability. *Lancet* 1993; 342: 511.
- Dijunno J. F., Formal C. S.* Chronic spinal cord injury. *N Engl J Med* 1994; 330: 550.
- Haft H., Ransohoff J., Carter S.* Spinal cord tumors in children. *Pediatrics* 1959; 23: 1152.
- Hendrick E. B., Hoffman H. J., Humphreys R. P.* The tethered spinal cord. *Clin Neurosurg* 1982; 30: 457.
- Hilal S., Marton D., Pollack E.* Diastematomyelia in children. *Radiology* 1974; 112: 609.
- McAtee-Smith J., Hebert A. A., Rapini R. et al.* Skin lesions of the spinal axis and spinal dysraphism. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 740.
- Pueschel S. M., Findley T. W., Furia J. et al.* Atlantoaxial instability in Down syndrome: Roentgenographic, neurologic and somatosensory evoked potential studies. *J Pediatr* 1987; 110: 515.
- Riche M. C., Modenesi-Freitas J., Djindjian M. et al.* Arteriovenous malformations (AVM) of the spinal cord in children: Review of 38 cases. *Neuroradiology* 1982; 22: 171.

*Харвей Б. Сарнат (Harvey B. Sarnat)*

**Т**ермин «нервно-мышечное заболевание» предполагает патологию двигательных единиц и исключает влияние головного мозга на функцию мышц (например, спастичность). Двигательная единица включает четыре компонента: 1) мотонейрон в стволе мозга или в передних рогах спинного мозга, 2) аксон мотонейрона, который вместе с другими аксонами образует периферический нерв, 3) нервно-мышечный синапс, 4) все мышечные волокна, иннервируемые одним мотонейроном. Размеры двигательных единиц варьируют для разных мышц и зависят от функции, выполняемой мышцей. В крупных мышцах, таких как ягодичная или четырехглавая мышца бедра, один мотонейрон иннервирует сотни мышечных волокон; в мелких мышцах с тонкой организацией, таких как стремянная или наружные мышцы глаза, может преобладать соотношение 1:1. На двигательную единицу оказывает влияние надсегментарный аппарат, она находится под контролем центрального мотонейрона, который изменяет свойства мышечного тонуса, точность движения, ингибирование функции мышц-антагонистов во время движения и последовательность мышечных сокращений, направленных на выполнение плавных, координированных движений. Надсегментарные импульсы также усиливают или тормозят моносинаптические рефлексы растяжения; пирамидный путь оказывает ингибирующее влияние на эти рефлексы.

Заболевания двигательных единиц часто встречаются в детском возрасте. Нервно-мышечные за-

болевания могут быть генетически детерминированными или не определяются наследственными механизмами, могут быть врожденными или приобретенными, острыми или хроническими, прогрессирующими или стационарными. Поскольку для многих заболеваний разработана специфическая терапия, кроме того, нервно-мышечные заболевания могут носить наследственный характер и значительно отличаются по своему прогнозу, большое значение имеет точная диагностика. В связи с тем, что различные болезни могут иметь сходные клинические проявления, при большинстве нервно-мышечных заболеваний необходимо подтвердить диагноз методами лабораторной диагностики.

В результате генетического анализа групп сцепления, а также изоляции и клонирования некоторых специфических генов идентифицировано большое количество хромосомных локусов при специфических нервно-мышечных заболеваниях. В некоторых случаях, таких как мышечная дистрофия Дюшенна, генетический дефект представлен делецией нуклеотидных последовательностей и ассоциирован с продукцией патологического белка — дистрофина. В других случаях, например при миотонической мышечной дистрофии, генетический дефект представлен экспансией или увеличением числа нуклеотидных повторов, а не делецией в кодоне (ряд из трех последовательных нуклеотидных повторов, который кодирует одну аминокислоту) с образованием многочисленных копий определенного кодона, что в данном случае также

ассоциируется с аномалией мРНК. Некоторые заболевания передаются по аутосомно-доминантно-му или аутосомно-рецессивному типу в разных поколениях. Эти различные менделевские генотипы могут возникать в результате различных генных мутаций на разных хромосомах (например, немалиновая миопатия) или могут быть обусловлены незначительными различиями поражения одного гена в области одного хромосомного локуса (например, врожденная миотония); несмотря на это, эти заболевания имеют много сходных клинических проявлений и общих гистологических признаков при биопсии мышц. Для нескольких митохондриальных миопатий с различными клиническими проявлениями идентифицированы специфические делеции мтДНК и точечные мутации тРНК. Тип наследования, хромосомные и митохондриальные локусы наиболее часто встречающихся нервно-мышечных заболеваний с дебютом в младенческом и детском возрасте суммированы в табл. 629.1.

## Глава 628

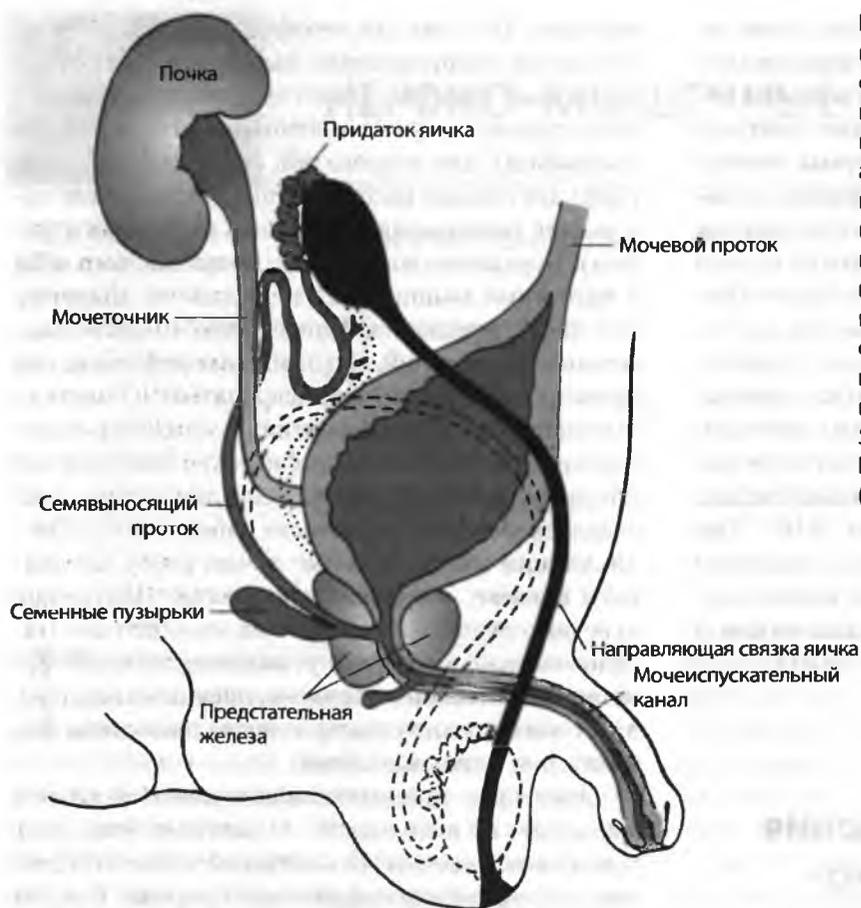
### Методы обследования пациентов с нервно-мышечными заболеваниями

**Клинические проявления.** Исследование нервно-мышечной системы включает оценку трофики мышц, мышечного тонуса и силы. Не следует путать понятия «тонус мышц» и «мышечная сила»: пассивный тонус представляет собой объем движения в суставе, активный тонус — это физиологическая сопротивляемость по отношению к совершаемому движению. Запрокидывание головы у ребенка грудного возраста, когда его осторожно тянут за руки вверх и переводят из положения лежа на спине в положение сидя — признак мышечной слабости, а не низкого мышечного тонуса. Гипотония может сочетаться с нормальной мышечной силой или с мышечной слабостью; мышцы, увеличенные в объеме, могут быть слабыми или сильными; истонченные атрофированные мышцы могут сочетаться как с мышечной слабостью, так и с неожиданно нормальной мышечной силой. Распределение этих компонентов имеет важное диагностическое

значение. В целом для атрофий характерно проксимальное распределение мышечной слабости и мышечных атрофий (заметным исключением из этого правила служит миотоническая мышечная дистрофия); для невропатий, как правило, характерно дистальное распределение (исключение составляет ювенильная спинальная мышечная атрофия). Поражение мышц лица, языка, мягкого неба и наружных мышц глаз имеет важное значение для дифференциальной диагностики нервно-мышечных заболеваний. Сухожильные рефлексы, как правило, отсутствуют при невропатиях и болезнях мотонейронов, а при миопатиях — снижены, но сохранены. Некоторые специфические клинические признаки имеют важное значение для диагностики отдельных нервно-мышечных заболеваний. Фасцикуляции мышц, которые лучше всего выявляются в языке, — признак денервации. Нарушение чувствительности указывает на невропатию. Патологическая мышечная утомляемость характерна для заболеваний нервно-мышечных синапсов. Миотония служит специфическим признаком для некоторых видов миопатий.

Некоторые признаки не позволяют отличить миопатию от невропатии. Мышечная боль, или миалгия, ассоциируется с острыми заболеваниями миопатической или неврогенной природы. Как для острого миозита, так и для острой полиневропатии (синдром Гийена–Барре) характерна миалгия, а для мышечных дистрофий и спинальных мышечных атрофий — нет. Миалгия также возникает при некоторых метаболических заболеваниях мышц и ишемической миопатии. Контрактура мышц, выявляемая при рождении или развивающаяся позже, в процессе заболевания, возникает как при миопатических, так и при неврогенных заболеваниях.

У мальчиков-младенцев, у которых отмечалась мышечная слабость в позднем фетальном и неонатальных периодах, часто наблюдается крипторхизм (неопущение яичек в мошонку). С передней брюшной стенки яички активно опускаются в мошонку с помощью пары канатиков, состоящих из гладких и поперечнополосатых мышц, названных направляющей связкой яичка (*gubernaculum testis*) (рис. 628.1). Слабость направляющей связки яичка выявляется при многих наследственных нервно-мышечных заболеваниях, включая спинальную мышечную атрофию, миотоническую мышечную дистрофию и многие виды врожденных миопатий.



**Рис. 628.1.** Неопущение яичек часто встречается у новорожденных мальчиков с нервно-мышечными заболеваниями уже при рождении, независимо от его причины. Направляющая связка яичка (gubernaculum) представляет собой цилиндр из поперечнополосатых мышц, окружающих внутренний стержень, состоящий из гладкой мышцы. Эта связка активно тянет яички в мошонку на поздних этапах внутриутробного развития. Слабость направляющей связки яичка при генерализованной миопатии плода препятствует опусканию яичек в мошонку или замедляет его (Sarnat H. B., Sarnat M. S. Disorders of muscle in newborn. In: Pediatric Update, 4<sup>th</sup> ed. / A. J. Moss, L. Stern (eds.). — New York: Elsevier-North Holland, 1983; печатается с разрешения)

Грудная клетка ребенка грудного возраста с наследственным нервно-мышечным заболеванием часто принимает воронкообразную форму, ребра тонкие и рентгенопрозрачные, что обусловлено слабостью межреберных мышц в процессе внутриутробного развития плода. Этот феномен характерен для младенческой спинальной мышечной атрофии, но также встречается при миотубулярной миопатии, неонатальной миотонической дистрофии и других заболеваниях. В связи с маленькой мышечной массой масса тела ребенка при рождении может быть низкой и не соответствовать гестационному возрасту.

Генерализованная гипотония и задержка двигательного развития — наиболее распространенные первые признаки нервно-мышечного заболевания у детей грудного и младшего возраста. Эти симптомы могут служить проявлением различных заболеваний нервной системы, эндокринных и системных метаболических патологий, синдрома Дауна или служить неспецифическими признаками со стороны нервно-мышечной системы при наруше-

нии питания (при недостаточном питании) или хронических системных заболеваниях. У пациентов с синдромом нервно-мышечного заболевания, выявляемым при рождении, в анамнезе часто имеется указание на слабое шевеление плода или задержку его внутриутробного развития.

#### Лабораторные исследования

**Исследование ферментов в крови.** Разработаны методы определения в крови ряда лизосомных ферментов при поражении или дегенерации мышечных волокон. Среди этих ферментов наибольшее диагностическое значение имеет *креатинкиназа*. Этот фермент обнаружен только в трех органах, в соответствии с локализацией выделяют три типа креатинкиназы: ММ — в скелетных мышцах, МВ — в мышце сердца и ВВ — в головном мозге. Определение креатинкиназы в плазме крови, без сомнения, не может быть единственным скрининговым тестом в диагностике всех нервно-мышечных заболеваний, так как многие из них не сопровождаются повышением активности ферментов в плазме крови. Повышенная активность креатинкиназы

характерна для некоторых заболеваний, в частности мышечной дистрофии Дюшенна.

#### **Молекулярно-генетическое исследование.**

В настоящее время разработаны методы исследования многих ДНК-маркеров наследственных миопатий и невропатий в крови. Если клинические проявления позволяют заподозрить какое-то нервно-мышечное заболевание, эти исследования помогают подтвердить диагноз и не подвергать ребенка таким инвазивным процедурам, как мышечная биопсия. Определение других молекулярных маркеров возможно только при биопсии мышц. Генетический анализ крови как одного пациента, так и в серии — дорогостоящая процедура, которая обычно не предусмотрена программой медицинского страхования.

**Исследование скорости проведения возбуждения по нервам.** Скорость проведения возбуждения по двигательным и чувствительным нервам можно исследовать электрофизиологическим методом с помощью поверхностных электродов. Для различных типов невропатий характерно снижение скорости проведения возбуждения по нервам. Этот метод позволяет определить зоны травматического повреждения нерва. Скорость проведения возбуждения при рождении примерно в 2 раза меньше, чем к 2 годам жизни. Нормальная скорость проведения возбуждения в различном возрасте в период младенчества, в том числе у недоношенных новорожденных, указана в специальных таблицах. Поскольку это исследование регистрирует только наибольшую скорость проведения возбуждения по волокнам нерва, снижение скорости указывает на поражение не менее 80 % волокон нерва.

**Электромиография.** Для регистрации ЭМГ требуются введение специальных игл в мышцу и запись электрических потенциалов на различных стадиях сокращения мышцы. Этот метод менее распространен в педиатрической практике, чем при исследовании взрослых пациентов, отчасти в связи с техническими затруднениями, возникающими при записи этих потенциалов у детей раннего возраста, и частично в связи с необходимостью сотрудничества со стороны пациента в процессе исследования для получения наиболее точного результата (необходимо полное расслабление и максимально полное сокращение определенных мышц). Большинство детей слишком напуганы, чтобы выполнять команды врача во время исследования. Характерный паттерн ЭМГ позволяет отличить де-

нервацию от миопатического процесса. С помощью этого метода обычно невозможно точно определить тип миопатии, однако позволяет диагностировать некоторые специфические миопатические состояния, такие как миотония. После проведения ЭМГ возможно транзиторное повышение активности креатинкиназы в крови.

ЭМГ в сочетании с повторной электрической стимуляцией двигательных нервов вызывает тетаническое сокращение мышцы, что применяется для демонстрации декрементной реакции при миастении. Для этих исследований используются также мелкие мышцы, например отводящая мышца мизинца или мышца в области гипотенара.

**Мышечная биопсия.** Биопсия мышц — наиболее важный и специфичный метод исследования для диагностики большинства нервно-мышечных заболеваний, применяется в том случае, если точный диагноз наследственного заболевания не установлен на основании молекулярно-генетического исследования крови. Биопсия мышц не только позволяет отличить неврогенный и миопатический процесс, но и определяет тип миопатии и дефицит специфического фермента. Для биопсии наиболее часто используют латеральное брюшко четырехглавой мышцы бедра. В большей части случаев следует избегать биопсии дельтовидной мышцы, так как в норме 60–80 % волокон этой мышцы составляют волокна I типа, в связи с чем паттерн распределения типа волокон в мышцах установить трудно. Мышечная биопсия — простая процедура, выполняемая в амбулаторных условиях. Она выполняется под местной анестезией без блокады бедренного нерва или в сочетании с ней. Игольчатая биопсия не рекомендуется, так как в этом случае на коже проводится разрез как при открытой биопсии, необходим многократный забор мышечной ткани для получения более точного результата и в целом результаты исследования менее точные, чем при открытой биопсии.

Гистохимическое исследование замороженных срезов мышц необходимо во всех случаях биопсии мышц в детской практике, так как многие виды врожденных и метаболических миопатий не могут быть диагностированы при исследовании парафиновых срезов с помощью традиционных методов окрашивания. В некоторых случаях важную роль играет иммуногистохимический анализ, например для выявления дистрофина при подозрении на мышечную дистрофию Дюшенна или мерозина — при

врожденной мышечной дистрофии. Необходимо подготовить часть биопсийного материала для электронной микроскопии. В отдельных случаях исследование ультраструктуры мышц имеет дополнительное диагностическое значение. Интерпретация данных мышечной биопсии сложна и должна осуществляться опытным патологом. Следует сохранить часть замороженной мышечной ткани, учитывая, что может возникнуть необходимость биохимического анализа (например, для подтверждения митохондриальных нарушений, определения карнитинпальмитилтрансферазы и кислой мальтазы).

**Биопсия нерва.** Наиболее часто для биопсии берут ткань икроножного нерва; это чисто сенсорный нерв, который иннервирует небольшую область кожи на латеральной поверхности стопы. Для биопсии возможен участок целого нерва или отдельных его волокон. Если участок нерва берут для биопсии позади латеральной лодыжки, регенерация нерва наблюдается более чем в 90 % случаев, стойкие сенсорные нарушения отсутствуют. Икроножный нерв часто поражается при многих видах невропатий, которые клинически проявляются преимущественно как моторные.

В большинстве случаев проводится электронная микроскопия материалов, полученных при биопсии нерва, так как многие морфологические изменения не могут быть выявлены при световой микроскопии. Иногда волокна исследуют после их стимуляции, что помогает выявлению сегментарной демиелинизации, аксональных утолщений и других специфических аномалий, однако эта процедура занимает много времени и не проводится в рутинном порядке. Возможно применение специальных методов окрашивания замороженных или парафиновых срезов биоптатов мышц для демонстрации миелина, аксоплазмы и продуктов метаболизма.

**Электрокардиография.** Исследование функции сердца имеет важное значение при подозрении на миопатию, так как сердце нередко поражается при мышечных дистрофиях, а также при воспалительных и метаболических миопатиях. ЭКГ часто позволяет выявить ранние признаки кардиомиопатии или нарушения сердечной проводимости, которые не проявляются клинически. В некоторых случаях показано более полное обследование функции сердца, включая ЭхоКГ и консультацию детского кардиолога. При мышечных дистрофиях и других

хронических заболеваниях двигательных единиц показано проведение серии функциональных тестов, позволяющих оценить функцию легких.

## Глава 629

### Заболевания, связанные с нарушением развития мышц

Гетерогенная группа наследственных нервно-мышечных заболеваний иногда обозначается термином «врожденные миопатии», однако предположение о первичном миопатическом патогенезе при некоторых из этих состояний не обосновано. Большинство врожденных миопатий — прогрессирующие состояния, тем не менее у некоторых пациентов наблюдается медленное ухудшение клинических проявлений в сочетании с дополнительными изменениями при биопсии мышц. Многие заболевания из группы врожденных миопатий носят наследственный характер, другие возникают спорадически. Хотя предположить врожденную миопатию можно по клинической картине, включая фенотипические признаки у пациента, точный диагноз устанавливается на основании гистохимических изменений при биопсии мышц. В отношении заболеваний, при которых идентифицирован аномальный ген, диагноз может быть установлен при специфическом молекулярном исследовании лимфоцитов. Морфологические и гистохимические аномалии при врожденных миопатиях значительно отличаются от изменений, выявляемых при мышечных дистрофиях, спинальных мышечных атрофиях и невропатиях. Многие из нарушений при врожденных миопатиях напоминают нормальные процессы, происходящие при эмбриональном развитии мышц, что позволяет предположить возможные дефекты генетической регуляции развития мышц.

**Миогенные регуляторные гены и генные локусы при наследственных заболеваниях мышц (табл. 629.1).** Семейство из четырех миогенных регуляторных генов, кодирует протеины bHLH, ассоциирующиеся с общими нуклеотидными последовательностями ДНК. Эти протоонкогены направляют дифференциацию любых недифференциро-

Таблица 629.1

Характер наследования и локализация хромосомных и митохондриальных мутаций, лежащих в основе нервно-мышечных заболеваний с дебютом в детском возрасте

Заболевание	Тип наследования	Локус
Мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера	XP	Xp21.2
Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса	XP	Xq28
Миотоническая мышечная дистрофия (Стейнерта)	AD	19q13
Миопатия плече-лопаточно-лицевая	AD	4q35
Конечностно-поясная мышечная дистрофия	AD	5q
Конечностно-поясная мышечная дистрофия	AR	15q
Врожденная мышечная дистрофия с дефицитом мерозина	AR	6q2
Врожденная мышечная дистрофия (Фукуямы)	AR	8q31-33
Миотубулярная миопатия	XP	Xq28
Миотубулярная миопатия	AR	Не выявлен
Немалиновая миопатия	AD	1q21-q23
Немалиновая миопатия	AR	2q21.2-q22
Врожденная миопатия с диспропорцией типов мышечных волоков	AR	Не выявлен
Болезнь центрального стержня	AD	19q13.1
Врожденная миотония (Томсена)	AD	7q32
Врожденная миотония (Беккера)	AR	7q35
Врожденная парамитония	AD	17q13.1-13.3
Гиперкалиемический периодический паралич	AD	17q13.1-13.3
Гипокалиемический периодический паралич	AD	1q31-q32
Гликогеноз II (болезнь Помпе; дефицит кислой мальтазы)	AD	17q23
Гликогеноз V (болезнь Мак-Ардила; дефицит миофосфорилазы)	AR	11q13
Гликогеноз VII (Таруи; дефицит фосфофруктокиназы)	AR	1cenq32
Гликогеноз IX (дефицит фосфоглицераткиназы)	XP	Xq13
Гликогеноз X (дефицит фосфоглицератмутаза)	AR	7p12-p13
Гликогеноз XI (дефицит лактатдегидрогеназы)	AR	11p15.4
Дефицит мышечного карнитина	AR	Не выявлен
Дефицит мышечной карнитинпальмитилтрансферазы II	AR	1p32
Спинальная мышечная атрофия (Верднига-Гоффманна, Кугельберга-Веландер)	AR	5q11-q13
Семейная вегетативная дисфункция (Райли-Дея)	AR	9q31-33
Наследственная мотосенсорная невропатия (Шарко-Мари-Тута, Дежерина-Сотта)	AD	17p11.2
Наследственная мотосенсорная невропатия (аксональный тип)	AD	1p35-p36
Наследственная мотосенсорная невропатия (Шарко-Мари-Тута-X)	XP	Xq13.1
Митохондриальная миопатия (Кирнса-Сейра)	Материнский; спорадические случаи	Одиночная крупная делеция мтДНК
Митохондриальная миопатия (MERRF)	Материнский	Точечная мутация тРНК в позиции 8344
Митохондриальная миопатия (MELAS)	Материнский	Точечная мутация тРНК в позициях 3243 и 3271

Примечание: AD — аутосомно-доминантный; AR — аутосомно-рецессивный; XP — X-сцепленный рецессивный; MERRF — митохондриальная миопатия с рваными красными волокнами; MELAS — митохондриальная миопатия; лактат-ацидоз; инсультоподобные эпизоды; cen — центромера.

ванных мезодермальных клеток по пути образования поперечнополосатых мышц; некоторые из них могут изменить путь дифференцировки частично дифференцированных мезенхимальных клеток, таких как фибробласты или хондробласты, и способствуют их превращению в миобласты. Первый bHLH-ген, программирующий дифференциацию миобластов, назван миогенным фактором 5 (*Mif5*). Второй ген — *миогенин*, способствует сращению

миобластов с формированием миотубул. *Геркулин*, известный как *MIF6*, и *MYOD1* также относятся к миогенным генам. *Mif5* не может поддерживать миогенную дифференцировку без *миогенина*, *MyoD* и *MYF6*. Каждый из этих четырех генов может активировать экспрессию по крайней мере одного другого гена, при определенных обстоятельствах — и свою собственную. *Mif5* и *геркулин* транзиторно экспрессируются на ранних этапах онтогенеза,

однако их экспрессия возобновляется на поздних этапах внутриутробного периода и сохраняется до взрослого возраста. Ген *MYOD1* человека локализован на хромосоме 11 вблизи домена, ассоциированного с эмбриональной рабдомиосаркомой. Гены, кодирующие *Mif5* и *геркулин*, локализованы на хромосоме 12, а *миогенин* — на хромосоме 1. Миогенные гены активируются в процессе регенерации мышц, повторяя процесс развития мышечной ткани; *MyoD* требуется главным образом для активирования миогенных стволовых клеток (например, сателлитных) в мышцах взрослого человека. Ген *PAX3* также играет важную роль в миогенезе и взаимодействует с каждым из четырех основных генов, упомянутых выше. Другой ген, *миостатин*, служит негативным регулятором развития мышцы, предотвращая дифференцировку миоцитов. Точная роль миогенных генов в развитии миопатий в настоящее время раскрыта не полностью.

### 629.1. МИОТУБУЛЯРНАЯ МИОПАТИЯ

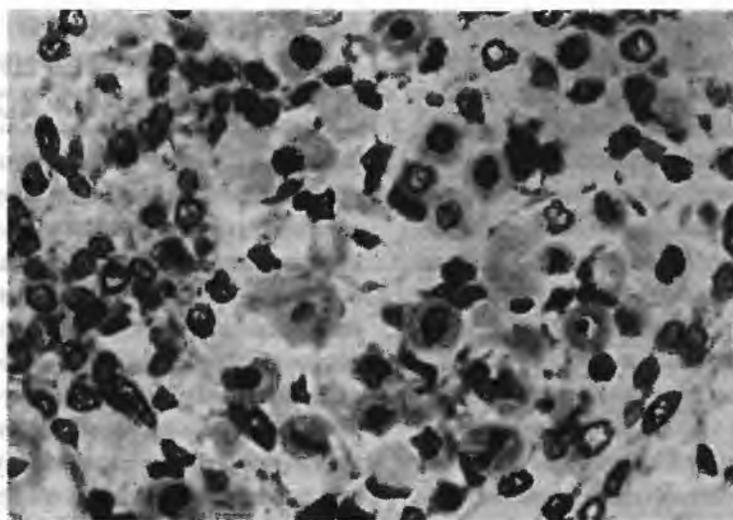
Термин «*миотубулярная миопатия*» предполагает остановку созревания фетальных мышц на миотубулярной стадии развития, которая соответствует 8–15 нед. внутриутробного периода. Это основано на морфологическом изменении мышечных волокон: в центре цитоплазмы расположен ряд ядер, вокруг которого сократимые миофибриллы формируют цилиндр (рис. 629.1). Многие ученые подвергают сомнению эту интерпретацию и применяют по отношению к этому виду миопатий более нейтральный термин «*центронуклеарная миопатия*». Однако этот термин неспецифичен, так как внутренние ядра наблюдаются при многих видах миопатий, не связанных между собой.

**Патогенез.** Хотя в патогенезе этого состояния иногда предполагается неврогенный компонент, характерны нормальное число и морфология мотонейронов спинного мозга и, как правило, нормальная ультраструктура периферических нервов и скорость проведения по нервам. Стойкое повышение концентрации фетального виментина и десмина отмечается в мышечных волокнах младенцев с миотубулярной миопатией, хотя не выявляется в культурах миоцитов пациентов. Эти белки промежуточных филаментов служат элементами цитоскелета миотубул плода, присоединяя ядра и митохондрии к сарколемме и сохраняя их центральное расположение. При изменении внутриклеточной

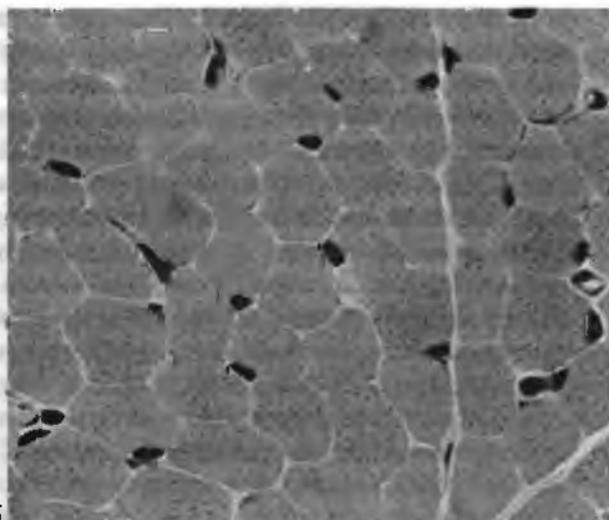
организации в процессе созревания мышц ядра перемещаются к периферии, а митохондрии перераспределяются между миофибриллами. В то же время количество виментина и десмина уменьшается. К моменту рождения виментин полностью исчезает, а десмин остается в следовых количествах. Сохранение фетального виментина и десмина в мышечных волокнах может служить одним из механизмов остановки созревания мышечной ткани. Вторичный миастеноподобный дефект нервно-мышечной передачи также возникает у некоторых младенцев с миотубулярной миопатией. Миоциты пациентов, культивируемые *in vitro* совместно с нервными волокнами, иннервируются и созревают нормально, и патологические изменения, найденные *in vivo*, отсутствуют.

**Клинические проявления.** На поздних сроках гестации может отмечаться снижение двигательной активности плода. Частым осложнением во время беременности служит многоводие, которое связано со слабостью ротоглоточной мускулатуры плода и неспособностью заглатывать амниотическую жидкость. При рождении отмечаются снижение мышечной массы, включая аксиальную мускулатуру, мышцы плечевого и тазового пояса и дистальные группы мышц, генерализованная мышечная гипотония и диффузная слабость. Дыхательные движения могут быть неэффективными, что требует ИВЛ. Может потребоваться зондовое питание в связи со слабостью мышц, осуществляющих сосание и глотательные движения. Часто выявляется крипторхизм. Возможна слабость мимической мускулатуры, однако для этих младенцев нехарактерны черты лица, свойственные миотонической дистрофии. В отдельных случаях наблюдается офтальмоплегия. Может выявляться высокое готическое небо. Язык тонкий (атрофия мышц языка), однако фасцикуляции в языке отсутствуют. Сухожильные рефлексy снижены или отсутствуют. Для миотубулярной миопатии кардиомиопатия нехарактерна; зрелым волокнам сердечной мышцы в норме свойственно центральное расположение ядер. Врожденные аномалии центральной нервной системы или других органов нехарактерны.

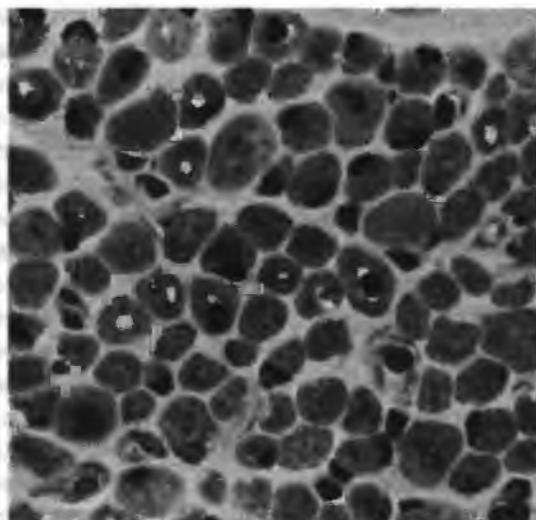
У детей более старшего возраста и взрослых может развиваться центронуклеарная миопатия с вариабельной мышечной слабостью. Связь этого заболевания с тяжелой формой миотубулярной миопатии новорожденных в настоящее время не до конца ясна.



А



Б



В

**Рис. 629.1.** (А) Срез мышцы плода на 14-й неделе гестации. (Б) Мышца здорового доношенного новорожденного. (В) Мышца доношенного новорожденного с X-сцепленной рецессивной миотубулярной миопатией. Крупные центральные ядра в мышечных волокнах плода и новорожденного с миотубулярной миопатией, у здорового доношенного новорожденного ядра они располагаются по периферии мышечного волокна (как и у взрослых людей). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 500$

**Лабораторные исследования.** Активность креатинфосфокиназы (КФК) в крови в пределах нормы. ЭМГ не выявляет признаков денервации; результаты чаще в пределах нормы, или с раннего младенческого возраста выявляются минимальные неспецифические признаки. Скорость проведения возбуждения по нервам может быть снижена, однако, как правило, в пределах нормы. ЭКГ без патологии. Рентгенография грудной клетки не обнаруживает признаков кардиомегалии; ребра могут быть тонкими.

**Диагностика.** Биопсия мышц имеет диагностическое значение уже при рождении, даже у недоношенных новорожденных. Более 90 % мышечных волокон уменьшено в размерах и имеют крупные везикулярные ядра, локализованные в центральной области и расположенные в один ряд. Пространства между ядрами заполнены саркоплазмой, содержащей митохондрии. Гистохимическое окрашивание для выявления активности окислительных ферментов и гликогена демонстрирует центральное распределение, характерное для мио-

тубул плода. В цилиндрах миофибрилл обнаруживается зрелая гистохимическая дифференцировка при окрашивании на АТФазу. Соединительная ткань в составе мышц, мышечных веретен, кровеносных сосудов, внутримышечных нервных волокон, концевых пластинок двигательных нервов имеет зрелую структуру. Ультраструктурная картина при неонатальной миотубулярной миопатии, за исключением специфических диагностических признаков, также характерна для зрелой мышечной ткани. Высокая иммунореактивность виментина и десмина бывает в мышечных волокнах при миотубулярной миопатии, в то время как в мышцах здорового доношенного новорожденного активность этих ферментов отсутствует. Разработаны методы определения молекулярно-генетических маркеров миотубулярной миопатии в крови. Молекулярно-генетическое исследование проводится не только с целью подтверждения диагноза, но и для ранней диагностики в пренатальном периоде.

**Генетика.** Наиболее распространен X-сцепленный рецессивный тип наследования; большинство пациентов — мальчики. У матерей младенцев с миотубулярной миопатией клинические проявления заболевания отсутствуют. Однако при мышечной биопсии выявляются минимально выраженные изменения. Зарегистрированы случаи заболевания с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования, однако их распространенность низка. Ген картирован на X-хромосоме в локусе Xq28, отличном от локуса Xp21 при мышечной дистрофии Дюшенна и Беккера. Идентифицирована делеция в гене *MTM1*, ответственная за развитие заболевания. Этот ген кодирует белок миотубулярин с доменом пирувататирозинфосфатазы. Хотя поражение локализуется только в одном гене, выявлено пять различных точечных мутаций гена *MTM1* (из 242 известных мутаций генов), которые определяют развитие заболевания только в 27 % случаев; мутации многих различных аллелей могут вызывать сходные клинические проявления заболевания.

**Лечение.** Поддерживающая и паллиативная терапия.

**Прогноз.** Около 75 % новорожденных с тяжелой формой заболевания умирает в первые несколько недель или месяцев жизни. У выживших детей заболевание не прогрессирует, однако имеется выраженное нарушение двигательной функции; дети редко овладевают навыком ходьбы, сохраняется тяжелая гипотония.

## 629.2. ВРОЖДЕННАЯ ДИСПРОПОРЦИЯ ТИПОВ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

Это заболевание (в виде невропатии, мозжечковой гипоплазии и других мальформаций головного мозга) развивается как изолированная форма врожденной миопатии, однако может возникать в сочетании с различными, не связанными между собой заболеваниями, включая немалиновую миопатию, болезнь Краббе (глободноклеточная лейкодистрофия), фетальный алкогольный синдром, некоторые гликогенозы, множественный сульфатазный дефицит, синдром Лоу, ригидную спинальную миопатию и некоторые младенческие формы миотонической мышечной дистрофии.

**Патогенез.** Сочетание врожденной диспропорции мышечных волокон с гипоплазией мозжечка (см. далее) указывает на то, что в патогенезе заболевания могут играть роль аномальные надсегментарные влияния на развитие двигательных единиц на стадии гистохимической дифференцировки мышц между 20-й и 28-й неделями гестации. Типы мышечных волокон и их рост определяются их иннервацией и подвергаются изменениям даже у взрослых. Хотя врожденная диспропорция типов мышечных волокон в реальности не соответствует ни одной нормальной стадии развития, по всей видимости, это заболевание возникает в результате эмбриональных нарушений дифференциации типов мышечных волокон и их роста.

**Клинические проявления.** Как изолированное заболевание, не ассоциированное с другими нарушениями, врожденная диспропорция мышечных волокон представляет собой непрогрессирующее состояние, проявляющееся при рождении. Наблюдается генерализованная гипотония и мышечная слабость, однако слабость обычно нетяжелая, дыхательные нарушения и дисфагия встречаются редко. Нередко бывает умеренная врожденная контрактура. Плохой контроль головы и задержка моторного развития часты в младенческом возрасте. Начало ходьбы обычно отсрочено до возраста 18–24 мес., но в конечном итоге ребенок овладевает навыком самостоятельной ходьбы. В связи с гипотонией возможны подвывихи в тазобедренных суставах. Мышцы уменьшены в объеме. Атрофия и гипотония мышц могут преобладать над мышечной слабостью, и ребенок может быть сильнее, чем можно предполагать на основании результатов осмотра.

Кардиомиопатия служит редким осложнением заболевания. Тип строения лица детей с врожденной диспропорцией типов мышечных волокон часто позволяет заподозрить это заболевание, особенно если показанием к обследованию служит задержка развития и гипотония. Характерна долихоцефалическая форма головы, выявляется слабость мимических мышц, при осмотре, как правило, обнаруживается высокое готическое нёбо. Слабая выраженность мышечной массы на туловище и конечностях приводит к тому, что больные кажутся худыми и истощенными. Пациенты не предъявляют жалобы на боль в мышцах. Клиническое течение доброкачественное и непрогрессирующее. По внешнему виду (особенности строения лица и тела) многие дети с врожденной диспропорцией типов мышечных волокон могут напоминать больных с немалиновой миопатией (см. далее), у которых одним из компонентов клинической картины служит врожденная диспропорция типов мышечных волокон.

**Лабораторные исследования.** Активность креатинкиназы в плазме крови, ЭКГ, ЭМГ и скорость проведения возбуждения по нервам при изолированной диспропорции типов мышечных волокон — в пределах нормы. Если врожденная диспропорция типов мышечных волокон сочетается с другими заболеваниями, при лабораторном исследовании могут быть получены данные, характерные для этих заболеваний.

**Диагностика.** Врожденная диспропорция типов мышечных волокон диагностируется при биопсии, которая выявляет диспропорцию как размера, так и относительного соотношения гистохимических типов мышечных волокон: волокна I типа одинаково малого размера, волокна II типа гипертрофированы, волокна I типа численно преобладают над волокнами II типа. Дегенерация мышечных волокон и другие первичные миопатические изменения отсутствуют. Биопсия позволяет поставить диагноз уже при рождении.

**Генетика.** Многие случаи врожденной диспропорции типов мышечных волокон рассматриваются как спорадические; хотя аутосомно-рецессивный тип наследования доказан в некоторых семьях, иногда предполагается аутосомно-доминантный тип наследования. Врожденная диспропорция типов мышечных волокон может также сочетаться с гипоплазией мозжечка.

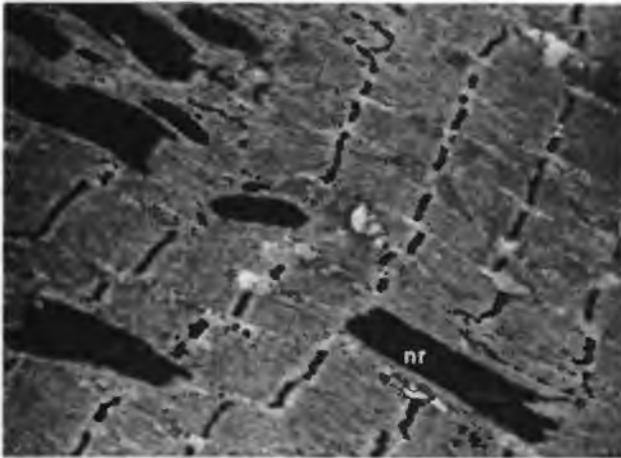
**Лечение.** Специфическая лекарственная терапия не проводится. Физиотерапия может быть

эффективна в некоторых случаях для укрепления мышц у детей, не получающих адекватной физической нагрузки в повседневной жизни. При слабовыраженной врожденной контрактуре во многих случаях эффективны физические упражнения, позволяющие осторожно увеличивать объем движений в суставах; наложение гипсовых повязок или хирургическое лечение контрактуры требуется в редких случаях.

### 629.3. НЕМАЛИНОВАЯ МИОПАТИЯ

Немалиновые образования (от греч. *nema* — нить) — нитеобразные включения в мышечных волокнах. При гистологическом исследовании с применением традиционного гематоксилин-эозина трудно прокрашиваются, но легко выявляются при специальных методах окраски. Это не инородные тельца-включения, а структуры, состоящие из избыточного количества материала Z-полос со сходной ультраструктурой (рис. 629.2). В их состав входят актин,  $\alpha$ -актинин, тропомиозин-3 и белок небулин. Формирование немалиновых структур может служить необычной реакцией мышечных волокон на повреждение, так как они редко обнаруживаются при других заболеваниях. Они в большом количестве присутствуют при врожденной миопатии, известной как немалиновая. Большинство нитей локализуется в пределах миофибрилл (в цитоплазме), при электронной микроскопии в некоторых случаях видны внутриядерные нитевидные структуры, механизм их формирования внутри ядер неизвестен.

**Клинические проявления.** Описаны тяжелые младенческие и ювенильные формы заболевания. Пациенты с немалиновой миопатией напоминают детей с врожденной диспропорцией типов мышечных волокон, однако заболевание носит более тяжелый характер. Генерализованная гипотония, мышечная слабость, включая слабость мышц бульбарной группы, дыхательные нарушения и резкое снижение мышечной массы — типичные проявления заболевания (рис. 629.3). Характерна долихоцефалическая форма головы, высокое готическое нёбо, возможна расщелина нёба. Жевательные мышцы могут быть настолько слабыми, что не удерживают рот в закрытом положении (рис. 629.4). При рождении может выявляться тяжелая мышечная слабость; некоторые дети умирают в неонатальном периоде. Матери детей с немалиновой миопатией



**Рис. 629.2.** Электронно-микроскопическая картина среза мышцы пациента с немалиновой миопатией (фотография пациента на рис. 629.4). Немалиновые структуры (*nr*) во многих миофибриллах. Они идентичны по составу нормальным Z-полоскам (*z*).  $\times 6000$



**Рис. 629.3.** Фотография 13-летней девочки с ювенильной формой немалиновой миопатии. Выраженное истончение паравертебральных мышц, крыловидные лопатки. Мышечная масса конечностей также значительно снижена как в проксимальном, так и в дистальном отделе

отмечают уменьшение двигательной активности плода во время беременности; новорожденные страдают от гипоксии и дисфагии; в некоторых случаях выявляется артрогрипоз.

**Лабораторные исследования.** Активность креатинкиназы в плазме крови в пределах нормы. Мышечная биопсия выявляет врожденную диспропорцию типов мышечных волокон или, по крайней мере, преобладание волокон типа I в сочетании с немалиновыми структурами. У некоторых пациентов одинаковые по форме волокна типа I, при этом волокна типа II малочисленны или отсутствуют. Фокальная дегенерация миофибрилл и повышение активности лизосомных ферментов обнаружены у отдельных пациентов с тяжелой формой заболевания с прогрессирующим течением. Внутриядерные немалиновые структуры коррелируют с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями заболевания.

**Генетика.** Немалиновая миопатия может наследоваться по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу, описана форма заболевания у девочек с X-сцепленным доминантным типом наследования. Ген аутосомно-доминантной формы немалиновой миопатии картирован на хромосо-



**Рис. 629.4.** Шестилетний мальчик с младенческой формой немалиновой миопатии. Выражены слабость лицевых мышц и генерализованные мышечные атрофии. Долихоцефалия. Рот обычно открыт в связи с тем, что жевательные мышцы настолько слабы, что не способны поднять нижнюю челюсть и удерживать рот закрытым более нескольких секунд

ме 1 в локусе 1p21–23. Этот ген (*TPM3*) отвечает за синтез тропомиозина-3 — важного компонента Z-полос. Более распространенная аутосомно-рецессивная форма обусловлена аномалией гена в локусе 2q21.2–q22, определяющего синтез небулина, крупные молекулы которого также служат необходимым компонентом Z-полос.

**Лечение и прогноз.** Терапия носит поддерживающий характер. Выжившие дети прикованы к инвалидному креслу и обычно не способны преодолеть силу тяжести. Отмечается поражение мышц как проксимальной, так и дистальной группы. При хронической дисфагии возможно наложение гастростомы. При ювенильной форме пациенты сохраняют способность к самостоятельному передвижению, повседневная активность пациентов в большей степени сохранена. Слабость обычно не прогрессирует, но у некоторых пациентов двигательные нарушения со временем нарастают или наступает прогрессирующая мышечная слабость. В редких случаях заболевание осложняется кардиомиопатией, часто наблюдается пневмония.

#### 629.4. БОЛЕЗНЬ ЦЕНТРАЛЬНОГО СТЕРЖНЯ

Это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования вызвано мутацией гена, расположенного на хромосоме 19 в локусе 19q13.1, характеризуется морфологическими изменениями в виде образования центральных стержней в мышечных волокнах, содержащих только аморфную гранулярную цитоплазму при отсутствии миофибрилл и органелл. В центральных стержнях отсутствуют гистохимически маркируемые окислительные ферменты. В младенческом возрасте типичными признаками служат гипотония, слабость мышц проксимальных отделов конечностей, атрофия мышц и поражение мимических мышц и гиббелей шеи. Течение заболевания непрогрессирующее, мышечная слабость обычно не приводит к тяжелой инвалидизации больных. Часто встречаются врожденный вывих тазобедренного сустава и скелетные деформации. Сколиоз формируется даже при отсутствии слабости аксиальных мышц.

Болезнь центрального стержня постоянно сочетается со злокачественной гипертермией, поэтому перед анестезией всем пациентам необходимо вводить дантролен. Активность креатинкиназы в

сыворотке крови при болезни центрального стержня в пределах нормы, за исключением кризов злокачественной гипертермии (см. п. 632.2).

Варианты центрального стержня, которые называются *мини-стержни* или *мультистержни*, описаны в некоторых семьях, но миопатия с мини-стержнями, вероятно, представляет собой отдельное наследственное заболевание. У детей с этой патологией в раннем младенческом возрасте выявляется гипотония; течение заболевания доброкачественное, однако в подростковом возрасте часто формируется прогрессирующий кифосколиоз или ригидный позвоночник. У некоторых детей с синдромом Прадера–Вилли выявляется фокальное отсутствие миофиламентов, что напоминает центральные стержни.

#### 629.5. МАЛЬФОРМАЦИИ МОЗГА И РАЗВИТИЕ МЫШЦ

У младенцев с *гипоплазией мозжечка* выявляется гипотония и задержка развития. В некоторых случаях проводится биопсия мышц для исключения врожденной миопатии. Биопсия может демонстрировать замедление созревания мышц, преобладание определенного типа мышечных волокон или врожденную диспропорцию типов мышечных волокон. Другие мальформации мозга также могут сочетаться с аномальным гистохимическим паттерном, однако супратенториальные процессы реже вызывают нарушение развития мышц, чем патология ствола мозга и мозжечка. Патологические нисходящие импульсы вдоль бульбоспинальных путей, вероятно, изменяют модель разрядов периферических мотонейронов, которые определяют гистохимическую дифференцировку мышцы. Пирамидный (корково-спинномозговой) путь не принимает участие в этом процессе, так как он еще функционально неактивен в этом периоде внутриутробного развития.

#### 629.6. АМИОПАЗИЯ

Врожденное отсутствие отдельных мышц встречается достаточно часто и обычно носит асимметричный характер. Нередко наблюдается аплазия *длинной ладонной мышцы* на передней поверхности предплечья. Эта мышца отсутствует у 30 % здоровых людей, ее функция полностью компенсируется

функцией других сгибателей запястья. Одностороннее отсутствие *грудинно-ключично-сосцевидной* мышцы — одна из причин врожденной кривошеи. Отсутствие *большой грудной мышцы* служит компонентом синдрома Poland. При изменении иннервации мышц, например мышц нижних конечностей при тяжелых формах *миеломенингоцеле*, возможно нарушение развития мышц. При *сакральной агенезии* аномалия сомитов приводит к дефекту формирования позвонков, что может служить причиной патологии мышц, развивающихся из той же аномальной мезодермальной пластинки; нарушение индукции вызывает сегментарную амиоплазию. При отсутствии формирования длинных костей не происходит дифференцировки скелетных мышц конечностей из эмбриональных миомеров. Отсутствие одной длинной кости, такой как лучевая кость, ассоциируется с переменной степенью аплазии или гипоплазии соответствующих мышц, таких как *лучевой сгибатель кисти*. Конечную стадию неврогенной атрофии мышц иногда называют *амиоплазией*, хотя это название терминологически неточно.

*Генерализованная амиоплазия* обычно приводит к смерти плода; родившиеся живыми новорожденные редко выживают. Генетические исследования, проводимые на мышцах, позволяют предположить, что в основе заболевания лежит мутация в одном из миогенных генов, однако в настоящее время это предположение не подтверждено в исследованиях на людях.

### 629.7. МЫШЕЧНАЯ ДИСГЕНЕЗИЯ (СИНДРОМ ПРОТЕЯ)

*Синдром Протея* — это нарушение клеточного роста с вовлечением эктодермальной и мезодермальной ткани. Причина заболевания неизвестна, однако синдром Протея не подчиняется менделевскому типу наследования. Заболевание проявляется в виде асимметричного избыточного роста конечностей, бородавчатых изменений на коже, ангиом различных типов, утолщения костей, гемимегалэнцефалии и избыточного роста мышц при отсутствии мышечной слабости. При гистологическом исследовании мышц характерна *мышечная дисгенезия*. Аномальные зоны прилегают к зонам нормально сформированных мышц и не соответствуют анатомическим границам. Заболевание может быть

вызвано патологией секреторных ростовых факторов. Историческим примером заболевания служит «человек-слон», известный своим гротескным обликом, живший в Лондоне в конце XIX в. Этот человек вызвал настоящую сенсацию в обществе. Долгое время считалось, что он страдает нейрофиброматозом, однако в настоящее время этот случай расценивается как синдром Протея.

### 629.8. ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ВРОЖДЕННАЯ ГИПОТОНИЯ

Доброкачественная врожденная гипотония — это не заболевание, а описательный термин, применяемый у младенцев и детей с непрогрессирующей гипотонией неизвестной этиологии. Обычно гипотония в этих случаях не сочетается с мышечной слабостью или задержкой развития, хотя двигательные навыки у некоторых детей формируются медленнее, чем в норме. Сухожильные рефлексы нормальные или снижены. Поражение черепных нервов отсутствует, интеллект соответствует норме.

Это *диагноз исключения*, который ставится после обследования, включающего лабораторные методы исследования, биопсию мышц и нейровизуализацию головного мозга с акцентом на мозжечок, если все полученные результаты соответствуют норме. В настоящее время молекулярно-генетическая основа этого синдрома не выявлена.

*Прогноз* в целом благоприятный; специфическая терапия не требуется. Контрактура не развивается. Гипотония сохраняется и в зрелом возрасте. Заболевание не всегда носит доброкачественный характер, как следует из названия, так как частым осложнением служат рецидивирующие вывихи, особенно в плечевых суставах. Избыточная подвижность позвоночника может привести к травме вследствие перерастяжения, компрессии или нарушению кровоснабжения нервных корешков или спинного мозга. Опасность этих осложнений особенно высока у пациентов, занимающихся гимнастикой или ставших цирковыми артистами (выбор этих профессий может быть обусловлен чрезмерной гибкостью в суставах при отсутствии мышечной слабости и боли).

### 629.9. АРТРОГРИПОЗ

*Врожденный множественный артрогрипоз* — не заболевание, а описательный термин, применяе-

мый для обозначения множественных врожденных контрактур. Причиной артрогрипоза могут быть как неврогенные, так и первичные миопатические процессы, но в большинстве случаев (и, без сомнения, в наиболее тяжелых) артрогрипоз не связан с нервно-мышечным заболеванием. К миопатиям, ассоциирующимся с частым развитием как легких врожденных контрактур, так и обширного артрогрипоза, относятся миотоническая мышечная дистрофия, многие виды врожденных миопатий и внутриутробный вирусный миозит. Неврогенные заболевания, вызывающие артрогрипоз, включают младенческую спинальную мышечную атрофию и синдромы Пенья–Шокейра и Мардена–Уокера (см. т. 1, гл. 82).

## ЛИТЕРАТУРА

- Barth P. G., Dubowitz V. X-linked myotubular myopathy: A long-term follow-up study. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 1: 49.
- De Gouyon B. M., Zhao W., Laporte J. et al. Characterization of mutations in the myotubularin gene in twenty-six patients with X-linked myotubular myopathy. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1499.
- Iannaccone S. T. Myogenes and myotubes. *J Child Neurol* 1992; 7: 180.
- Martinez B. A., Lake B. D. Childhood nemaline myopathy: A review of clinical presentation in relation to prognosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 815.
- Miller J. B. Myoblasts, myosins, MyoDs, and the diversification of muscle fibers. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 7.
- Sarnat H. B. Cerebral dysgeneses and their influence on fetal muscle development. *Brain Dev* 1986; 8: 495.
- Sarnat H. B. New insights into the pathogenesis of congenital myopathies. *J Child Neurol* 1994; 9: 193.
- Sarnat H. B. Ontogenesis of striated muscle. In: *Neonatal and Fetal Medicine: Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. / R. A. Polin, W. W. Fox (eds.). -- Philadelphia: W. B. Saunders, 2003 (in press).
- Shimomura C., Nonaka I. Nemaline myopathy: Comparative muscle histochemistry in the severe neonatal, moderate congenital, and adult-onset forms. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 25.
- Valdez M. R., Richardson J. A., Klein W. H. et al. Failure of Myf5 to support myogenic differentiation without myogenin, MyoD and MRF4. *Dev Biol* 2000; 219: 287.
- Wallgren-Patterson C., Clarke A., Samson F. et al. The myotubular myopathies: Differential diagnosis of the X-linked recessive, autosomal dominant and autosomal recessive forms and present state of DNA studies. *J Med Genet* 1995; 32: 673.

## Глава 630

### Мышечные дистрофии

Термин «*дистрофия*» означает аномальный рост (от греч. *trophe* — питание). Понятие *мышечной дистрофии* шире, чем простое нарушение роста или питания мышечных волокон. Мышечные дистрофии отличают от других нервно-мышечных заболеваний на основании четырех обязательных критериев: 1) первичная миопатия, 2) генетическая основа заболевания, 3) прогрессирующее течение, 4) при развитии заболевания (на некоторых его стадиях) возникает дегенерация и гибель мышечных волокон. Это определение исключает неврогенные процессы, например: спинальная мышечная атрофия, ненаследственные миопатии (такие, как дерматомиозит), непрогрессирующие и ненекротизирующие врожденные миопатии (такие, как врожденная диспропорция типов мышечных волокон) и непрогрессирующие наследственные метаболические миопатии. Некоторые метаболические миопатии могут отвечать критериям прогрессирующей мышечной дистрофии, но традиционно не классифицируются как миопатии. Примером может служить дефицит мышечного карнитина. Напротив, диагноз всех мышечных миопатий может быть в конечном итоге пересмотрен и эти заболевания могут быть классифицированы как метаболические миопатии по мере улучшения знаний о биохимическом дефекте, лежащем в основе заболевания.

Мышечные дистрофии — это группа несвязанных между собой заболеваний, отличающихся типом наследования, генетическим дефектом, клиническими проявлениями и течением. Некоторые из них характеризуются тяжелым поражением уже при рождении или приводят к летальному исходу в раннем возрасте, другие — очень медленным прогрессом в течение многих десятилетий с сохранением относительно нормальной продолжительности жизни, иногда симптомы заболевания могут отсутствовать до пожилого возраста. Некоторые виды дистрофий, такие как конечностно-поясная мышечная дистрофия, представляют собой не гомогенные заболевания, а группу синдромов, включающих несколько различных миопатий. Взаимосвязь между различными отдельными дистрофиями в большей степени подтверждается при проведении молекулярно-генетического анализа, чем на осно-

вании сходства или различий клинических проявлений и гистопатологических характеристик.

### 630.1. МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА И БЕККЕРА

Мышечная дистрофия Дюшенна — наиболее распространенное нервно-мышечное заболевание у лиц любой расы и этнической группы. Распространенность заболевания составляет 1:3600 мальчиков, родившихся живыми. Характерен X-сцепленный рецессивный тип наследования. Аномальный ген локализован на X-хромосоме в локусе Xp21. Это один из наиболее крупных генов, известных к настоящему времени. Мышечная дистрофия Беккера тоже одна из основных мышечных дистрофий, как и дистрофия Дюшенна; аномальный ген локализуется в том же локусе. Однако заболевание характеризуется меньшей тяжестью клинических проявлений и более длительным течением.

В 1961 г. Дюшенн описал наиболее характерные клинические проявления заболевания: гипертрофия икроножных мышц, прогрессирующая мышечная слабость, нарушение интеллекта и пролиферация соединительной ткани в мышцах.

**Клинические проявления.** Только в редких случаях симптомы заболевания проявляются у мальчиков при рождении или в раннем младенческом возрасте, хотя в некоторых случаях уже в этом возрасте отмечается умеренно выраженная гипотония. Первые двигательные навыки (ребенок начинает поворачиваться, сидеть и стоять), как правило, формируются в соответствии с возрастной нормой, или отмечается умеренная задержка двигательного развития. Плохой контроль головы в младенческом возрасте может быть первым признаком мышечной слабости. Характерные особенности строения лица отсутствуют, так как слабость мимической мускулатуры развивается на поздних стадиях заболевания. Формирование навыка ходьбы также происходит обычно в нормальном возрасте, около 12 мес., однако слабость мышц тазового пояса может наблюдаться в легкой форме уже на 2-м году жизни. У детей первых 3 лет жизни может формироваться лордоз в вертикальном положении для компенсации слабости ягодичных мышц. Ранние проявления симптома Говерса часто выявляются к 3 годам жизни; полная картина симптома Говерса развивается в возрасте 5–6 лет (см. рис. 614.2). В том же возрасте возникает походка Тренделен-

бурга, или утиная походка (больной идет, переваливаясь с боку на бок).

Время сохранения двигательной активности широко варьирует. Некоторые пациенты уже в возрасте 7 лет прикованы к инвалидному креслу. Большинство детей продолжают ходить с нарастающими затруднениями, но без применения ортопедических аппаратов до 10 лет. С помощью ортопедических приспособлений, физиотерапии и некоторых методов хирургической коррекции (например, удлинение ахилловых сухожилий) большинство пациентов сохраняют способность к ходьбе до 12 лет. Сохранение самостоятельной ходьбы имеет большое значение не только в связи с тем, что оно позволяет отсрочить развитие депрессии, сопровождающей потерю личной независимости пациента, но также потому, что формирование выраженного сколиоза обычно не происходит до тех пор, пока пациент продолжает ходить, хотя бы в течение 1 ч в день. Во многих случаях после потери способности к самостоятельной ходьбе у пациентов, прикованных к инвалидному креслу, отмечается быстрое прогрессирование сколиоза.

Неуклонное прогрессирование *мышечной слабости* продолжается на 2-м десятилетии жизни. Функция дистальных мышечных групп обычно сохранена относительно хорошо, благодаря чему ребенок продолжает пользоваться ложкой (и другими столовыми приборами), карандашом и компьютерной мышкой. Нарушение функции дыхательных мышц проявляется в виде слабого неэффективного кашля, частых инфекционных заболеваний легких и снижения резервного объема легких. Слабость глоточных мышц может приводить к эпизодам аспирации, назальной регургитации жидкости и носовому тембру голоса. Функция наружных мышц глаза сохранена. Недержание мочи и кала вследствие слабости сфинктеров прямой кишки и мочевого пузыря — редкое и позднее осложнение.

**Контрактура** наиболее часто возникает в голеностопных, коленных, тазовых и локтевых суставах. Характерен сколиоз. Деформация грудной клетки еще более усугубляет нарушение функции легких и сдавление сердца. Сколиоз может вызывать дискомфорт или болезненность. Увеличение икроножных мышц (псевдогипертрофия) и атрофия мышц бедра — классические симптомы заболевания. Причиной увеличения объема мышц служит гипертрофия отдельных мышечных волокон, инфильтрация мышц жировой тканью и пролифе-

рация коллагена. Вторая по распространенности локализация псевдогипертрофий, после икрожных мышц — мышца языка, затем следуют мышцы предплечья. Фасцикуляции в языке не возникают. За исключением случаев тяжелой контрактуры голеностопных суставов, ахилловы рефлексы хорошо выражены и сохраняются на конечной стадии заболевания. Коленные рефлексы могут сохраняться до 6 лет, однако они менее выражены, чем ахилловы рефлексы, и в конечном итоге исчезают. На верхних конечностях карпорадиальный рефлекс обычно лучше выражен, чем сгибательный и разгибательный локтевой рефлексы.

**Кардиомиопатия** — постоянный признак заболевания. Тяжесть поражения сердца не всегда коррелирует со слабостью скелетных мышц. Некоторые пациенты умирают от тяжелой кардиомиопатии на ранних стадиях заболевания, когда еще сохранена способность к самостоятельной ходьбе. У других пациентов в терминальной стадии заболевания определяется хорошая компенсация функции сердца.

**Интеллектуальные нарушения** развиваются у всех пациентов, хотя только у 20–30 % пациентов IQ ниже 70 баллов. У большинства пациентов имеются трудности обучения, которые, тем не менее, позволяют им учиться по программе средней школы, особенно при применении коррекционных методик. У небольшой части пациентов выявляется глубокая умственная отсталость, однако корреляция с тяжестью миопатии отсутствует. Эпилепсия встречается немного чаще у больных с этим заболеванием, чем среди детского населения в целом. Дегенеративные изменения и фиброз мышц представляют собой безболезненный процесс. Миалгия и мышечные спазмы не возникают. Кальциноз мышц встречается редко.

Смерть наступает обычно в возрасте около 18 лет. К причинам смерти относится дыхательная недостаточность во сне, некурабельная сердечная недостаточность, пневмония и, иногда, аспирация и обструкция дыхательных путей.

У мальчиков с **мышечной дистрофией Беккера** самостоятельная ходьба сохраняется до позднего подросткового или раннего зрелого возраста. Такие симптомы, как псевдогипертрофия икрожных мышц, кардиомиопатия и повышение уровня КФК в крови, аналогичны таковым у пациентов с дистрофией Дюшенна. Снижение школьной успеваемости встречается менее часто. Дебют мышеч-

ной слабости наблюдается позже при мышечной дистрофии Беккера, чем при дистрофии Дюшенна. Смерть часто наступает в середине или в конце 3-го десятилетия жизни, менее 50 % пациентов живут дольше 40 лет, у выживших больных развиваются тяжелые двигательные нарушения.

**Лабораторные исследования.** Уровень КФК в крови значительно повышен при мышечной дистрофии Дюшенна, даже на пресимптомной стадии заболевания, в том числе и при рождении. Как правило, активность КФК в крови при мышечной дистрофии Дюшенна достигает 15 000–30 000 МЕ/л (в норме < 160 МЕ/л). Нормальная активность КФК несовместима с мышечной дистрофией Дюшенна, хотя в терминальной стадии заболевания активность фермента может быть значительно ниже, чем за несколько лет до этого, так как процесс дегенерации мышц ограничивается в связи с уменьшением объема сохраненной мышечной ткани. Активность других лизосомных ферментов, присутствующих в мышцах, таких как альдолаза и АсАТ, также повышена, однако этот признак менее специфичен.

Необходима оценка функции сердечной деятельности с помощью ЭхоКГ и ЭКГ, а также рентгенография грудной клетки; эти исследования должны периодически повторяться. После установления диагноза пациентов направляют на консультацию к детскому кардиологу для длительного наблюдения и лечения.

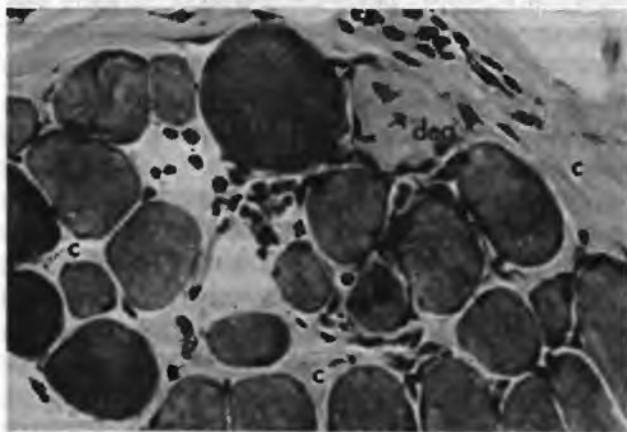
ЭМГ выявляет характерные миопатические изменения, которые, однако, не имеют специфических черт, свойственных именно мышечной дистрофии Дюшенна. Признаки денервации не обнаруживаются. Скорость проведения возбуждения по двигательным и чувствительным нервам в пределах нормы.

**Диагностика.** Разработана специфическая *молекулярно-генетическая диагностика*, основанная на выявлении дефицита дистрофина или дефектного дистрофина при иммунохимическом окрашивании биоптатов мышц либо на данных анализа ДНК периферической крови. Необходимо подтверждать диагноз одним из методов в каждом случае заболевания. Если ПЦР крови позволяет подтвердить диагноз, от биопсии мышц можно воздержаться; однако, если этот анализ не выявляет отклонений от нормы, а клиническая картина заболевания не позволяет исключить мышечную дистрофию, мышечная биопсия со специфическим тестом определения дистрофина позволяет подтвердить диагноз

в  $1/3$  случаев, в которых ПЦР не выявила нарушений. Возможно исследование дистрогликанов и других региональных протеинов сарколеммы, таких как мерозин и саркогликаны, поскольку иногда отмечается вторичное снижение их уровня.

**Мышечная биопсия** имеет диагностическое значение и выявляет характерные изменения (рис. 630.1 и 630.2). Миопатические изменения включают пролиферацию соединительной ткани эндомизия, рассеянную дегенерацию и регенерацию мышечных волокон, очаги воспалительной инфильтрации мононуклеарными клетками (реакция на некроз мышечных волокон), умеренные цитоархитектурные изменения в сохраняющихся функциональную активность мышечных волокон и множество плотных волокон. Эти волокна, находящиеся в состоянии избыточного сокращения, возможно, представляют собой результат сегментарного некроза на другом уровне, что позволяет кальцию проникать через участки повреждения сарколеммы и провоцировать сокращение по всей длине мышечного волокна. Кальцификация мышечных волокон коррелирует с вторичным дефицитом  $\beta$ -дистрогликана.

Решение о мышечной биопсии для подтверждения диагноза может вызвать ряд затруднений. В случае положительного семейного анамнеза, особенно если заболеванием страдает брат больного, у которого диагноз мышечной дистрофии Дюшенна

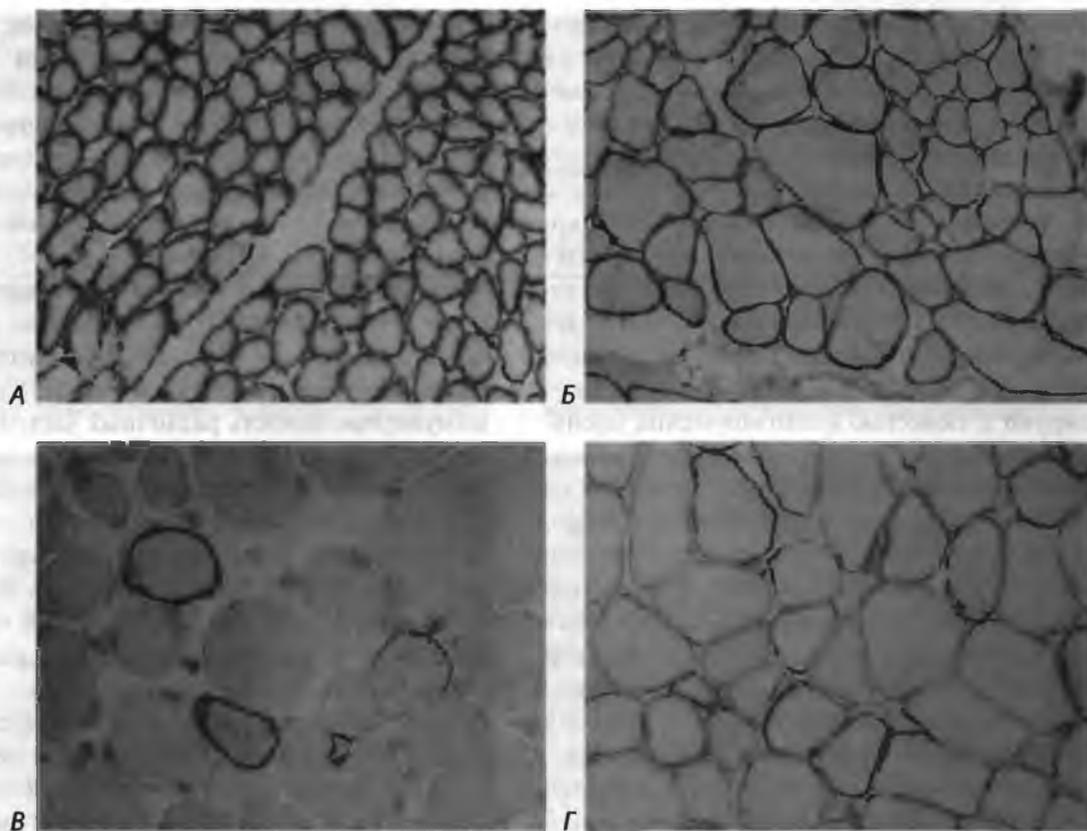


**Рис. 630.1.** Мышечный биоптат 4-летнего мальчика с мышечной дистрофией Дюшенна. Атрофированные и псевдогипертрофированные мышечные волокна и отдельные волокна в процессе дегенерации (*deg*). Количество соединительной ткани (*c*) между мышечными волокнами повышено. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$

подтвержден, при условии типичной клинической картины и высокой активности КФК, необходимость в мышечной биопсии отсутствует. Результаты ПЦР могут также оказывать влияние на решение о мышечной биопсии. Если выявлен первый случай заболевания в семье, даже при условии типичной клинической картины, необходимо точное подтверждение диагноза, так как под маской дистрофии Дюшенна может протекать другая миопатия. Для биопсии наиболее часто используют латеральное брюшко четырехглавой мышцы бедра и икроножную мышцу.

**Наследственная этиология и патогенез.** Несмотря на X-сцепленный рецессивный тип наследования мышечной дистрофии Дюшенна, примерно у 30 % пациентов заболевание обусловлено новой мутацией, а мать больного не является носителем. У женщин-носителей, как правило, отсутствует мышечная слабость и другие клинические проявления заболевания. Однако иногда заболевание развивается и у девочек, в этом случае мышечная слабость выражена значительно меньше, чем у мальчиков. В соответствии с гипотезой, предложенной Лайном (Lyон), клинические проявления мышечной дистрофии Дюшенна у девочек объясняются инактивацией нормальной X-хромосомы, при этом другая X-хромосома с делецией гена находится в активном состоянии (см. т. 1, гл. 29). Полная клиническая картина дистрофии Дюшенна описана у нескольких девочек с синдромом Тернера, при этом единственная X-хромосома содержала делецию в локусе Xp21.

Примерно в 80 % случаев у бессимптомных носителей аномального гена в крови повышена активность КФК, обычно в несколько сотен или тысяч раз, но не она достигает крайне высоких значений, отмеченных у пациентов мужского пола с мышечной дистрофией Дюшенна. У девочек — носителей мышечной дистрофии в препубертатном периоде также повышена активность КФК, достигающая максимальных значений в 8–12 лет. Примерно у 20 % носителей показатели в пределах нормы. Если у матери мальчика с мышечной дистрофией Дюшенна нормальный уровень КФК в крови, маловероятно, что можно установить, является ли ее дочь носителем, посредством определения фермента в крови. Еще в 10 % случаев носительство мышечной дистрофии можно установить у женщин с нормальной активностью КФК в крови при мышечной биопсии. Определяющее значение



**Рис. 630.2.** Иммунохимический анализ выявляет дистрофин в мышцах здорового доношенного новорожденного мальчика (А), 10-летнего мальчика с конечностно-поясной мышечной дистрофией (Б), 6-летнего мальчика с мышечной дистрофией Дюшенна (В) и 10-летнего мальчика с мышечной дистрофией Беккера (Г). В норме, а также при мышечных дистрофиях, не ассоциированных с X-хромосомой, при которых нехарактерно поражение дистрофина, сарколемма каждого волокна интенсивно окрашивается, включая атрофированные и гипертрофированные волокна. При дистрофии Дюшенна в большинстве мышечных волокон дистрофин отсутствует, но в отдельных рассеянных волокнах, известных как возвратные волокна, содержание дистрофина практически нормальное. При мышечной дистрофии Беккера патология молекул дистрофина проявляется в виде тонкой бледноокрашенной сарколеммы, содержание дистрофина варьирует не только между мышечными волокнами, но и вдоль периферии отдельных волокон.  $\times 250$

имеет специфический генетический анализ крови с помощью ПЦР.

Выявление носителей путем определения КФК в крови или мышечной биопсии вскоре будет иметь ограниченное значение в связи с открытием молекулярно-генетической основы мышечной дистрофии Дюшенна. Протяженность гена мышечной дистрофии Дюшенна в локусе Хр21 составляет более 2000 kb, однако соответствующая ДНК занимает всего 14 kb. Картированы все нуклеотидные последовательности гена.

Цитоскелетный протеин с молекулярной массой 147 кДа, известный как *дистрофин*, кодируется в локусе Хр21.2. Субсарколеммно расположенный протеин присоединяется к сарколемме, покрывая

А- и М-полоски миофибрилл и состоит из четырех различных регионов (доменов): первый домен представляет собой аминокислотное окончание, содержит 250 аминокислот и связан с N-актинсвязывающим сайтом  $\alpha$ -актинина; второй домен самый большой по протяженности, он содержит 2800 аминокислот и насчитывает множество повторов, что придает ему характерную форму стержня; третий домен, богатый цистеином, связан с карбоксильным окончанием  $\alpha$ -актинина. Последний домен представляет собой карбоксильное окончание и содержит 400 аминокислот; он имеет уникальное строение, свойственное дистрофину и дистрофинассоциированным протеинам, кодируемым хромосомой 6. Дистрофин выявляется в формирую-

щихся мышцах плода начиная с 11-й недели гестации. мРНК дистрофина в норме обнаруживается в сердечной и гладких мышцах, а также в скелетной мускулатуре и в головном мозге. Все эти ткани в различной степени участвуют в развитии клинических проявлений заболевания.

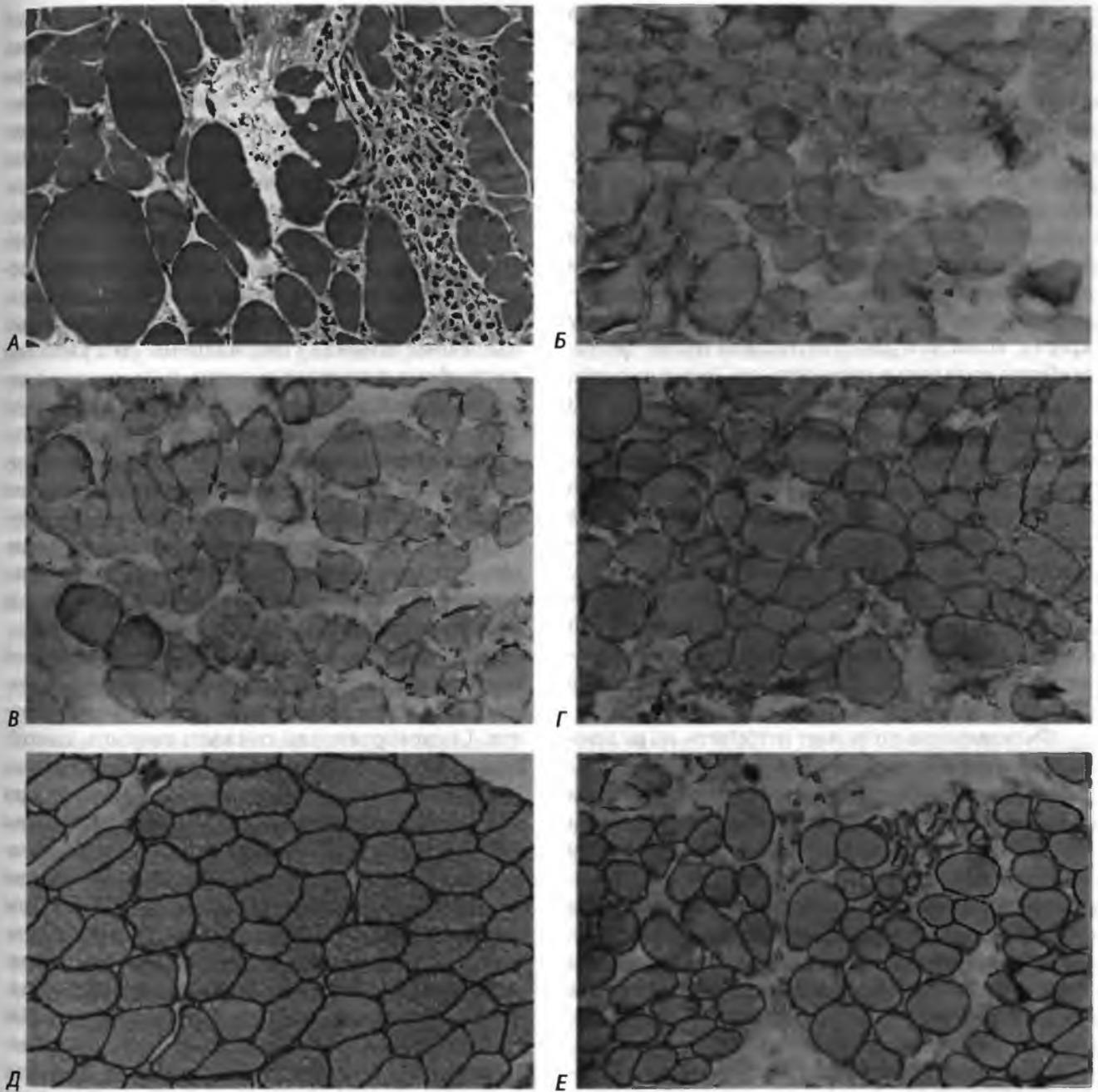
При дистрофинопатиях возможны молекулярные дефекты различных типов: интрагенные делеции, дубликации или точечные мутации нуклеотидов. Примерно у 65 % пациентов выявляются делеции и только у 7 % — дубликации. Локализация и размер интрагенных аномалий не всегда четко коррелируют с тяжестью фенотипических проявлений заболевания. Как при дистрофии Беккера, так и при болезни Дюшенна мутации локализуются главным образом ближе к средней части гена, включая делеции экзонов 46–51. Фенотипические или клинические варианты заболевания объясняются нарушениями при трансляции мРНК, что приводит к синтезу нестабильных усеченных молекул дистрофина и клиническим проявлениям тяжелой классической дистрофии Дюшенна. Мутации с сохранением рамки считывания не препятствуют трансляции кодирующих последовательностей гена, что приводит к синтезу полуфункционального дистрофина; при этом развивается клиническая картина мышечной дистрофии Беккера. Даже в основе наиболее легкой формы с дебютом во взрослом возрасте, известной как *миопатия четырехглавой мышцы*, лежит аномалия молекул дистрофина. Клинический спектр дистрофинопатий включает не только классические формы Дюшенна и Беккера, но и охватывает многочисленные заболевания, начиная от тяжелой мышечной дистрофии новорожденных до бессимптомных случаев у детей со стойким повышением уровня КФК в крови выше 1000 ЕД/л.

Отсутствие дистрофина приводит к вторичной редукции нескольких дистрофинассоциированных гликопротеидов в сарколемме, что вызывает потерю связи с экстрацеллюлярным матриксом и делает сарколемму более восприимчивой к некрозу. Дистрогликан, уровень которого часто снижается вторично при мышечной дистрофии Дюшенна, также необходим для нормального развития мозга, особенно для укрепления радиальной глии и образования межклеточных контактов. Для выявления дистрофина необходима мышечная биопсия. Дистрофин определяется путем вестерн-блоттинга или в материале биопсии с помощью иммуноги-

стохимических методов окрашивания, флюоресцентной или световой микроскопии сыворотки с антителами к дистрофину (см. рис. 630.2). При классической дистрофии Дюшенна уровень дистрофина составляет менее 3 % от нормального, при мышечной дистрофии Беккера молекулярная масса дистрофина снижена и составляет 20–90 % от нормальной у 80 % пациентов; у 15 % пациентов дистрофин имеет нормальный размер, но его количество снижено; у 5 % пациентов аномально крупный белок, что обусловлено избыточными дубликациями или повтором кодонов. Селективная иммунореактивность различных частей молекулы дистрофина при исследовании мышечного биоптата позволяет отличить формы Дюшенна и Беккера (рис. 630.3). Определение делеций и дубликаций возможно также при исследовании крови с помощью ПЦР, охватывающей 18 экзонов, что позволяет идентифицировать до 98 % делеций, однако этот метод не может обнаружить дубликации. Диагноз, таким образом, может быть подтвержден на молекулярно-генетическом уровне при исследовании мышечного биоптата или периферической крови, хотя у  $1/3$  мальчиков с мышечной дистрофией Дюшенна и Беккера исследование крови методом ПЦР дает ложноотрицательный (нормальный) результат. Все случаи дистрофинопатий диагностируются при мышечной биопсии.

Тот же метод ДНК-диагностики по анализу крови может применяться для выявления носителей среди женщин из группы риска, состоящих в родственных отношениях с больными с мышечной дистрофией, например у родных и двоюродных сестер пациентов. Это позволяет определить, является ли мать носителем или имеет место мутация *de novo* в эмбриональном периоде. Пренатальная диагностика возможна уже на 12-й неделе беременности: проводится биопсия ворсин хориона для ДНК-анализа с помощью саузерн-блоттинга или метода ПЦР. После аборта диагноз подтверждается у плодов с мышечной дистрофией при иммунохимическом анализе на дистрофин в мышцах.

**Лечение.** Отсутствуют методы патогенетической терапии и методы, позволяющие замедлить прогрессирование заболевания. Разработаны методы лечения осложнений и улучшения качества жизни больных детей. При *декомпенсации сердечной деятельности* часто высокоэффективен дигоксин, особенно на ранних стадиях. Необходимо быстрое выявление и лечение *инфекционных заболеваний*



**Рис. 630.3.** Гистологический препарат биопсии четырехглавой мышцы 4-летнего мальчика с мышечной дистрофией Беккера. (А) Мышечные волокна значительно варьируют по размеру, присутствуют как атрофированные, так и гипертрофированные формы. Справа зона дегенерации и некроза с инфильтрацией макрофагами, напоминающая изменения при мышечной дистрофии Дюшенна (окраска гематоксилин-эозином,  $\times 250$ ). Иммуногистохимический анализ с использованием антител против молекул дистрофина выявляет дефицит, но не полное отсутствие дистрофина в стержневом (Б), карбоксильном (В) и аминокислотном (Г) доменах. Большинство волокон всех размеров сохраняют некоторое количество дистрофина в отдельных участках сарколеммы, но не вдоль всей ее поверхности в поперечном сечении. Слабая выраженность дистрофина становится очевидной при сравнении с материалами мышечной биопсии в контрольной группе (срезы мышц другого ребенка того же возраста — Д). (Е) Выраженность мерозина у пациента с мышечной дистрофией Беккера соответствует норме как в крупных, так и в мелких мышечных волокнах, мерозин отсутствует только в некротизированных волокнах. (Для сравнения с классической мышечной дистрофией Дюшенна см. рис. 630.2, В и рис. 630.5)

*легких.* Пациентов следует ограждать от контактов с детьми с острыми респираторными инфекциями или другими контагиозными заболеваниями. Показана иммунизация против гриппа и рутинная вакцинация.

Важное значение имеет правильная организация *питания*. Мышечная дистрофия Дюшенна — заболевание, не связанное с дефицитом витаминов, и следует избегать введения витаминов в избыточных дозах. Адекватный прием кальция имеет важное значение для снижения риска остеопороза у мальчиков, прикованных к инвалидному креслу, возможен дополнительный прием фтора, особенно если вода в местности, где живет пациент, не фторируется. В связи с сидячим образом жизни пациенты расходуют меньше калорий, чем дети, ведущие активный образ жизни. Этот фактор, а также депрессия, приводят к избыточному питанию со склонностью к избыточному повышению массы тела. Ожирение приводит к еще большему снижению функциональных возможностей пациентов с миопатией, так как ограниченные резервы мышечной силы частично тратятся на подъем избыточной массы подкожного жирового слоя. Может потребоваться ограничительная диета с контролем над ее проведением.

*Физиотерапия* позволяет отсрочить, но не всегда предотвращает развитие контрактуры. В некоторых случаях контрактуру можно использовать для функциональной реабилитации. Например, если контрактура предотвращает разгибание в локтевом суставе более чем на 90°, а сила мышц верхних конечностей недостаточна для преодоления силы тяжести, контрактуру локтевых суставов можно использовать в функциональном отношении для фиксации функционально неактивных верхних конечностей, что позволяет пациенту принимать пищу и писать. Поэтому, несмотря на то что хирургическая коррекция контрактуры локтевых суставов возможна в техническом отношении, ее результат может оказаться неблагоприятным, так как приводит к снижению функциональных возможностей пациента. Физиотерапия не играет большой роли в укреплении мышц, так как пациенты обычно расходуют весь резерв мышечной силы в повседневной деятельности, поэтому физические упражнения не могут способствовать укреплению пораженных мышц. Избыточные физические упражнения могут ускорить дегенерацию мышечных волокон.

Открытие молекулы дистрофина, гена, который кодирует этот белок, и специфических мутаций при мышечных дистрофиях Дюшенна и Беккера открывает потенциальные возможности для разработки методов генной инженерии. Одним из экспериментальных подходов к терапии мышечных дистрофий служит *метод пересадки миобластов*. Получают нормальные миобласты из мышц близких родственников больного, обычно отца. Миобласты культивируют *in vitro* и затем вводят в дистрофические мышцы больного. Предполагается, что эти миобласты трансформируются в здоровые мышечные волокна с нормальным содержанием дистрофина и заместят волокна, подвергшиеся дегенеративным изменениям. Основной недостаток метода — необходимость иммуносупрессии для предотвращения отторжения чужеродных клеток. Результаты лечения в случаях с развитием реакции отторжения трансплантата неблагоприятные. Другим потенциально возможным, но не апробированным подходом служит введение в мышцы вектором с вирусом рекомбинантного гена, отвечающего за синтез дистрофина.

Другие методы лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна включают применение преднизолона и других кортикостероидных препаратов. Глюкокортикоиды снижают скорость апоптоза миотубул в процессе онтогенеза и теоретически могут замедлять некроз мышечных волокон при мышечной дистрофии. В начале терапии обычно наблюдается увеличение мышечной силы, однако продолжительная кортикостероидная терапия вызывает ряд осложнений, включая значительное повышение массы тела и остеопороз. Такие осложнения могут нивелировать преимущества стероидной терапии и даже приводить к большему нарастанию мышечной слабости, чем можно было бы ожидать при естественном течении заболевания. Применение фторированных стероидов, таких как дексаметазон, также индуцирует дальнейшее развитие миопатии, изменяя содержание церамида в миотубулах.

## 630.2. МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ЭМЕРИ-ДРЕЙФУСА

Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса также известна как *лопаточно-перонеальная*, или *лопаточно-плечевая*, мышечная дистрофия — редкая форма мышечной дистрофии с X-сцепленным ре-

рецессивным типом наследования. Аномальный ген локализован на длинном плече X-хромосомы в пределах крупной зоны q28. Другие мутации в этой области приводят к развитию миотубулярной миопатии, неонатальной АДЛ и болезни недержания пигмента (тип Блоха–Сульцбергера). Этот локус находится в отдалении от гена мышечной дистрофии Дюшенна, расположенного на коротком плече X-хромосомы. Другая, более редкая форма дистрофии Эмери–Дрейфуса передается по аутосомно-доминантному типу, ген располагается в локусе 1q. При этой форме возможен относительно поздний дебют, в подростковом или раннем взрослом возрасте, однако симптомы поражения мышечной ткани и сердца сходны при обеих формах заболевания и имеется риск внезапной смерти вследствие фибрилляции желудочков.

*Клинические симптомы* заболевания появляются в среднем детском возрасте, однако некоторые пациенты доживают до позднего возраста в связи с медленно прогрессирующим течением заболевания. Гипертрофия мышц не развивается. Отмечаются раннее формирование контрактуры локтевых и голеностопных суставов и атрофия мышц лопаточно-плече-перонеальной группы. Слабость мимической мускулатуры нехарактерна, таким образом, это заболевание отличается по клинической картине от лопаточно-плечевого и лопаточно-перонеального синдромов неврогенной этиологии с аутосомно-доминантным типом наследования. Миотония отсутствует. Интеллект не снижен. Характерна тяжелая миопатия, которая часто служит причиной летального исхода чаще в результате нарушения сердечной проводимости и внезапного развития фибрилляции желудочков, чем из-за некурабельной сердечной недостаточности. Повышение активности КФК умеренное, что также позволяет отличить это заболевание от других X-сцепленных мышечных дистрофий.

В мышечном биоптате наблюдается неспецифический некроз мышечных волокон и фиброз эндомизия. Множественные центронуклеарные волокна и селективная атрофия мышечных волокон I типа может привести к ошибочной диагностике миотонической дистрофии. Аномальный ген при X-сцепленной рецессивной форме обеспечивает синтез белка эмерина. В отличие от других дистрофий, при которых продукт синтеза аномального гена локализуется в нейрональной мембране, эмерин локализуется в ядерной оболочке. Для подтверждения

диагноза возможно выявление белка эмерина в материале мышечной биопсии с помощью иммуногистохимического анализа. Кроме того, эмерин как генетический маркер заболевания можно исследовать в крови. Аномальный белок при аутосомно-доминантной форме заболевания назван ламин-А-С. Он также представляет собой белок ядерной оболочки и имеет несколько подтипов. Описаны различные мутации аномального гена. Терапия носит поддерживающий характер. Особенное внимание следует уделять лечению нарушений сердечной проводимости, которые могут потребовать имплантации искусственного водителя ритма.

### 630.3. МИОТОНИЧЕСКАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ

Миотоническая дистрофия (болезнь Штейнерта) — 2-я по частоте встречаемости мышечная дистрофия в Северной Америке, Европе и Австралии. Заболеваемость составляет 1:30 000 общей популяции. Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Миотоническая дистрофия — пример заболевания, при котором генетический дефект вызывает дисфункцию многих органов. Поражаются не только поперечнополосатые мышцы, но также гладкая мускулатура ЖКТ и матки, нарушается функция сердца, выявляются множественные и вариабельные эндокринопатии, иммунодефицит, катаракта, дизморфия лица, снижение интеллекта и другие неврологические нарушения.

*Клинические проявления.* При обычном клиническом течении заболевания, за исключением тяжелых младенческих форм, при рождении патологии не выявляется или атрофия и гипотония мимических мышц могут служить ранними симптомами заболевания. Характерен внешний вид лица ребенка: инверсия и V-образная форма верхней губы, худые щеки и фестончатые, впалые височные мышцы (рис. 630.4). Голова может быть узкой, небо высокое готическое в связи со слабостью височных и крыловидных мышц в позднем фетальном периоде, не оказывающих достаточного давления сбоку на растущие кости черепа и лицевого скелета.

В первые несколько лет заболевания мышечная слабость умеренно выражена. Затем отмечают прогрессирующую атрофия дистальных мышечных групп, особенно мышц кистей рук, уплощение тенара и гипотенара; атрофия дорсальных межкостных мышц приводит к появлению выраженных



**Рис. 630.4.** Внешний вид 8-месячной девочки с миотонической мышечной дистрофией. Выражены характерные признаки миотонической дистрофии, которые присутствуют уже в грудном возрасте: слабость мимических мышц, инверсия и V-образная форма верхней губы и атрофия мышц височной ямки

углублений между пальцами. Мышцы дорсальной поверхности предплечья и передней поверхности нижних конечностей также атрофируются. Язык тонкий и атрофированный. Атрофия грудино-ключично-сосцевидной мышцы обуславливает формирование тонкой длинной шеи цилиндрической формы. В конечном итоге проксимальные мышцы также подвергаются атрофии и формируются крыловидные лопатки. Появляются и прогрессируют затруднения при подъеме по лестнице и симптом Говерса. Сухожильные рефлексы обычно сохранены.

Дистальная мышечная атрофия — исключение из общего правила: для миопатии характерна проксимальная мышечная атрофия, для невропатии — дистальная. Мышечная атрофия и слабость при миотонической дистрофии медленно прогрессируют в детском и подростковом возрасте, а также у взрослых. Пациенты с миотонической дистрофией редко теряют способность к самостоятельной ходьбе, даже в позднем возрасте, хотя возможна потребность в ортопедических приспособлениях (шины, фиксаторы) для стабилизации голеностопных суставов.

*Миотония* — характерный признак заболевания, редко встречающийся при других формах миопатий, отсутствует у детей грудного возраста и обычно не проявляется клинически и при ЭМГ примерно до 5 лет. В редких случаях миотония может возникать уже в возрасте 3 лет. Миотония — это очень медленное расслабление мышцы после сокращения независимо от того, было ли мышечное сокращение произвольным или индуцированным при попытке вызвать сухожильные рефлексы или при электростимуляции. При осмотре можно продемонстрировать миотонию, попросив пациента крепко сжать руки в кулак и затем быстро разжать руки. Миотонию можно индуцировать при ударе неврологическим молоточком в области тенара, а также выявить, наблюдая непроизвольное приведение большого пальца. Миотонию можно продемонстрировать при перкуссии спинки языка краем шпателя — при этом на языке появляется медленно исчезающий желобок. Тяжесть миотонии не всегда коррелирует со степенью мышечной слабости, и наиболее слабые мышцы часто дают только минимально выраженную миотоническую реакцию. Миотония — это неболезненный мышечный спазм. Миалгия нехарактерна для миотонической дистрофии.

*Речь* пациентов с миотонической дистрофией часто характеризуется плохой артикуляцией и нечеткостью вследствие поражения мышц лица, языка и глотки. Иногда возникает затруднение при глотании. У детей с тяжелым течением заболевания существует риск аспирационной пневмонии. В некоторых случаях может возникать неполная наружная офтальмоплегия в результате слабости наружных мышц глаз.

Поражение гладких мышц ЖКТ приводит к медленному опорожнению желудка, слабой перистальтике и запору. У некоторых детей выявляется энкопрез в сочетании со слабостью анального сфинктера. У женщин с миотонической дистрофией во время родов возникают неэффективные или патологические сокращения матки.

*Поражение сердца* чаще проявляется блокадой в проводящей системе волокон Пуркинью или аритмией, чем кардиомиопатией, в отличие от большинства других мышечных дистрофий.

*Эндокринные нарушения* отличаются разнообразным характером и могут возникать на любом этапе развития заболевания, поэтому повторная оценка эндокринного статуса должна проводиться ежегодно. Гипотиреоз встречается часто, гиперти-

реоз возникает в редких случаях. Нарушение функции коры надпочечников может привести к острой надпочечниковой недостаточности даже в грудном возрасте. Сахарный диабет часто встречается у пациентов с миотонической дистрофией; у некоторых детей нарушается высвобождение, а не синтез инсулина. Возможно чрезмерно раннее или, чаще, позднее наступление пубертата. Атрофия яичек и дефицит тестостерона — частые признаки у взрослых пациентов, они служат причиной мужского бесплодия. Атрофия яичников встречается редко. Для мужчин также характерно облысение в лобной области, которое часто начинается в подростковом возрасте.

Для миотонической дистрофии характерен *иммунодефицит*. В плазме часто выявляется снижение уровня IgG.

Часто формируется *катаракта*. Она может быть врожденной либо начинает развиваться в любом возрасте у детей или взрослых пациентов. Ранние признаки катаракты выявляются только при исследовании с помощью щелевой лампы, рекомендуется периодический осмотр офтальмолога. В детском возрасте часто нарушаются зрительные ВП, не связанные с развитием катаракты и обычно не сопровождающиеся нарушением зрения.

Примерно у 50 % пациентов выявляются интеллектуальные нарушения, но тяжелая умственная отсталость нехарактерна. У остальных пациентов интеллект соответствует среднему уровню и иногда выше среднего уровня. Эпилепсия нехарактерна при миотонической дистрофии.

Тяжелая неонатальная форма миотонической дистрофии развивается у немногих детей, рожденных от матерей с миотонической дистрофией. Выявляется косоплоскость или более обширная и распространенная контрактура многих суставов, при этом могут поражаться все конечности и даже шейный отдел позвоночника. При рождении генерализованная гипотония и слабость. Выражена атрофия мышц лица. В некоторых случаях необходимы зондовое питание или ИВЛ в связи со слабостью дыхательных мышц или развитием апноэ. Возможно одно- либо двустороннее нарушение функции диафрагмы. Живот вздут в результате скопления газов в желудке и кишечнике в связи с нарушением перистальтики, обусловленном слабостью гладких мышц. Вздутие живота способствует еще большему усугублению дыхательных нарушений. Запор может представлять большую проблему для паци-

ента. Около 75 % детей с тяжелой формой заболевания умирают на первом году жизни.

**Лабораторные исследования.** Классические признаки миотонии на ЭМГ отсутствуют в грудном возрасте, но могут появляться в возрасте 1–3 лет или в раннем школьном возрасте. Активность КФК и других мышечных ферментов в крови может быть нормальной или повышается в несколько сотен раз (никогда не повышается в несколько тысяч раз).

ЭКГ необходима ежегодно в раннем детском возрасте. УЗИ органов брюшной полости может назначаться детям грудного возраста для выявления дисфункции диафрагмы. Может быть показана рентгенография грудной клетки и брюшной полости, а также исследование моторики ЖКТ с введением контрастного вещества.

Необходимо оценивать функцию эндокринной системы, в том числе функцию щитовидной железы и коры надпочечников, и исследовать углеводный метаболизм (глюкозотолерантный тест). Рекомендуется определение иммуноглобулинов и, при необходимости, более обширное иммунное исследование.

**Диагностика.** Основной метод диагностики — ДНК-анализ крови, демонстрирует патологическую экспансию СТГ-повторов. Возможна пренатальная диагностика. Мышечная биопсия у детей более старшего возраста выявляет множественные мышечные волокна с центральными ядрами и селективную атрофию волокон I типа, волокна с дегенеративными изменениями малочисленны и рассеяны. Признаки фиброза мышцы минимальны или отсутствуют, патологические изменения интрафузальных волокон мышечных веретен. У детей младшего возраста при биопсии можно не обнаружить патологических изменений или, по крайней мере, некроза мышечных волокон, что служит важным отличием от мышечной дистрофии Дюшенна. При тяжелой неонатальной форме миотонической дистрофии мышечная биопсия выявляет остановку созревания мышечных волокон на ранней стадии развития у одних пациентов и врожденную диспропорцию типов мышечных волокон — у других. Представляется вероятным, что саркоlemma мышечных волокон отличается не только аномальными свойствами электрической поляризации, но и неспособностью отвечать на трофические влияния мотонейронов. Для диагностики заболевания биопсия обычно не требуется,

в типичных случаях диагноз основывается на клинических проявлениях.

**Генетика.** Аномальный ген миотонической мышечной дистрофии картирован на хромосоме 19 в локусе 19q13. Механизм мутации заключается в экспансии, т. е. увеличении числа копий внутригенных нуклеотидных повторов кодона цитозин-тимин-гуанин (CTG) в структуре гена *DM*, который кодирует серин-треонинкиназу (*DMPK*). Число повторов варьирует от 50 до более 2000; при этом нормальные аллели этого гена содержат 5–37 повторов. Чем больше степень экспансии, тем тяжелее клинические проявления заболевания; наибольшая степень экспансии наблюдается при тяжелой неонатальной форме. В редких случаях нуклеотидные повторы не выявляются, вероятно, это обусловлено спонтанной коррекцией предшествующей экспансии посредством феномена, который в настоящее время изучен не полностью. Второй тип миотонической дистрофии (PROMM) ассоциируется по крайней мере с двумя хромосомными локусами, отличными от локуса, определяющего развитие классической мышечной дистрофии. Однако обе формы заболевания имеют сходный патогенез, опосредованный мутантной мРНК. Дефекты сплайсинга РНК объясняют развитие резистентности к инсулину и миотонии при миотонической дистрофии.

Как клинические проявления заболевания, так и генетические процессы, лежащие в их основе, могут варьировать у сиблингов, а также у родителя и ребенка, страдающих миотонической дистрофией. В случае тяжелой неонатальной формы заболевания аномальный ген передается от матери в 94 % случаев; этот факт не может быть объяснен только повышением частоты бесплодия среди мужчин с миотонической дистрофией. Генетический анализ выявляет, что у детей с тяжелой неонатальной формой число повторов CTG кодона значительно больше, чем у пациентов с классической формой заболевания. При миотонической дистрофии часто наблюдается паттерн *антиципации*, при котором в каждом последующем поколении имеется тенденция к более тяжелым проявлениям заболевания, чем в предшествующем поколении.

**Лечение.** Специфическая медикаментозная терапия отсутствует, однако во многих случаях возможно лечение осложнений со стороны сердца, эндокринной системы, ЖКТ и глаз. При неонатальной форме заболевания может быть эффек-

тивна физиотерапия и ортопедическое лечение контрактур.

Возможно уменьшение выраженности миотонии и восстановление функциональных возможностей с помощью препаратов, повышающих порог деполяризации мышечной оболочки, таких как мексилетин, фенитоин, карбамазепин, прокаинамид и хинидина сульфат. Эти препараты вызывают кардиотропный эффект, поэтому перед их назначением необходима оценка сердечной функции. Фенитоин и карбамазепин применяются в тех же дозах, в которых эти препараты используются как антиконвульсанты (см. п. 616.4). Необходимо поддерживать сывороточную концентрацию фенитоина на уровне 40–80 мкмоль/л и карбамазепина на уровне 35–50 мкмоль/л. Если двигательные нарушения пациента обусловлены прежде всего мышечной слабостью, а не миотонией, эти препараты неэффективны.

**Другие миотонические синдромы.** Большинство пациентов с миотонией страдают миотонической дистрофией. Однако миотония встречается не только при миотонической дистрофии, но и при некоторых редких заболеваниях.

**Миотоническая хондродистрофия (болезнь Шварцца–Джампеля)** — редкое врожденное заболевание, характеризующееся генерализованной мышечной гипертрофией и слабостью. Дизморфия и рентгенографические изменения длинных костей напоминают проявления болезни Моркио (см. т. 2, гл. 136), однако аномальные мукополисахариды не обнаруживаются. Отмечаются карликовость, аномалии суставов и блефарофимоз. Зарегистрировано несколько случаев заболевания у детей от близкородственных браков, что позволяет предположить аутосомно-рецессивный тип наследования. В некоторых случаях болезни Шварцца–Джампеля выявляется мышечный протеин перлекан, кодируемый геном *SJS1*, — крупный гепаран-сульфат протеогликан, который входит в состав клеточных оболочек и хряща. Этот белок обуславливает мышечную гипервозбудимость и хондродисплазию.

ЭМГ выявляет постоянную электрическую активность в мышечных волокнах, близко напоминающую или идентичную миотонии. В мышечном биоптате неспецифические миопатические признаки, которые выражены минимально в одних случаях и значительно в других. Саркотубулярная система расширена.

*Врожденная миотония* (болезнь Томсена) относится к каналопатиям и характеризуется слабостью и генерализованной мышечной гипертрофией, что обуславливает атлетическое телосложение (как у спортсменов, занимающихся бодибилдингом) детей с врожденной миотонией. Миотония значительно выражена и может возникать в возрасте 2–3 лет и раньше, чем при миотонической дистрофии. Течение заболевания стационарное, в течение многих лет отсутствует видимое прогрессирование клинических симптомов. Мышечная биопсия определяет минимальные патологические изменения, ЭМГ — миотонию. В различных семьях регистрируется аутосомно-доминантный тип наследования (болезнь Томсена) или аутосомно-рецессивный тип (болезнь Беккера, не следует путать с миотонической мышечной дистрофией Беккера/Дюшенна). В редких случаях миотоническая дистрофия и врожденная миотония бывают у членов одной семьи. В основе аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной форм заболевания лежит аномалия гена в одном и том же локусе — 7q35. Этот ген имеет важное значение для поддержания нормального строения каналов для ионов  $Cl^-$  сарколеммы и T-тубулярных мембран.

*Парамииотония* представляет собой температурно-обусловленную миотонию, которая провоцируется холодом и уменьшается при теплой температуре окружающей среды. Проявления заболевания возникают при плавании в холодной воде или когда пациенты недостаточно тепло одеты в холодную погоду. Врожденная парамииотония обусловлена дефектом гена в локусе 17q13.1–13.3, аномалия гена в том же локусе обнаружена при гиперкалиемическом периодическом параличе. В отличие от врожденной миотонии, парамииотония представляет собой болезнь натриевых каналов. К этой категории каналопатий относится и миотоническая дистрофия.

При натриевой каналопатии физические упражнения вызывают нарастающую миотонию, в то время как при патологии каналов для ионов  $Cl^-$  физические упражнения приводят к уменьшению миотонии. Этот признак можно легко выявить во время осмотра, попросив пациента повторно крепко закрывать и открывать глаза. При болезни натриевых каналов при этом пациент испытывает нарастающее затруднение, при патологии каналов для ионов  $Cl^-$  по мере продолжения движений их выполнение облегчается.

## 630.4. КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ

Этот термин охватывает группу прогрессирующих наследственных миопатий, при которых поражаются главным образом мышцы тазового и плечевого пояса. В конечном итоге также развивается атрофия и слабость мышц дистальных отделов конечностей. При некоторых формах формируется гипертрофия икроножных мышц и контрактура голеностопных суставов, в связи с чем может быть ошибочно диагностирована мышечная дистрофия Беккера.

Первые *клинические проявления* заболевания редко возникают до среднего или старшего детского возраста либо могут быть отсрочены до раннего зрелого возраста. Боль в нижней части спины может служить первой жалобой и обусловлена формированием лордоза в связи со слабостью ягодичных мышц. Потеря способности к ходьбе (больные прикованы к инвалидному креслу) наблюдается обычно около 30 лет. Скорость прогрессирования заболевания варьирует в разных поколениях одной семьи, но одинакова у пациентов одного поколения. Характерна слабость мышц-сгибателей и -разгибателей шеи, однако поражение мышц лица, языка и других мышц бульбарной группы встречается редко. По мере прогрессирования мышечной слабости и атрофии сухожильные рефлексы снижаются. Поражение сердца нехарактерно. Интеллект, как правило, не снижен. Дифференциальный диагноз конечностно-поясной мышечной дистрофии следует проводить с ювенильной спинальной мышечной атрофией (болезнь Кугельберга–Веландер), миастенией и метаболическими миопатиями:

В большинстве случаев конечностно-поясная мышечная дистрофия наследуется по аутосомно-рецессивному типу, в некоторых семьях наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования. В последнем случае заболевание часто характеризуется доброкачественным течением и функциональные нарушения выражены незначительно.

ЭМГ и мышечная биопсия подтверждают диагноз мышечной дистрофии, но ни один из этих методов не специфичен настолько, чтобы установить точный *диагноз* без дополнительных клинических критериев. В некоторых случаях выявляется дефицит адхалена — дистрофинассоциированного гликопротеида сарколеммы; этот специфический дефект можно определить иммуноцитохимически на материале мышечной биопсии. Характерно по-

вышение активности КФК в крови, однако она варьирует в разных семьях. ЭКГ, как правило, без изменений. При одной аутосомно-доминантной форме конечностно-поясной мышечной дистрофии *генетический дефект* локализован на длинном плече хромосомы 5. При аутосомно-рецессивной форме ген картирован на длинном плече хромосомы 15. Продукт мутантного гена — дистрофин-ассоциированный протеин в саркогликановом комплексе (саркогликанопатия) ответствен за развитие некоторых случаев конечностно-поясной мышечной дистрофии с аутосомно-рецессивным типом наследования. Адхален — это  $\alpha$ -саркогликан; встречаются другие формы конечностно-поясной мышечной дистрофии, обусловленные дефицитом  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -саркогликана. В нормальных (неизмененных) гладких мышцах  $\alpha$ -саркогликан замещается на  $\epsilon$ -саркогликан.

Другая группа конечностно-поясных мышечных дистрофий обусловлена аллельными мутациями гена дисферлина (*DYSF*). Аномальный ген отвечает за синтез протеина, необходимого для структурной целостности сарколеммы, хотя и не ассоциированного с комплексом дистрофин-гликопротеид. *DYSF* взаимодействует с кавеолином-3 или калпаином-3; дефицит *DYSF* может быть вторичным по отношению к дефектам этих продуктов других генов. Описаны формы с аутосомно-рецессивным (миопатия Миоши) и аутосомно-доминантным типом наследования. Обе формы миопатий характеризуются медленно прогрессирующим течением с дебютом в подростковом или молодом возрасте и возможным поражением как дистальных, так и проксимальных мышц. Кардиомиопатия развивается редко. При дисферлинопатиях обнаружено повышение активности КФК в крови в несколько тысяч раз. Ультроструктурные изменения включают утолщение базальной пластинки над дефектами сарколеммы и замещение сарколеммы множественными слоями, состоящими из мелких пузырьков. Количество регенерирующих мышечных волокон превосходит таковое мышечных волокон с признаками дегенеративных изменений.

### 630.5. ПЛЕЧЕ-ЛОПАТОЧНО-ЛИЦЕВАЯ МИОПАТИЯ

Плече-лопаточно-лицевая миопатия, известная также как *болезнь Ландузи-Дежерина*, вероятно, представляет собой не одно заболевание, а группу

заболеваний со сходными клиническими проявлениями. Характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Часто обнаруживается *генетическая антиципация* в нескольких поколениях одной семьи: в последующих поколениях нарастает тяжесть клинических проявлений и заболевание дебютирует в более раннем возрасте, чем в предшествующих поколениях. Генетический механизм аутосомно-доминантной плече-лопаточно-лицевой миопатии включает интегральные делеции 3,3 kb (D4Z4) в субтеломерической области в локусе 4q35. Близко гомологичные повторы 3,3 kb в субтеломерическом локусе 10q26 в сочетании с хромосомной транслокацией или конверсией последовательности между этими двумя регионами, возможно, предрасполагают к перестройкам ДНК, лежащим в основе плече-лопаточно-лицевой миопатии.

**Клинические проявления.** При плече-лопаточно-лицевой миопатии мышечная слабость наиболее выражена и раньше появляется в мимических мышцах и мышцах плечевого пояса. Слабость мимической мускулатуры при этом заболевании имеет отличия от миотонической дистрофии: вместо инверсии и V-образной формы верхней губы (как при миотонической дистрофии) выявляются округление рта и протрузия верхней и нижней губы («губы тапира»). Невозможность полностью закрыть глаза во сне — характерное проявление слабости мышц верхней части лица. У некоторых пациентов имеется слабость наружных мышц глаз, хотя офтальмоплегия развивается редко. Плече-лопаточно-лицевая миопатия в редких случаях ассоциируется с синдромом Мебиуса. Слабость мышц языка и глоточных мышц может отсутствовать и никогда не выражена настолько сильно, как слабость мимической мускулатуры. Потеря слуха, которая может носить субклинический характер, васкулопатия сетчатки (неотличимая от синдрома Коутса) — дополнительные признаки заболевания, особенно характерные для тяжелых случаев плече-лопаточно-лицевой миопатии с дебютом в раннем детском возрасте.

Выражен симптом крыловидных лопаток, который часто встречается уже в грудном возрасте, уплощен или даже западает контур дельтовидной мышцы, слабость и атрофия двуглавой и трехглавой мышц плеча. В мышцах тазового пояса и бедер в конечном итоге также наблюдается потеря силы и атрофия, отмечаются симптом Говерса и походка Тренделенбурга. Контрактура встречается редко.

Слабость пальцев и кистей рук иногда первый симптом заболевания. Слабость передней большеберцовой и малоберцовых мышц может приводить к появлению симптома свисающей стопы; это осложнение обычно развивается только при длительном течении заболевания в сочетании с тяжелой мышечной слабостью. Лордоз в поясничной области и кифосколиоз — характерные осложнения, возникающие вследствие поражения аксиальных мышц. Гипертрофия икроножных мышц нехарактерна.

Течение плече-лопаточно-лицевой миопатии может быть доброкачественным и сопровождаться минимальным ограничением двигательной активности. Клинические проявления в детском возрасте могут отсутствовать; дебют бывает отсрочен до зрелого возраста. В отличие от большинства других мышечных дистрофий характерна асимметрия мышечной слабости.

**Лабораторные исследования.** Активность КФК и других ферментов в крови значительно варьирует от нормальных или почти нормальных значений до повышения в несколько тысяч раз. Необходима ЭКГ, хотя обычно патологические изменения на ней не выявляются. На ЭМГ неспецифические миопатические мышечные потенциалы. Молекулярно-генетическое исследование рекомендуется как в индивидуальных, так и в семейных случаях заболевания для определения прогноза.

**Диагноз и дифференциальная диагностика.** Результаты мышечной биопсии показывают, что существует не одна, а несколько форм плече-лопаточно-лицевой миопатии. Клинические данные позволяют предположить, что термин «*миопатия плече-лопаточно-лицевая*» применяется для описания нескольких отдельных заболеваний. Результаты мышечной биопсии и ЭМГ дают возможность отличить первичную миопатию от нейрогенного заболевания со сходным поражением мышечных групп. Общие гистопатологические признаки при мышечной биопсии включают выраженную пролиферацию соединительной ткани между мышечными волокнами, крайнюю вариабельность размера волокон, множество гипертрофированных и атрофированных волокон, рассеянные волокна с дегенеративными изменениями и регенерирующие волокна. Выделен также воспалительный тип плече-лопаточно-лицевой миопатии с обширной лимфоцитарной инфильтрацией мышечных пучков. Несмотря на сходство этой формы с воспалительными миопатиями, такими как полимиозит,

доказательства аутоиммунной природы заболевания отсутствуют, стероидная и иммуносупрессивная терапия не изменяют клинического течения заболевания. Точный диагноз на основании гистопатологических изменений имеет большое значение для выбора терапии. Обнаружение признаков мононуклеарной клеточной воспалительной инфильтрации при биопсии мышц у детей до 2 лет обычно указывает на плече-лопаточно-лицевую миопатию.

**Лечение.** Физиотерапия неэффективна в отношении повышения мышечной силы или замедления прогрессирования мышечной слабости и атрофии. При симптоме свисающих стоп и сколиозе возможна ортопедическая коррекция. Улучшение внешнего вида лица с косметической целью может быть достигнуто с помощью реконструктивных хирургических операций, при которых широкая фасция смещается на скуловую мышцу и скуловую головку квадратной мышцы верхней губы.

## 630.6. ВРОЖДЕННАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ

Название *врожденная мышечная дистрофия* терминологически неверно, так как все мышечные дистрофии генетически детерминированы. Этот термин применяется для описания нескольких различных заболеваний со сходными признаками, включающими тяжелое поражение при рождении обычно с последующим неожиданно доброкачественным клиническим течением. Как правило, эти заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

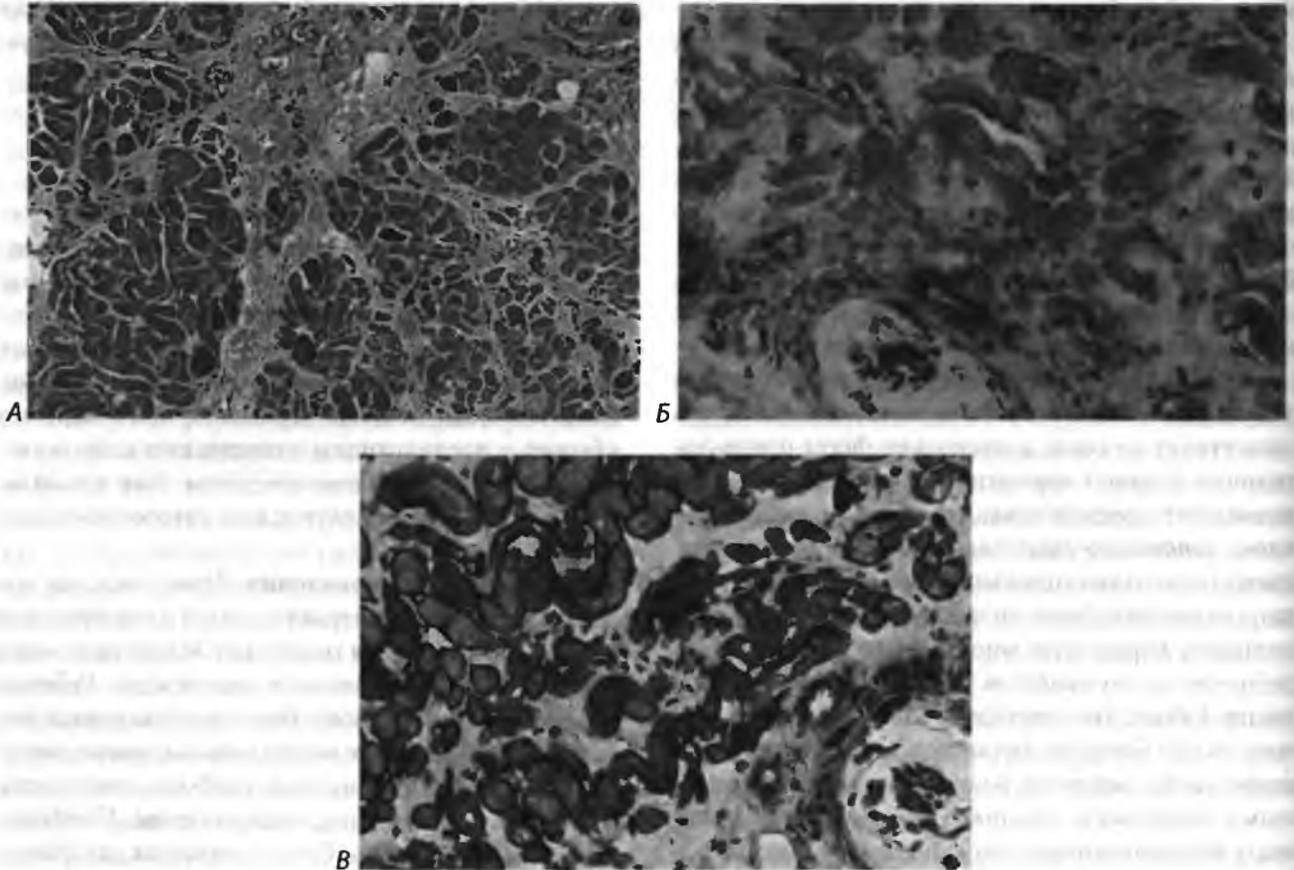
**Клинические проявления.** При рождении часто наблюдаются контрактуры или артрогрипоз и диффузная мышечная гипотония. Мышечная масса слабо развита на туловище и конечностях. Ребенок плохо удерживает голову. Возможно умеренное поражение мимических мышц, однако такие симптомы, как офтальмоплегия, слабость глоточных мышц и слабое сосание, нехарактерны. У небольшой части пациентов бывает тяжелая дисфагия, требующая регулярного зондового питания или наложения гастростомы. Сухожильные рефлексy могут быть снижены или отсутствовать. Артрогрипоз характерен для всех форм врожденной мышечной дистрофии (см. п. 629.9).

Одна из форм врожденной мышечной дистрофии — болезнь Фукуямы — представляет собой

вторую по распространенности мышечную дистрофию в Японии (после дистрофии Дюшенна). Это заболевание также встречается у детей в Дании, Германии, Скандинавии и Турции. При болезни Фукуямы поражение скелетной мускулатуры обычно сопровождается тяжелой кардиомиопатией и пороком развития головного мозга. В клинической картине выражены симптомы поражения этих органов: кардиомегалия, сердечная недостаточность, умственная отсталость, судороги, микроцефалия и дефицит массы тела. Аномальный ген при врожденной мышечной дистрофии Фукуямы картирован в локусе 8q31–33 у японских пациентов.

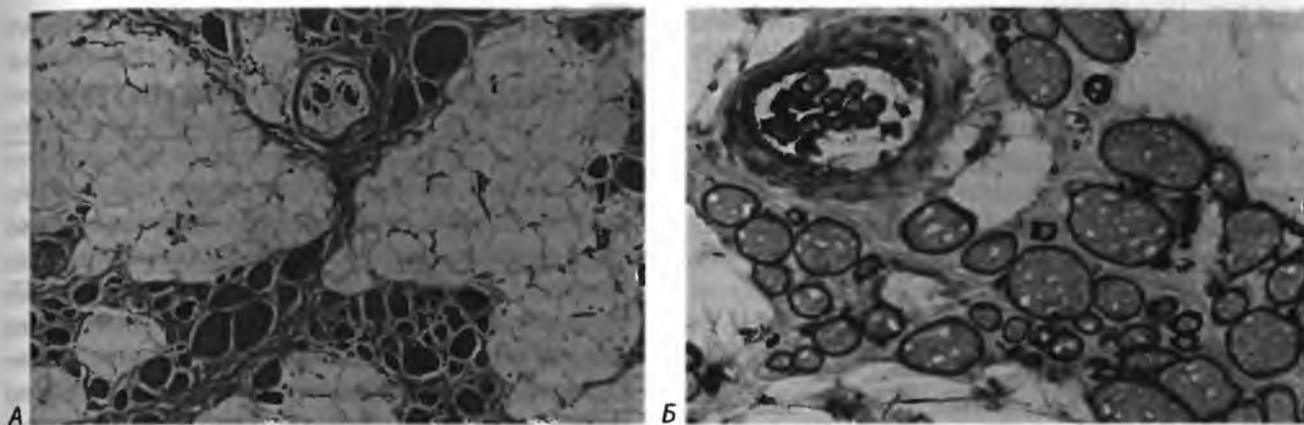
Признаки поражения нервной системы могут сопровождать и другие формы врожденной мышечной дистрофии кроме болезни Фукуямы. Наи-

большей изменчивостью отличается психический и неврологический статус пациентов; отсутствие неврологических нарушений и нормальный интеллект не позволяют исключить это заболевание, если имеются характерные клинические проявления, указывающие на эту форму миопатии. Пороки развития головного мозга могут варьировать от тяжелой дисплазии (голопрозэнцефалия, лиссэнцефалия) до менее распространенных поражений (агенезия мозолистого тела, локальная гетеротопия коры большого мозга и подкоркового белого вещества, гипоплазия мозжечка). Врожденная мышечная дистрофия постоянно сочетается с дисгенезиями мозга при синдроме Уолкера–Варбурга и болезни Сантавоури (болезни мышц-глаз-головного мозга). Патоморфологические исследования вы-



**Рис. 630.5.** Биопсия четырехглавой мышцы 6-месячной девочки с врожденной мышечной дистрофией с дефицитом мерозина ( $\alpha_2$ -ламинина):

А — при гистологическом исследовании выявляется обширная пролиферация коллагеновой соединительной ткани и инфильтрация соединительной тканью мышечных волокон. Мышечные волокна варьируют по диаметру, однако некротизированные волокна встречаются редко; Б — иммуноцитохимический анализ выявляет отсутствие мерозина ( $\alpha_2$ -ламинина) во всех мышечных волокнах, включая интрафузальные волокна мышечных веретен, видимые в нижней части рисунка; В — выраженность дистрофина (центральный домен) соответствует норме (сравните с рис. 630.2, 630.3 и 630.6)



**Рис. 630.6.** Биопсия четырехглавой мышцы 2-летней девочки с врожденной мышечной дистрофией:

**А** — тяжелые нарушения фасцикулярной структуры мышцы. Мышца замещена жировой и соединительной тканью; наблюдается небольшая группа сохранившихся мышечных волокон разного размера, включая мышечное веретено (в верхней части); **Б** — нормальное содержание мерозина обнаруживается как в экстрафасциальных волокнах всех размеров, так и в интрафасциальных волокнах мышечных веретен. Тяжесть миопатии не связана с наличием или отсутствием мерозина при врожденной мышечной дистрофии (сравните с рис. 630.5)

являют аномалии миграции нейробластов в коре большого мозга, мозжечке и стволе мозга. Другая изолированная форма врожденной мышечной дистрофии характеризуется микроцефалией и умственной отсталостью.

**Лабораторные исследования.** Уровень КФК в крови обычно умеренно повышен и достигает от нескольких сотен до многих тысяч ЕД/л. В некоторых случаях содержание КФК в крови может быть на верхней границе нормы. ЭМГ выявляет неспецифические миопатические изменения. При всех формах врожденной мышечной дистрофии в схему обследования необходимо включать оценку функции сердечной деятельности и методы нейровизуализации мозга. Мышечная биопсия необходима для подтверждения диагноза.

**Диагностика.** Мышечная биопсия имеет диагностическое значение как в неонатальном периоде, так и в более старшем возрасте. Определяется избыточная пролиферация коллагена эндомизия. Уже при рождении отдельные мышечные волокна окутаны соединительной тканью, при этом волокна принимают округлую форму в поперечном сечении и как бы окружены жесткой муфтой, что особенно заметно при их сокращении. Соединительная ткань перимизия и жировая ткань избыточно развиты, пучковая организация мышцы может быть нарушена вследствие фиброза. В культурах тканей внутримышечных фибробластов повышен синтез коллагена, при этом его структура не изменена. Мышечные волокна варьируют в диаметре, могут

выявляться центральные ядра, расщепление миофибрилл и другие изменения цитоархитектоники. Встречаются разрозненные волокна с дегенеративными и регенеративными изменениями. Отсутствуют воспалительные изменения или аномальные включения. Иммуноцитохимический метод выявляет отсутствие мерозина ( $\alpha_2$ -цепи ламинина) в области сарколеммы примерно в 50 % случаев и нормальное содержание мерозина у остальных пациентов (рис. 630.5 и 630.6). Мерозин — белок, связывающий сарколемму мышечных волокон с базальной пластинкой или основной мембраной. Дефект мерозина обусловлен мутацией гена *LAMA2*, расположенной в локусе 6q22–q23. Наличие или отсутствие мерозина не всегда коррелирует с тяжестью миопатии и не всегда позволяет прогнозировать течение заболевания. Однако у пациентов с дефицитом мерозина имеется тенденция к более тяжелому поражению головного мозга и более тяжелым проявлениям миопатии. В некоторых случаях выявляется вторичное уменьшение количества адхалена ( $\alpha$ -дистрогликана).

**Лечение.** Проводится поддерживающая терапия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Angelini C., Fanin N., Freda M. P. et al. The clinical spectrum of sarcoglycanopathies. *Neurology* 1999; 52: 176.  
 Bonne G., Muchin A., Helbling-Leclerc A. et al. Clinical and genetical heterogeneity of laminopathies. *Acta Myologica* 2001; 20: 138.

- Brook J. D., McCurrach M. E., Harley H. G. et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3N end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68: 799.
- Brouwer O. F., Padberg G. W., Wijmenga C. et al. Facioscapulothoracic muscular dystrophy in early childhood. *Arch Neurol* 1994; 51: 387.
- Colomer J., Iturriaga C., Bonne G. et al. Autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy; a new family with late diagnosis. *Neuromusc Disord* 2002; 12: 19.
- Duggan D. J., Gorospe J. R., Fanin N. et al. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 618.
- Miller G., Wessel H. B. Diagnosis of dystrophinopathies: Review for the clinician. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 3.
- Monsieurs K. G., Van Broeckhoven C., Martin J. J. et al. Gly241Arg mutation indicating malignant hyperthermia susceptibility: Specific cause of chronically elevated serum creatine kinase activity. *J Neurol Sci* 1998; 154: 62.
- Moxley R. T., Meola G. Myotonic dystrophy. In: *Neuromuscular Disorders: From Basic Mechanisms to Clinical Management* / F. Deymeer (ed.). *Monogr Clin Neurosci* 2000; 18: 61–78.
- Nicole S., Vicart S., Davoine C. S. et al. Mutations of perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, cause Schwartz-Jampel syndrome: a new mechanism for myotonia? *Acta Myologica* 2001; 20: 130.
- Rose M. R. Neurological channelopathies. *BMJ* 1998; 316: 1104.
- Ruggieri V., Lubieniecki F., Meli F. et al. Merosin-positive congenital muscular dystrophy with mental retardation, microcephaly and central nervous system abnormalities unlinked to the Fukuyama muscular dystrophy and muscular-eye-brain loci: Report of three siblings. *Neuromusc Disord* 2001; 11: 570.
- Santavuori P., Valanne L., Autti T. et al. Muscle-eye-brain disease: Clinical features, visual evoked potentials and brain imaging in 20 patients. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 1: 41.
- Sewry C. A., Brown B. C., Mercuri E. et al. Skeletal muscle pathology in autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy with lamin A/C mutations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001; 27: 241.
- Tokgozoglul S., Ashizawa T., Pacifico A. et al. Cardiac involvement in a large kindred with myotonic dystrophy. *JAMA* 1995; 274: 813.
- Tsilfidis C., MacKenzie A. E., Mettler G. et al. Correlation between CTG trinucleotide repeat length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy. *Nat Genet* 1992; 1: 192.
- van Deutekom J. C., Baaker E., Lemmers R. J. et al. Evidence for subtelomeric exchange of 3.3 kb tandemly repeated units between chromosomes 4q35 and 10q26: Implications for genetic counselling and etiology of FSHD1. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1997–2003.
- Voit T. Congenital muscular dystrophies: 1997 update. *Brain Dev* 1998; 20: 65.

## Глава 631

### Эндокринные миопатии

**Тиреоидная миопатия** (см. также т. 2, ч. XIV, разд. 2). Тиреотоксикоз служит причиной слабости и атрофии отдельных мышечных групп в сочетании с миопатическими изменениями на ЭМГ. Тироксин связывается с миофибриллами и при его избыточном содержании вызывает нарушение сократительной функции миофибрилл. Гипертиреоз может также индуцировать развитие миастении и периодического гипокалиемического паралича.

Гипотиреоз, врожденный или приобретенный, приводит к гипотонии и слабости проксимальных мышц. Хотя для гипотиреоза наиболее характерна мышечная атрофия, одна из форм кретинизма (синдром Кохера–Дебре–Семелена) характеризуется генерализованной псевдогипертрофией слабых мышц. У младенцев атлетическое телосложение, свойственное врожденной миотонии. Активность КФК в крови повышена при гипотиреоидной миопатии и возвращается к норме после заместительной терапии гормонами щитовидной железы. Мышечная биопсия выявляет миопатические изменения, включая некроз мышечных волокон и, иногда, центральные стержни.

Как клинические, так и патоморфологические признаки как гипертиреоидной, так и гипотиреоидной миопатии исчезают после рационального лечения заболеваний щитовидной железы.

**Гиперпаратиреоз** (см. т. 2, гл. 163). У большинства пациентов с первичным гиперпаратиреозом развивается слабость, повышенная утомляемость и атрофия мышц. Эти симптомы претерпевают обратное развитие после удаления аденомы околощитовидной железы.

**Стероидиндуцированная миопатия.** Как при первичной болезни Кушинга, так и при ятрогенном кушингоидном синдроме в результате кортикостероидной терапии возможно развитие прогрессирующей слабости в проксимальных мышечных группах, повышение активности КФК в крови и миопатические изменения при ЭМГ и мышечной биопсии (см. т. 2, гл. 167). Миозиновые филаменты могут быть селективно утрачены. Наибольшая вероятность развития *стероидной миопатии* существует при приеме фторированных стероидов, таких как дексаметазон. Дексаметазон изменяет содержание церамида в мо-

тубулах в развивающихся мышцах. У пациентов с дерматомиозитом или другими миопатиями, при которых проводится терапия кортикостероидными гормонами, иногда бывает трудно отличить резистентность к лечению первичного заболевания от стероидиндуцированной мышечной слабости, особенно после длительного приема кортикостероидных гормонов. У всех пациентов, принимающих стероидные гормоны в течение длительного времени, развивается обратимая атрофия мышечных волокон II типа, которая рассматривается как *эффект стероидной терапии*, но не как стероидная миопатия, за исключением случаев прогрессирования этого состояния до развития стероидной миопатии.

Гиперальдостеронизм (синдром Конна) сопровождается эпизодической обратимой мышечной слабостью, напоминающей таковую при периодическом параличе. Миопатия с поражением проксимальных мышечных групп может стать необратимой в хронических случаях. Во время острых приступов иногда возникают повышение активности КФК в крови и даже миоглобинурия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Gellera C., Verderio E., Floridia G. et al. Assignment of the human carnitine palmitoyltransferase (CPT1) to chromosome 1p32. *Genomics* 1994; 24: 195.
- Hilton-Jones D., Squier M., Taylor D. et al. Metabolic Myopathies. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1995.
- Lestienne P., Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988; 1: 885.
- Mastaglia F. L., Ojeda V. J., Sarnat H. B. et al. Myopathies associated with hypothyroidism. *Aust N Z J Med* 1988; 18: 799.
- Tsujiro S., Shanske S., DiMauro S. et al. Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Med* 1993; 329: 241.

## Глава 632

### Метаболические миопатии

#### 632.1. ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ПАРАЛИЧ (КАЛИЙЗАВИСИМЫЙ)

Обратимые эпизоды мышечной слабости или паралича, известные под названием *периодический*

*паралич*, сочетаются с транзиторным изменением уровня калия в крови, обычно с гипокалиемией, но иногда с гиперкалиемией. Все семейные формы периодического паралича обусловлены мутацией в генах, кодирующих вольтажзависимые ионные каналы в мышцах: натриевые, кальциевые и калиевые. Во время приступов миофибриллы не воспринимают электрические стимулы, хотя сократительный аппарат может нормально реагировать на приток кальция. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. У некоторых пациентов приступы провоцируются приемом тяжелой углеводной пищи, инсулином, адреналином (в том числе повышением уровня адреналина при эмоциональном стрессе, гиперальдостеронизме или гипертиреозе), введением амфотерицина В или приемом лакричника (солодкового корня). Аномальный ген картирован в локусе 17q13.1–13.3 при *гиперкалиемическом периодическом параличе* (а также при врожденной параамиотонии) и в локусе 1q31–32 при *гипокалиемическом периодическом параличе*.

В детском возрасте периодический паралич часто проявляется в виде приступов; после пробуждения пациент не способен двигаться, восстановление мышечной силы происходит медленно, в течение нескольких минут или часов. Мышцы, сохраняющие свою активность во сне, такие как диафрагма и мышца сердца, не поражаются. При осмотре пациентов между приступами патологии не выявляется, однако у взрослых пациентов приступы становятся более частыми, развивается прогрессирующая миопатия со стойкой мышечной слабостью в промежутках между приступами.

Изменение уровня калия в сыворотке крови возникает только во время острых эпизодов и сопровождается изменением зубца Т на ЭКГ. Гипокалиемия может быть следствием изменения кальциевого градиента. Активность КФК во время приступов может быть умеренно повышена. Результаты мышечной биопсии в межприступном периоде часто соответствуют норме, но во время приступа в биоптате вакуолярная миопатия. Патологические изменения при периодическом параличе одинаковы независимо от того, вызвано ли заболевание дефектом натриевых или калиевых каналов. Это позволяет предположить, что патологические изменения обусловлены периодическим паралитическим состоянием, а не специфической каналопатией. Вакуоли представляют собой расширения саркоплазматического ретикулума и инвагинации

экстрацеллюлярного пространства в цитоплазму клетки. Вакуоли могут быть заполнены гликогеном. Гипогликемия не развивается.

## 632.2. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

См. также т. 2, гл. 130 и п. 629.4.

Этот синдром обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу. Злокачественная гипертермия развивается у всех пациентов с болезнью центрального стержня, однако может возникать не только при этой форме миопатии. Ген картирован в локусе 19q13.1 как при болезни центрального стержня, так и при злокачественной гипертермии, не ассоциированной с этой специфической формой миопатии. С развитием злокачественной гипертермии ассоциируется по крайней мере 15 различных мутаций этого гена. Ген кодирует синтез рианодинового рецептора, тетрамерный кальциевый канал в саркоплазматическом ретикулуме, соответствующий кальцийзависимым каналам поперечных тубул. Злокачественная гипертермия в редких случаях развивается при дистрофии Дюшенна и других мышечных дистрофиях, при некоторых других формах миопатий и как изолированный синдром, не ассоциированный с другими заболеваниями мышц. У детей со злокачественной гипертермией иногда отмечаются характерные черты лица. Заболевание может возникать в любом возрасте, в том числе у недоношенных новорожденных, родившихся с помощью кесарева сечения под общей анестезией.

Острые приступы провоцируются введением препаратов для общей и (иногда) местной анестезии. Внезапно отмечаются крайне высокая лихорадка, ригидность мышц, метаболический и респираторный ацидоз; уровень КФК в крови очень высокий и может достигать 35 000 ЕД/л. Миоглобинурия может приводить к тубулярному некрозу и острой почечной недостаточности.

Мышечная биопсия во время эпизода злокачественной гипертермии или вскоре после него выявляет некроз мышечных волокон, обозначаемый термином «рабдомиолиз». В межприступном периоде мышечная биопсия не выявляет патологических изменений, за исключением тех случаев, когда злокачественная гипертермия возникает на фоне хронической миопатии.

Очень важно определить пациентов из группы риска по развитию злокачественной гипертермии, так как возможно предотвратить приступ введением дантролена натрия перед анестезией. Обследование пациентов из группы риска, например сиблингов пациентов, у которых зарегистрирован эпизод злокачественной гипертермии, проводится с помощью кофеинового контрактильного теста. Препарат мышечной ткани в солевом растворе после недавно взятой биопсии подвергается действию кофеина и других препаратов, при этом наблюдается патологический спазм мышечных волокон. Аномалию рецепторов можно выявить при иммунохимическом анализе в замороженных срезах мышц. Аномалия гена, кодирующего рианодиновые рецепторы, выявляется у 50 % пациентов; генетический анализ разработан только для этой генетической группы. Другой ген, возможно обуславливающий развитие заболевания, находится в локусе 1q31.

Кроме наследственного заболевания злокачественной гипертермии некоторые препараты могут индуцировать рабдомиолиз и миоглобинурию, которая может осложниться почечной недостаточностью. Однако это явление обычно встречается у пациентов, предрасположенных к развитию некоторых других метаболических заболеваний. Например, вальпроевая кислота может индуцировать этот процесс у детей с митохондриальными цитопатиями или с дефицитом карнитинпальмитоилтрансферазы.

## 632.3. ГЛИКОГЕНОЗЫ

См. также т. 2, гл. 135.

*Гликогеноз I типа* (болезнь Гирке) — не истинная миопатия, а заболевание, обусловленное дефицитом печеночного фермента глюкозо-6-фосфатазы, который в норме не присутствует в мышце, тем не менее у детей с этим заболеванием выявляется гипотония и умеренно выраженная мышечная слабость неизвестной этиологии. *Гликогеноз II типа* (болезнь Помпе) — аутосомно-рецессивно унаследованный дефицит гликолитического лизосомного фермента кислой мальтазы. Из 12 известных типов гликогенозов только II тип обусловлен дефектом лизосомного фермента. Аномальный ген картирован в локусе 17q23. Описано две формы заболевания. Младенческая форма характеризуется тяжелой генерализованной миопатией и кардиомиопатией. У пациентов выявляется кардиомегалия,

гепатомегалия, диффузная гипотония и мышечная слабость. Активность КФК в крови значительно повышена. Мышечная биопсия выявляет вакуолярную миопатию в сочетании с нарушением активности ферментов лизосом, таких как кислая и щелочная фосфатазы. Смерть обычно наступает в младенческом или раннем детском возрасте.

Поздняя детская или взрослая форма представлена миопатией с более легким течением, без увеличения сердца и печени. Клинические проявления могут отсутствовать до позднего детского или раннего зрелого возраста, однако возможно появление признаков мышечной слабости (обусловленной миопатией) и гипотонии даже в раннем младенческом возрасте. Активность КФК в крови значительно повышена, результаты мышечной биопсии имеют диагностическое значение даже на пресимптомной стадии заболевания.

Диагноз гликогеноза II типа подтверждается при количественном анализе активности кислой мальтазы при биопсии мышц или печени. При редком варианте дефицита кислой мальтазы с легким течением ее активность при биопсии мышц может находиться на нижней границе нормы с периодическим снижением до субнормального уровня, при этом результаты мышечной биопсии напоминают гликогеноз II типа, но изменения выражены более умеренно. Другая форма — *болезнь Данона* — характеризуется X-сцепленным рецессивным типом наследования, аномальный ген картирован в локусе Xq14. В основе заболевания лежит первичный дефицит *протеина-2 мембран лизосом (LAMP2)*, который приводит к развитию гипертрофической кардиомиопатии, миопатии с поражением мышц проксимальных отделов конечностей и умственной отсталости.

*Гликогеноз III типа (болезнь Форбса-Кори)* обусловлен дефицитом фермента, расщепляющего гликоген (амило-1,6-глюкозидаза). Это наиболее распространенный гликогеноз с наименее тяжелыми клиническими проявлениями по сравнению с другими типами гликогенозов. В младенческом возрасте часто встречаются такие симптомы, как гипотония, мышечная слабость, гепатомегалия, гипогликемия при исследовании крови натощак, однако эти симптомы часто спонтанно исчезают и в детском возрасте, а также у взрослых клинические проявления могут отсутствовать. В других случаях отмечается медленное прогрессирование атрофии мышц дистальных отделов конечностей,

цирроза печени и сердечной недостаточности. При мышечной биопсии обнаруживаются минимально выраженные миопатические изменения, включающие вакуолизацию мышечных волокон.

*Гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена)* обусловлен дефицитом фермента, участвующего в синтезе гликогена, приводящего к синтезу аномальных молекул гликогена — амилопектина — в печени, ретикулоэндотелиальных клетках, скелетной мускулатуре и сердечной мышце. Гипотония, генерализованная мышечная слабость, атрофия мышц и контрактуры — характерные признаки миопатического процесса. Большинство пациентов умирает до 4-летнего возраста в связи с развитием печеночной или сердечной недостаточности. Описаны отдельные случаи заболевания у детей без признаков нервно-мышечного заболевания.

*Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардила)* обусловлен дефицитом мышечной фосфорилазы, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу, аномальный ген картирован в локусе 11q13. Основным клиническим проявлением заболевания служит непереносимость физической нагрузки, которая вызывает болезненный мышечный спазм (крампи), мышечную слабость и миоглобинурию; однако между приступами мышечная сила не снижена. Активность КФК в крови повышена только во время физической нагрузки. Характерным клиническим признаком служит отсутствие наблюдаемого в норме повышения уровня лактата в крови во время физической нагрузки, приводящей к ишемии. Это обусловлено невозможностью превращения пирувата в лактат при анаэробных состояниях *in vivo*. Дефицит миофосфорилазы можно обнаружить с помощью гистохимических и биохимических методов в мышечном биоптате.

Редкая *неонатальная форма дефицита миофосфорилазы* вызывает бульбарные расстройства в раннем младенческом возрасте, которые могут быть настолько выражены, что приводят к летальному исходу в периоде новорожденности. В других случаях возможно медленное прогрессирование мышечной слабости, напоминающее мышечную дистрофию.

Отдаленный прогноз благоприятный. Пациенты должны научиться контролировать свой уровень физической нагрузки; тяжелой инвалидизации вследствие хронической миопатии или поражения сердца не отмечается.

*Гликогеноз VII (болезнь Таруи)* представляет собой дефицит мышечной фосфофруктокиназы.

Хотя это заболевание встречается реже, чем гликогеноз V типа, оба заболевания характеризуются непереносимостью физической нагрузки, похожим клиническим течением и невозможностью превращения пирувата в лактат. Биохимическое исследование мышечных биоптатов позволяет дифференцировать эти два типа гликогенозов. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, аномальный ген картирован в локусе 1cenq32 (сеп — центромера. — *Примеч. пер.*).

#### 632.4. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ МИОПАТИИ

См. также п. 621.2.

Ряд заболеваний с поражением мышц, головного мозга и других органов ассоциируется со структурными и функциональными аномалиями митохондрий, приводящими к дефектам анаэробного метаболизма клеток, электронной транспортной цепи и цикла Кребса. Структурные нарушения лучше видны при электронной микроскопии биоптатов мышц: кристы аномальной формы и сращения крист с паракристаллиновыми включениями. Гистохимически в биоптатах мышц зоны аномальной активности окислительных ферментов, иногда повышенное количество нейтральных липидов вследствие нарушения их метаболизма и рваные красные мышечные волокна в сочетании со скоплением мембранозного материала под мембраной мышечного волокна, более наглядного при применении специальных методов окрашивания. Эти характерные гистохимические и структурные изменения постоянны только в случае точечной мутации в митохондриальной тРНК. Крупные делеции мтДНК размером 5–7,4 kb (одиночная митохондриальная хромосома имеет размер 16,5 kb) ассоциируются с дефектами в окислительных ферментных комплексах дыхательной цепи митохондрий, если поражено хотя бы 2 % митохондрий, однако при исследовании биоптатов мышц морфологические или гистохимические изменения могут отсутствовать или быть минимально выражены даже при электронно-микроскопическом исследовании. Поэтому необходим количественный биохимический анализ биоптатов мышц для подтверждения диагноза.

Идентифицировано несколько различных митохондриальных заболеваний с первичным поражением поперечнополосатых мышц или сочетан-

ным поражением мышечной ткани и головного мозга. *Синдром Кирнса–Сеира* характеризуется триадой признаков: прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментная дегенерация сетчатки и дебют в возрасте до 10 лет. Часто бывают такие дополнительные симптомы, как АВ-блокада, нарушение функции мозжечка и высокий уровень белка в СМЖ, а также патологические изменения при исследовании ЗВП. Слабость мышц туловища и конечностей и дисфагия, как правило, не развиваются. Большинство случаев — спорадические.

*Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия* может быть изолированной или сопровождаться слабостью мышц конечностей, дисфагией и дизартрией. У небольшой части пациентов отмечаются и другие симптомы поражения ЦНС, в этих случаях диагностируется *офтальмоплегия плюс*. В некоторых поколениях определяется аутосомно-доминантный тип наследования, но большинство случаев — спорадические.

*Синдромы MERRF и MELAS* — другие митохондриальные заболевания с дебютом в детском возрасте. MELAS-синдром характеризуется задержкой роста, эпизодами рвоты, эпилептическими приступами и рецидивирующим церебральным инсультом — причиной развития гемипареза, гемипарезии или (даже) кортикальной слепоты и деменции. MELAS-синдром — дегенеративное заболевание, летальный исход наступает через несколько лет после дебюта клинических проявлений. Феномен рваных красных волокон характерен для комбинированного дефекта окислительных комплексов I и IV дыхательной цепи, однако в редких случаях при дефиците комплекса V также определяется феномен рваных красных волокон.

К другим дегенеративным заболеваниям ЦНС, также проявляющимся в виде миопатии с митохондриальными нарушениями, относится *синдром Ли*, или *подострая некротизирующая энцефалопатия* (см. т. 2, п. 135.4), и *церебροгепаторенальный синдром (Цельвегера)* (см. т. 2, п. 134.2). Другая известная митохондриальная миопатия — *дефицит цитохром-с-оксидазы*. *Окулофарингеальная мышечная дистрофия* также имеет в основе митохондриальную миопатию. Предполагается, что многие другие редкие заболевания (с описанием всего нескольких случаев) относятся к митохондриальным заболеваниям.

мтДНК отличается от яДНК и передается потомству исключительно от матери; митохондрии

присутствуют в цитоплазме яйцеклетки, но не в головке сперматозоида. Частота мутаций мтДНК в 10 раз выше, чем яДНК. Каждый ферментный комплекс дыхательной цепи митохондрий подразделяется на субъединицы, кодируемые мтДНК или яДНК. Например, комплекс II (сукцинатдегидрогеназа, фермент цикла Кребса) имеет 4 субъединицы, все они кодируются яДНК; комплекс III (убихинол или цитохром-*b*-оксидаза) имеет 9 субъединиц, только одна из них кодируется мтДНК, 8 — яДНК; комплекс IV (цитохром-*c*-оксидаза) имеет 13 субъединиц, только 3 из них кодируются мтДНК. По этой причине митохондриальные болезни мышц могут наследоваться по аутосомно-рецессивному типу, а не только по материнскому пути наследования, хотя все митохондрии наследуются от матери.

При синдроме Кирнса–Сейра идентифицирована одиночная крупная делеция мтДНК, известны и другие генетические варианты заболевания; при синдромах MERRF и MELAS возникают точечные мутации тРНК (см. табл. 629.1).

*Эффективные методы лечения митохондриальных заболеваний отсутствуют*, однако часто применяются различные «коктейли», подобранные эмпирическим путем для попытки устранения метаболического дефицита. Они включают карнитин (для перорального приема), рибофлавин, коэнзим Q10, аскорбиновую кислоту (витамин С), витамин Е и другие антиоксиданты. Хотя имеются отдельные сообщения об успешных результатах лечения, контролируемые исследования, доказывающие эффективность терапии, отсутствуют.

### 632.5. МИОПАТИИ С ЛИПИДНЫМИ НАКОПЛЕНИЯМИ

См. также т. 2, п. 134.4.

Скелетные мышцы считаются органом метаболизма, в котором происходит метаболизм длинноцепочечных жирных кислот в связи с большой массой скелетных мышц и обильным содержанием митохондрий, где и совершается обмен жирных кислот. Наследственные заболевания с нарушением метаболизма липидов и прогрессирующей миопатией — важная, достаточно распространенная и во многих случаях поддающаяся терапии группа заболеваний мышц.

*Дефицит мышечного карнитина* — аутосомно-рецессивное заболевание, при котором происходит

нарушение транспорта карнитина, поступающего с пищей через слизистую оболочку кишечника. Карнитин поступает в организм с пищей, а также синтезируется в печени и почках из лизина и метионина; он служит облигатным переносчиком жирных кислот со средней и длинной цепью внутрь митохондрий мышц.

По клиническому течению заболевание может проявляться в виде внезапной мышечной слабости или напоминать прогрессирующую мышечную дистрофию с генерализованной проксимальной миопатией и, иногда, с вовлечением мышц лица, глотки и сердечной мышцы. Заболевание обычно дебютирует в позднем детском или подростковом возрасте, дебют может быть отсрочен до взрослого возраста. Заболевание медленно прогрессирует, но в конечном итоге может завершиться летальным исходом.

Активность КФК в крови умеренно повышена. Исследование биоптатов мышц выявляет вакуоли в мышечных волокнах, наполненные жиром, в сочетании с неспецифическими изменениями, позволяющими предположить мышечную дистрофию. Митохондрии могут выглядеть нормальными или измененными. Содержание карнитина в биоптатах мышц снижено, но уровень карнитина в крови в пределах нормы.

Лечение позволяет остановить прогрессирование заболевания и даже приводит к восстановлению мышечной силы, за исключением запущенных стадий болезни. Терапия представляет собой специальную диету с низким содержанием жирных кислот с длинной цепочкой. Терапия кортикостероидами может активировать транспорт жирных кислот. В некоторых случаях специфическая терапия большими дозами L-карнитина перорально позволяет преодолеть интестинальный барьер. У некоторых пациентов улучшение наступает на фоне приема рибофлавина, в некоторых случаях эффективен пропранолол.

*Системный дефицит карнитина* — заболевание, в основе которого лежит не первичная миопатия, а нарушение синтеза карнитина в почках и печени. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Характерна прогрессирующая проксимальная миопатия. Изменения при мышечной биопсии аналогичны обнаруженным при дефиците мышечного карнитина. Однако мышечная слабость дебютирует в более раннем возрасте и может быть уже при рождении. В некоторых случаях развивается фи-

броэластоз эндокарда. Возможны эпизоды острой печеночной энцефалопатии, напоминающей синдром Рейе. Острые эпизоды осложняются гипогликемией и ацидозом.

Концентрация карнитина в крови, а также в мышцах и печени снижена. Сходные клинические проявления могут служить осложнением почечного синдрома Фанкони в связи с чрезмерным выведением карнитина с мочой или в процессе хронического гемодиализа.

Лечение L-карнитином способствует нормализации уровня глюкозы и карнитина в крови, но не приводит к обратному развитию кетоза, ацидоза и улучшению физических (двигательных) возможностей пациента.

*Дефицит мышечной карнитинпальмитоил-трансферазы (КПТ)* проявляется в виде эпизодов рабдомиолиза, комы и повышения активности КФК в крови; клиническая картина может быть неотличима от синдрома Рейе. КПТ переносит длинноцепочные ацил-КоА-производные на карнитин на наружной поверхности митохондриальной мембраны для транспорта внутрь митохондрии. В связи с непереносимостью физической нагрузки и миоглобинурией заболевание напоминает гликогеноз V и VII типов. Может быть гипогликемия натошак. Тип наследования аутосомно-рецессивный, аномальный ген расположен на хромосоме 1 в локусе 1p32. Введение вальпроевой кислоты может спровоцировать острый миозит с миоглобинурией у пациентов с дефицитом КПТ. Необходимо избегать назначения вальпроатов при лечении эпилептических приступов и мигрени у пациентов с дефицитом КПТ.

### 632.6. МИОПАТИЯ, ВЫЗВАННАЯ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА Е

Дефицит витамина Е ( $\alpha$ -токоферол; антиоксидант, также имеющий большое значение для дегенерации митохондриального супероксида) у экспериментальных животных вызывает прогрессирующую миопатию, во многом сходную с мышечной дистрофией. Миопатия и невропатия выявляются у людей, не получающих адекватную дозу этого антиоксиданта. Пациенты с хронической мальабсорбцией (нарушением всасывания в ЖКТ), находящиеся на длительном диализе, или недоношенные дети, не получающие заместительную терапию витамином Е, относятся к наиболее уязвимой категории

пациентов в отношении этого заболевания. Лечение высокими дозами витамина Е может устранить дефицит. Возможна миопатия и вследствие хронического гипервитаминоза Е.

## ЛИТЕРАТУРА

- Cannon S. C.* An expanding view for the molecular basis of familial periodic paralysis. *Neuromusc Disord* 2000; 12: 533.
- Chow C. K.* Vitamin E regulation of mitochondrial superoxide generation. *Biol Signals Recept* 2001; 10: 112.
- Kottlors M., Jaksch M., Ketelsen U.-P. et al.* Valproic acid triggers acute rhabdomyolysis in a patient with carnitine palmitoyltransferase type I deficiency. *Neuromusc Disord* 2001; 11: 757.
- Nishino I., Yamamoto A., Sugie K. et al.* Danon disease and related disorders. *Acta Myologica* 2001; 20: 120.

## Глава 633

# Нарушения нервно-мышечной передачи и болезни мотонейронов

### 633.1. МИАСТЕНИЯ GRAVIS

Миастения — заболевание, вызванное иммуно-опосредованной блокадой нервно-мышечной передачи, при этом высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель аксональным окончанием происходит нормально, однако реакция на ацетилхолин синаптической мембраны мышц или *двигательной (моторной) концевой пластинки* нарушена. В большинстве случаев приобретенной миастении снижено количество рецепторов к ацетилхолину вследствие циркулирующих антител, связывающихся с рецепторами. Заболевание в целом обусловлено не наследственным, а аутоиммунным механизмом. Редкое заболевание — семейная миастения, вероятно, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и не ассоциируется с наличием антиацетилхолиновых антител в плазме. Одна семейная форма миастении представляет собой дефицит ацетилхолинэстеразы концевой пластинки. У детей, рожденных от матерей с миастенией, возможен транзиторный неонатальный миастенический синдром в результате плацентарного переноса

антител к ацетилхолиновым рецепторам, в отличие от врожденной миастении.

**Клинические проявления.** Птоз и слабость наружных мышц глаз — ранние и наиболее постоянные признаки миастении. Дети более старшего возраста могут предъявлять жалобы на двоение в глазах. Маленькие дети иногда раскрывают глаза (и держат их открытыми) с помощью пальцев рук, если птоз выражен настолько сильно, что вызывает нарушение зрения. Зрачковые реакции на свет сохранены. Дисфагия и слабость мимических мышц также распространенные симптомы заболевания, и в раннем младенческом возрасте основным признаком миастении часто служат бульбарные нарушения (нарушение сосания и глотания). Дети плохо удерживают голову вследствие слабости мышц-сгибателей шеи. Возможно изолированное поражение мышц, иннервируемых нервами бульбарной группы, однако заболевание носит системный характер и в большинстве случаев мышечная слабость также выявляется в мышцах поясов конечностей и в дистальных мышцах кистей. Фасцикуляция, миалгия и чувствительные расстройства не возникают. Сухожильные рефлексы могут быть снижены, но редко отсутствуют.

Быстрая утомляемость мышц — характерный симптом миастении, позволяющий дифференцировать это заболевание от других нервно-мышечных болезней. Птоз прогрессивно нарастает, если попросить пациента посмотреть вверх и удерживать глаза в этом положении в течение 30–90 с. В положении на спине подъем головы вверх затруднен, пациент не может преодолевать силу тяжести дольше, чем на несколько секунд. Повторное сжимание и разжимание пальцев рук в кулак вызывает быстрое утомление мышц кистей рук, и пациенты не могут удерживать руки в приподнятом положении дольше 1–2 мин в связи с повышенной утомляемостью дельтовидных мышц. Симптомы заболевания более выражены во второй половине дня или при утомлении. Дисфагия может нарушать прием пищи, жевательные мышцы быстро утомляются в процессе жевания.

В отсутствие лечения миастения обычно прогрессирует и может создавать угрозу для жизни в связи с поражением дыхательных мышц и риском аспирации, особенно в периоды инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Семейная форма миастении обычно не прогрессирует.

У детей, рожденных от матерей, страдающих миастенией, в младенческом возрасте возможно

развитие дыхательной недостаточности, нарушения сосания и глотания, генерализованной гипотонии и мышечной слабости. Бывает снижение спонтанной двигательной активности новорожденных в течение нескольких дней или нескольких недель. В этом периоде в некоторых случаях требуются ИВЛ и зондовое кормление. После исчезновения патологических антител мышечная сила детей восстанавливается до нормальной, риск развития миастении у этих детей в более старшем возрасте не повышен. Синдром *транзиторной неонатальной миастении* следует отличать от редкого и, как правило, наследственного заболевания — *врожденной миастении*. Врожденная миастения у ребенка не связана с миастенией у матери; практически всегда это заболевание носит постоянный характер, спонтанные ремиссии отсутствуют. Описано три врожденных пресинаптических миастенических синдромов, все они характеризуются аутосомно-рецессивным типом наследования, однако их молекулярно-генетическая основа остается неизвестной. Другая синаптическая форма вызвана отсутствием или выраженным дефицитом ацетилхолинэстеразы концевой пластинки. Постсинаптическая форма врожденной миастении вызвана мутациями в генах, кодирующих субъединицы ацетилхолиновых рецепторов, в результате которых изменяется синаптический ответ на ацетилхолин. Патология ионных каналов рецепторов к ацетилхолину, проявляющаяся в виде повышенной проводимости и чрезмерно быстрого закрытия канала, может быть результатом точечной мутации в гене, кодирующем субъединицу рецептора, с изменением синтеза единственного аминокислотного остатка. У детей с врожденной миастенией не развиваются миастенические кризы и редко наблюдается повышение уровня антител к ацетилхолину в плазме.

Миастения может развиваться вторично на фоне гипотиреоза, обычно вследствие *тиреоидита Хасимото*. Другие коллагенно-сосудистые заболевания также могут ассоциироваться с миастенией. Тимома, иногда выявляемая у взрослых пациентов с миастенией, редко встречается при миастении у детей. В детском возрасте также не встречается карцинома легких, вызывающая отдельную (уникальную) форму миастении у взрослых пациентов — *синдром Ламберта–Итона*.

**Лабораторные исследования и диагностика.** Миастения — одно из немногих нервно-мышечных заболеваний, при которых ЭМГ имеет большее зна-

чение для диагностики, чем биопсия мышц. В ответ на повторную стимуляцию нерва наблюдается декрементная (меньшая) реакция; мышечные потенциалы быстро уменьшаются по амплитуде до тех пор, пока мышца не становится рефрактерной к дальнейшей стимуляции. Скорость проведения возбуждения по двигательным нервам остается нормальной. Характерный ЭМГ-паттерн представляет собой электрофизиологический коррелят повышенной мышечной утомляемости, наблюдаемой клинически, и претерпевает обратное развитие после введения ингибиторов холинэстеразы. Миастенический декремент может отсутствовать или определяться с трудом в тех мышцах, в которых отсутствуют клинические проявления повышенной утомляемости. Эта особенность может вызвать диагностические затруднения на ранних стадиях заболевания или у пациентов с изолированным поражением наружных мышц глаза. Исследование потенциалов концевой пластинки с помощью микроэлектродов выявляет дефекты трансмиссии в пресинаптическом или постсинаптическом звене. Для определения формы врожденной миастении требуются специальные электрофизиологические исследования, включающие оценку количества ацетилхолиновых рецепторов на концевой пластинке и исследование ее функции *in vitro*. Эти специальные методы исследования, а также накожная регистрация кинетических свойств ионных каналов выполняются после проведения специальных методов биопсии с забором длинных тонких участков (полосок) межреберных мышц, включающих место начала и прикрепления мышцы, и осуществляются только в специализированных центрах.

Необходимо исследование *антител к ацетилхолину* в плазме, однако эти антитела выявляются не во всех случаях. Повышение уровня антител определяется примерно у  $1/3$  подростков с миастенией, однако у детей препубертатного возраста антитела к ацетилхолиновым рецепторам выявляются только в отдельных случаях. Рекомендуется проведение также других серологических тестов на выявление аутоиммунных заболеваний — определение антиядерных антител и патологических иммунных комплексов. В случае позитивного результата необходимо исключить другие аутоиммунные заболевания с развитием васкулита или поражением других органов (кроме скелетной мускулатуры). Во всех случаях необходимо исследование функ-

ции щитовидной железы. Активность КФК в крови при миастении в пределах нормы.

Сердечная мышца при миастении не поражается, ЭКГ остается в пределах нормы. Рентгенография грудной клетки часто выявляет увеличение вилочковой железы, обусловленное гипертрофией, а не *тимомой*. В дальнейшем возможно более точное исследование состояния вилочковой железы с помощью КТ переднего средостения.

Роль традиционной *мышечной биопсии* при миастении ограничена. В большинстве случаев мышечная биопсия не требуется, однако примерно у 17 % пациентов при исследовании биоптата мышц выявляются воспалительные изменения, названные *лимфоплазией*, которые интерпретируются некоторыми специалистами как проявления смешанного иммунного заболевания миастения-полимиозит. Исследование биоптатов мышц при миастении обнаруживает неспецифическую атрофию мышечных волокон II типа. Эти нарушения аналогичны изменениям, наблюдаемым при диффузной атрофии, при побочных эффектах (негативное влияние на мышечную ткань) кортикостероидной терапии, ревматической полимиалгии и многих других состояниях. Исследование ультраструктуры моторной концевой пластинки выявляет упрощение структуры складок мембраны.

*Клинический тест для выявления миастении gravis* включает введение ингибиторов холинэстеразы короткого действия, обычно эдрофиния хлорида. В течение нескольких секунд после введения препарата у пациентов с миастенией уменьшаются птоз и офтальмоплегия, снижается патологическая утомляемость других мышц.

**Рекомендации по применению ингибиторов холинэстеразы с целью проведения диагностического теста для выявления миастении gravis у пациентов грудного и детского возраста**

*Для детей от 2 лет и старше*

1. У ребенка должна выявляться специфическая патологическая утомляемость определенных мышечных групп, поддающаяся измерению, например: птоз век, дисфагия, неспособность удерживать голову в связи со слабостью мышц шеи. Неспецифическая генерализованная слабость без признаков поражения двигательных черепных нервов не является диагностическим критерием.

2. Внутривенно вводить препарат следует только в том случае, если созданы условия для введе-

ния лекарственных препаратов, в случае необходимости — при появлении побочных реакций.

3. Рекомендуются ЭКГ-мониторинг во время проведения теста.

4. Необходимо заранее приготовить шприц с атропина сульфатом (в дозе из расчета 0,01 мг/кг) для быстрого внутривенного введения в случае необходимости во время проведения теста с эдрофонием для блокады острых мускариновых эффектов ингибиторов холинэстеразы (главным образом, спазматическая боль в животе и/или внезапная диарея в результате усиления перистальтики, профузная бронхотрахеальная секреция, которая может вызвать обструкцию дыхательных путей или, в редких случаях, нарушение ритма сердца). Некоторые врачи вводят атропин всем пациентам перед введением эдрофония, однако это не рекомендуется, за исключением указаний на неблагоприятные реакции при введении эдрофония в анамнезе. Следует помнить, что атропин может вызвать расширение зрачков, сохраняющееся до 14 дней после однократного введения, а зрачковые эффекты гоматропина могут сохраняться 4–7 дней.

5. Хлорид эдрофония (тензилон) вводят внутривенно. Первоначально вводят пробную дозу 0,04 мг/кг для выявления пациентов с аллергическими реакциями или чрезмерной чувствительностью к мускариновым побочным эффектам эдрофония. Если пробная доза переносится хорошо, вводится диагностическая доза эдрофония 0,1–0,2 мг/кг (максимальная однократная доза составляет 10 мг, независимо от массы тела пациента; у детей с массой тела менее 30 кг максимальная доза составляет 2 мг; обычная доза для ребенка 3–5 лет — 5 мг). В той же дозе препарат можно вводить внутримышечно или подкожно. Однако эти пути введения не рекомендуются, в этих случаях результат теста менее точный и более вариабельный в связи с непредсказуемой абсорбцией — тест может быть сомнительным или ложноотрицательным.

6. Эффекты от введения эдрофония следует оценивать через 10 с, их исчезновение отмечается в течение 120 с; оценивается выраженность мышечной слабости (например, расстояние между нижним и верхним веком перед и после введения препарата, степень наружной офтальмоплегии, способность глотать и пить воду маленькими глотками).

7. Применение ингибиторов холинэстеразы длительного действия, таких как пиридостигмин

(местинон), в целом менее целесообразно для быстрой оценки миастенической слабости. Проведение теста с простигмином возможно (как указано далее), однако его диагностическая ценность ниже по сравнению с тестом с эдрофонием.

#### *Для детей до 2 лет*

1. У ребенка должна определяться специфическая патологическая утомляемость мышц, поддающаяся измерению, например птоз век, дисфагия, неспособность удерживать голову в связи со слабостью мышц шеи; неспецифическую генерализованную слабость без признаков поражения двигательных черепных нервов труднее оценить, однако в некоторых случаях она также может служить критерием оценки.

2. Необходимо создать условия для быстрой внутривенной инфузии лекарственных препаратов в случае появления побочных реакций при проведении теста.

3. Рекомендуются ЭКГ-мониторинг во время проведения теста.

4. Предварительное введение атропина с целью блокады мускариновых эффектов в процессе проведения теста не рекомендуется, однако следует заранее приготовить шприц с атропином и в случае необходимости ввести атропин в дозе 0,1 мг/кг.

5. Эдрофоний не рекомендуется для применения у детей младшего возраста; его действие слишком короткое, чтобы объективно оценивать эффект теста. Кроме того, у детей младшего возраста, особенно новорожденных, повышена частота острой сердечной аритмии на фоне введения эдрофония.

6. Простигмина метилсульфат (неостигмин) вводится внутримышечно в дозе 0,04 мг/кг; если результат теста отрицательный или сомнительный, препарат можно ввести повторно в дозе 0,04 мг/кг через 4 ч после введения первой дозы (в типичных случаях доза составляет 0,5–1,5 мг). Максимальный эффект развивается через 20–40 мин после введения препарата. Внутривенное введение простигмина не рекомендуется, так как существует риск нарушения ритма сердца.

7. Применение ингибиторов холинэстеразы длительного действия для перорального введения, таких как пиридостигмин (местинон), в целом менее целесообразно для быстрой оценки миастенической слабости, так как начало и продолжительность действия препарата менее предсказуемы.

**Где следует проводить тест?** Диагностический тест можно провести в отделении интенсивной терапии, в больничной палате и, в некоторых случаях, в амбулаторных условиях. Важное значение имеет подготовка для быстрого купирования потенциально возможных осложнений при проведении теста, таких как нарушение ритма сердца или холинергический криз (см. выше).

**Лечение.** У некоторых пациентов с легкой формой миастении *gravis* терапия не требуется. Ингибиторы холинэстеразы — препараты выбора в лечении миастении. Неостигмина метилсульфат (0,04 мг/кг) можно вводить внутримышечно каждые 4–6 ч, однако большинство пациентов хорошо переносят пероральный прием неостигмина бромида в дозе 0,4 мг/кг каждые 4–6 ч. Если основной проблемой является дисфагия, препарат следует вводить примерно за 30 мин до приема пищи для улучшения глотания. Пиридостигмин — альтернативный препарат; терапевтическая доза примерно в 4 раза превышает дозу неостигмина, однако действие может продолжаться несколько дольше. Передозировка ингибиторов холинэстеразы приводит к холинергическому кризу; атропин блокирует мускариновые эффекты, но не подавляет никотиновые эффекты препаратов, которые еще больше увеличивают мышечную слабость. При редко встречающейся семейной миастении, вызванной отсутствием ацетилхолинэстеразы концевой пластинки, ингибиторы холинэстеразы неэффективны и часто вызывают усиление мышечной слабости. У этих пациентов возможно применение эфедрина или экспериментального препарата диаминопиридина — оба препарата усиливают высвобождение ацетилхолина из терминалей аксонов.

В связи с аутоиммунной природой заболеваний возможен позитивный эффект от длительной *стероидной терапии* преднизолоном. Необходимо решить вопрос о *тимэктомии*, которая в ряде случаев приводит к излечению миастении. Тимэктомия наиболее эффективна у пациентов с высоким титром антител к ацетилхолиновым рецепторам в плазме, у которых клинические проявления миастении возникли не более 2 лет назад. Тимэктомия неэффективна при врожденной и семейных формах миастении. Лечение гипотиреоза обычно приводит к купированию сочетанных симптомов миастении без применения антихолинэстеразных препаратов или стероидных гормонов.

**Плазмаферез** эффективен в лечении миастении у некоторых детей, особенно при отсутствии эффекта кортикостероидных гормонов, однако обменное переливание плазмы может обеспечить только временную ремиссию. В некоторых случаях эффективно *внутривенное введение иммуноглобулина*. Возможно введение иммуноглобулина до плазмафереза, так как этот метод менее инвазивный. Как плазмаферез, так и ВВИГ считаются наиболее эффективными методами у пациентов с высоким уровнем циркулирующих антител к ацетилхолиновым рецепторам в плазме.

**Новорожденным с транзиторной миастенией** вследствие трансплацентарного перехода антител от матери, страдающей миастенией, введение антихолинэстеразных препаратов требуется в течение нескольких дней и иногда в течение нескольких недель, особенно с целью облегчить кормление ребенка. Другие методы терапии, как правило, не требуются.

**Осложнения.** Дети с миастенией *gravis* не переносят препараты, блокирующие нервно-мышечную передачу, например сукцинилхолин и панкуроний. Однократное введение этих препаратов может привести к параличу, сохраняющемуся в течение нескольких недель. Анестезиологи должны обращать особое внимание на пациентов с миастенией, которым требуется введение анестетиков перед хирургическим вмешательством. Кроме того, некоторые антибиотики могут потенцировать проявления миастении и должны быть исключены; к ним относятся аминогликозиды (гентамицин и др.).

**Прогноз.** Прогноз трудно предсказуем. У некоторых пациентов наблюдается спонтанная ремиссия через несколько месяцев или лет после дебюта миастении; у других — симптомы заболевания стойко сохраняются и в зрелом возрасте. Иммуносупрессивная терапия, тимэктомия и лечение ассоциированного гипотиреоза могут способствовать излечению миастении *gravis*.

**Другие причины нервно-мышечной блокады.** Химикалии, содержащие органические фосфаты, часто применяемые как инсектициды, могут вызывать миастеноподобный синдром у детей, подвергшихся воздействию этих токсинов (см. т. 1, гл. 67).

**Ботулизм** возникает в результате попадания в организм с пищей токсина *Clostridium botulinum* — грамположительных спорообразующих анаэробных бактерий (см. т. 3, гл. 261). Частым источником за-

ражения служит мед. Инкубационный период короткий, длится только несколько часов, затем возникает тошнота, рвота и диарея. Вскоре появляются симптомы поражения черепных нервов, включая диплопию, дисфагию, слабые сосательные движения, слабость лицевой мускулатуры и отсутствие глоточного рефлекса. Впоследствии развивается генерализованная гипотония и мышечная слабость, которая может прогрессировать до дыхательной недостаточности. Блокада нервно-мышечной передачи регистрируется при ЭМГ с повторной стимуляцией нерва. В течение нескольких дней или недель, до выведения токсина из организма может потребоваться ИВЛ. Специфический анитоксин отсутствует. Гуанидин в дозе 35 мг/кг/сут может быть эффективен для уменьшения слабости наружных мышц глаз и мышц конечностей, однако не уменьшает слабость дыхательных мышц.

Клещевой паралич — заболевание, в основе которого лежит нарушение высвобождения ацетилхолина из аксональных окончаний в результате действия нейротоксина, вызывающего блокаду деполяризации. Поражаются также крупные миелинизированные двигательные и чувствительные нервные волокна. Этот токсин вырабатывается древесным и собачьим клещами, которые широко распространены в Аппалачах и Скалистых горах Северной Америки. Клещ погружает свою головку в кожу, обычно на волосистой части головы, продукция нейротоксина достигает максимума примерно через 5–6 дней. Симптомы двигательных нарушений включают мышечную слабость, нарушение координации и, иногда, восходящий паралич, напоминающий синдром Гийена–Барре. Сухожильные рефлексy отсутствуют. В лице или конечностях возможны парестезии в виде чувства покалывания. Диагноз подтверждается при проведении ЭМГ, исследовании нервной проводимости и обнаружении клеща. Клещ следует полностью удалить, чтобы не оставить погруженную в кожу его головку. Пациенты выздоравливают в течение нескольких часов или дней.

## 633.2. СПИНАЛЬНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ АТРОФИИ

Спинальные мышечные атрофии (СМА) — дегенеративные заболевания с поражением двигательных мотонейронов с началом во внутриутробном периоде и прогрессирующим течением в младенческом

и детском возрасте. Прогрессирующая денервация мышц отчасти компенсируется реиннервацией из примыкающих двигательных единиц, таким образом создаются гигантские двигательные единицы, в дальнейшем развивается атрофия мышечных волокон, когда в конечном итоге реиннервирующие нейроны вовлекаются в патологический процесс. Центральные мотонейроны не поражаются.

СМА подразделяются на тяжелую младенческую форму (*болезнь Верднига–Гоффманна*, или СМА типа 1), позднюю младенческую, медленнее прогрессирующую форму (СМА типа 2) и ювенильную форму с более длительным течением (*болезнь Кугельберга–Веландер*, или СМА типа 3). Эта классификация основана на клинических проявлениях, включая возраст пациента в дебюте болезни, выраженность мышечной слабости и течение заболевания. Мышечная биопсия не позволяет отличить типы 1 и 2, хотя для типа 3 характерен в большей степени взрослый, а не младенческий паттерн денервации-реиннервации. Некоторые пациенты по клиническим проявлениям занимают промежуточное положение между типом 1 и 2 или между типом 2 и 3. Вариант СМА — *болезнь Фацио–Лонде* — представляет собой прогрессирующий бульбарный паралич, возникающий в результате дегенерации мотонейронов, более выраженной в стволе мозга, чем в спинном мозге.

**Этиология.** Причиной СМА служит отсутствие купирования на определенном этапе развития программируемой клеточной гибели, который представляет нормальное явление в эмбриональном периоде. Из примитивной нейроэктодермы образуется избыточное количество двигательных нейробластов и других нейронов, однако только примерно 50 % из них выживает и созревает, превращаясь в нейроны. Жизненный цикл «лишних» клеток ограничен, и они подвергаются дегенеративным изменениям. Если на определенной стадии не развивается процесс, останавливающий физиологическую гибель клеток, гибель нейронов может продолжаться в позднем фетальном и постнатальном периодах. Ген выживания мотонейронов (*SMN*) останавливает апоптоз моторных нейробластов. В отличие от большинства генов, которые сохраняются в процессе эволюции, *SMN* представляет собой уникальный ген, свойственный млекопитающим.

**Клинические проявления.** Основными признаками СМА типа 1 служат тяжелая гипотония,

генерализованная мышечная слабость, уменьшение мышечной массы, отсутствие сухожильных рефлексов, вовлечение мышц языка, лица и жевательной мускулатуры, сохранение функции наружных мышц глаз и сфинктеров. У младенцев с клиническими проявлениями заболевания при рождении могут возникать дыхательные нарушения и невозможность приема пищи. Врожденные контрактуры, варьирующие по степени выраженности от простой косолапости до генерализованного артрогрипоза, возникают примерно у 10 % новорожденных с тяжелым поражением. Дети грудного возраста лежат в расслабленной позе лягушки, спонтанная двигательная активность снижена, дети не могут преодолеть силу тяжести конечностей, плохо удерживают голову. Более  $\frac{2}{3}$  детей с этим заболеванием умирают до 2-летнего возраста, во многих случаях смерть наступает в раннем младенческом возрасте.

Младенцы с СМА типа 2 обычно способны сосать и глотать, дыхательная функция в раннем младенческом возрасте не нарушена. Несмотря на прогрессирующую мышечную слабость, многие пациенты доживают до школьного и более старшего возраста, хотя на поздних стадиях заболевания отмечается тяжелая степень инвалидизации и пациенты прикованы к инвалидному креслу. Носовой оттенок голоса и нарушение глотания появляются в более старшем возрасте. У многих пациентов с большой продолжительностью жизни одним из основных осложнений заболевания становится сколиоз.

*Болезнь Кугельберга–Веландер* — наиболее легкая форма СМА (тип 3). В младенческом возрасте клинические проявления заболевания могут отсутствовать. Прогрессирующая слабость развивается в проксимальных отделах конечностей, особенно в мышцах плечевого пояса. Пациенты сохраняют способность к самостоятельной ходьбе. Симптомы слабости мышц бульбарной группы появляются редко. Примерно у 25 % пациентов с этой формой СМА в большей степени выражена мышечная гипертрофия, а не атрофия мышц; поэтому может быть ошибочно диагностирована мышечная дистрофия. Пациенты могут дожить до зрелого возраста. Фасцикуляции — специфический клинический признак денервации мышц. У худых детей фасцикуляции могут выявляться в дельтовидной мышце, двуглавой мышце плеча и, иногда, в четырехглавой мышце бедра. Однако постоянные непроизвольные червеобразные движения могут маскировать-

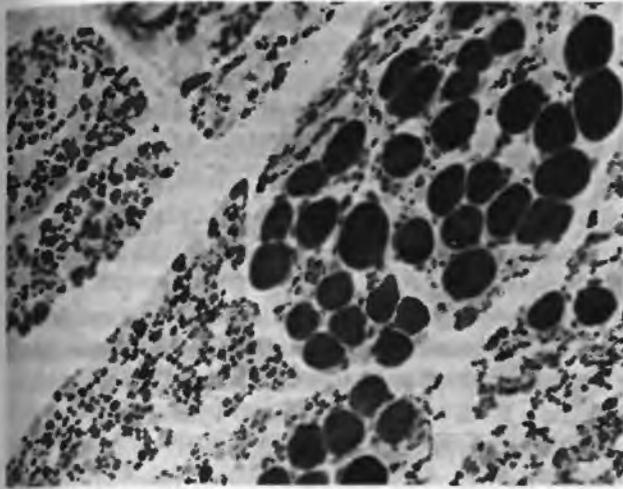
ся толстым слоем подкожной жировой клетчатки. Фасцикуляции лучше выявляются в языке, где практически отсутствует подкожная соединительная ткань, отделяющая мышечный слой от эпителия. При сокращении мышцы языка, например при плаче или при высовывании языка, фасцикуляции выявляются хуже, чем в расслабленном языке.

При вытягивании рук вперед у детей с СМА часто наблюдается характерный тремор в пальцах рук вследствие фасцикуляций и мышечной слабости. Этот тремор не следует путать с тремором при поражении мозжечка. Миалгия для СМА нехарактерна.

При СМА не развивается поражение сердца. Интеллект сохранен, и часто дети с СМА показывают более высокие интеллектуальные возможности, чем их здоровые ровесники, так как энергия, которая не может быть направлена на физическую активность, реализуется в сфере интеллектуального развития. Кроме того, эти дети чаще общаются со взрослыми, а не с детьми в связи с социальным ограничением, обусловленным заболеванием.

**Лабораторные исследования.** Активность КФК в крови может быть нормальной, но чаще умеренно повышена в сотни раз, повышение в несколько тысяч раз встречается редко. Исследование скорости проведения возбуждения по нервам не выявляет патологических изменений, за исключением легкого замедления скорости в терминальной стадии заболевания. Это важный признак, позволяющий дифференцировать СМА от периферической невропатии. ЭМГ выявляет потенциалы фибрилляции и другие признаки денервации мышц.

**Диагностика.** Наиболее простым и точным диагностическим методом служит определение молекулярно-генетического маркера гена *SMN* в крови. Мышечная биопсия выявляет характерный паттерн перинатальной денервации, который не характерен для зрелой мышцы. Группы гигантских мышечных волокон типа I перемешаны с пучками волокон обоих гистохимических типов с выраженной атрофией (рис. 633.1), рассеянные незрелые миофибриллы, напоминающие миотубулы. Паттерн при ювенильной СМА может в большей степени соответствовать изменениям в мышцах взрослого человека, проходящих множество циклов денервации и реиннервации. Неврогенные изменения в мышцах также можно обнаружить с помощью ЭМГ, однако ЭМГ дает в младенческом возрасте менее точный результат, чем мышечная



**Рис. 633.1.** Мышечный биоптат новорожденного с младенческой спинальной мышечной атрофией. Группа гигантских волокон типа I (темная окраска) в мышечных пучках, состоящих из волокон обоих гистохимических типов с выраженными атрофическими изменениями. Это характерный паттерн перинатальной денервации мышцы. Миофибриллярная АТФаза, предынкубация, рН 4,6.  $\times 400$

биопсия. В биоптате икроножного нерва иногда умеренные сенсорные невропатические изменения, скорость проведения возбуждения по чувствительным нервам может быть снижена. При аутопсии выявляются умеренные дегенеративные изменения в чувствительных нейронах в ганглиях заднего корешка и в соматосенсорных ядрах таламуса, однако эти изменения не выражаются клинически в виде нарушения чувствительности или парестезий. Наибольшие изменения включают обширную нейрональную дегенерацию и глиоз в передних рогах спинного мозга и двигательных ядрах ствола мозга, особенно в ядре подъязычного нерва.

**Генетика.** Разработан метод молекулярно-генетической диагностики путем определения ДНК в крови, биоптатах мышц и ворсинках хориона, который применяется не только для подтверждения диагноза, но и для пренатальной диагностики. Тип наследования в большинстве случаев аутосомно-рецессивный. Заболеваемость спинальной мышечной атрофией составляет 10–15 случаев на 100 000 родившихся живыми во всех этнических группах. Это 2-е по распространенности нервно-мышечное заболевание после мышечной дистрофии Дюшенна. Частота встречаемости гетерозиготного носительства при СМА с аутосомно-рецессивным типом

наследования составляет 1:50. Ген, определяющий развитие всех трех распространенных форм СМА, локализован на хромосоме 5, идентифицирована делеция в локусе 5q11–q13. Это позволяет предположить, что все три формы представляют собой варианты одного заболевания, а не разную патологию. Пораженный ген *SMN* содержит 8 экзонов протяженностью 20 kb, включая тело- и центромерные экзоны, отличающиеся только на 5 bp, и кодирует 294 аминокислоты. Другой ген, *ингибиторный ген нейронального апоптоза (NAIP)*, локализован рядом с геном *SMN*, во многих случаях выявляется инвертированная дупликация с образованием двух копий — тело- и центромерной — обоих генов. Изолированные мутации и делеции в гене *NAIP* не вызывают клинических проявлений СМА.

Описаны редкие случаи семейных форм заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, а также редкая X-сцепленная рецессивная форма СМА. Возможно выявление носителей с помощью порционного анализа.

**Лечение.** Методы лечения, способные замедлить прогрессирование заболевания, отсутствуют. Поддерживающая терапия включает методы ортопедической коррекции; особое внимание следует уделять лечению сколиоза и контрактуры суставов, умеренному физиотерапевтическому воздействию, а также подбору механических приспособлений, позволяющих ребенку самостоятельно принимать пищу и быть функционально независимым, насколько это возможно. Многие дети с большим успехом пользуются компьютерной мышкой, но с трудом держат в руке карандаш.

### 633.3. ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ МОТОНЕЙРОНОВ

Болезни мотонейронов, за исключением СМА, редко встречаются в детском возрасте. *Полиомиелит* раньше представлял важную причину хронической инвалидизации, но с тех пор как вакцина против полиомиелита нашла широкое применение, эта вирусная инфекция встречается редко (см. т. 3, гл. 296). Другие энтеровирусы, такие как вирус Коксаки и ЕСНО-вирусы или вирус полиомиелита в составе живой вакцины, также могут служить причиной острого инфекционного поражения мотонейронов. При этом по клинической картине заболевание напоминает полиомиелит, однако обычно протекает значительно легче. Специфический тест с ПЦР и

посев СМЖ для получения культуры вируса имеют диагностическое значение.

*Ювенильная форма амиотрофического бокового склероза* встречается редко. В отличие от СМА, отмечаются клинические признаки гибели не только периферических, но и центральных мотонейронов. Течение заболевания прогрессирующее и неизбежно заканчивается летальным исходом.

*Синдромы Пенья–Шокейра и Мардена–Уокера* — прогрессирующие дегенеративные заболевания мотонейронов, ассоциирующиеся с тяжелым артрогрипозом и врожденными аномалиями многих систем органов. *Понтоцереbellлярная гипоплазия* — прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС с началом во внутриутробном периоде. Одна из форм включает также дегенерацию мотонейронов, напоминающую СМА, но патологии SMN на хромосоме 5 не бывает.

Двигательные мотонейроны поражаются при нескольких дегенеративных заболеваниях нервной системы, включая ганглиозидоз (болезнь Тея–Сакса), нейрональный цероидлипофусциноз (болезнь Баттена) и гликогеноз II (болезнь Помпе), однако признаки денервации при этих заболеваниях могут быть минимальными или мало заметными на фоне более выраженного поражения других отделов ЦНС или мышц.

## ЛИТЕРАТУРА

### Нарушения нервно-мышечной передачи

- Afifi A. K., Bell W. E. Tests for juvenile myasthenia gravis: Comparative diagnostic yield and prediction of outcome. *J Child Neurol* 1993; 8: 403.
- Anlar B., Özdirim E., Renda Y. et al. Myasthenia gravis in childhood. *Acta Paediatr* 1996; 85: 838.
- Engel A. G., Olin K., Stans A. A. Congenital myasthenic syndromes. In: *Neuromuscular Disorders: From Basic Mechanisms to Clinical Management* / F. Deymeer (ed.). Monogr Clin Neurosci 2000; 18: 96–112.
- Milstein J. M., Sarnat H. B. Myasthenia gravis. In: *Current Pediatric Therapy*, 16<sup>th</sup> ed. / F. D. Burg, J. R. Ingelfinger, E. R. Wald, R. A. Polin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. — P. 949–51.

### Спинальные мышечные атрофии

- Hageman G., Willemse J., van Ketel B. A. et al. The heterogeneity of the Pena-Shokeir syndrome. *Neuropediatrics* 1987; 18: 45.
- Hausmanowa-Petrusewicz I., Zaremba J. Proximal spinal muscular atrophy of childhood. In: *Neuromuscular Dis-*

*orders: From Basic Mechanisms to Clinical Management* / F. Deymeer (ed.). Monogr Clin Neurosci 2000; 18: 163–76.

- Roy N., Mahadevan N., McLean M. et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 1995; 80: 167.
- Sees J. N. Jr., Towfighi J., Robins D. B. et al. Marden-Walker syndrome: Neuropathologic findings in two siblings. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 807.
- Souchon F., Simard L. R., Lebrun S. et al. Clinical and genetic study of chronic (types II and III) childhood onset spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 1996; 6: 419.
- Talbot K. What's new in the molecular genetics of spinal muscular atrophy? *Eur J Paediatr Neurol* 1997; 5/6: 149.

## Глава 634

### Наследственные моторно-сенсорные невропатии

Наследственные моторно-сенсорные невропатии (НМСН) — это группа прогрессирующих заболеваний с поражением периферических нервов. Двигательные нарушения, как правило, преобладают в клинической картине заболевания, однако позже развиваются чувствительные и вегетативные нарушения.

#### 634.1. ПЕРОНЕАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ (БОЛЕЗЬ ШАРКО–МАРИ–ТУТА, НМСН ТИП I)

Это заболевание представляет собой наиболее распространенную форму генетически детерминированных невропатий; распространенность 3,8:100 000 населения. Тип наследования аутосомно-доминантный, экспрессивность составляет 83%. Аномальный ген картирован в локусе 17p11.2. Продукт гена — *протеин P22 периферического миелина (PMP22)*. Встречающаяся значительно реже НМСН типа I с аутосомно-рецессивным типом наследования возникает в результате дефекта гена в локусе Xq13.1, что приводит к нарушению синтеза белка *коннексин-32*.

**Клинические проявления.** У большинства пациентов симптомы заболевания отсутствуют до

позднего детского или раннего подросткового возраста. Однако у некоторых детей походка нарушается уже на втором году жизни. Большеберцовый и малоберцовый нервы поражаются наиболее рано, и их поражение наиболее выражено по сравнению с другими нервами. Дети с этим заболеванием кажутся неуклюжими, они часто спотыкаются и падают. Дебют симптомов может быть отсрочен до 6-го десятилетия жизни.

Мышцы передней поверхности голени атрофированы, и нога принимает характерную форму ноги аиста. Мышечная атрофия сопровождается прогрессирующей слабостью этих мышц, в связи с чем тыльное сгибание стопы затруднено, впоследствии формируется симптом свисающей стопы. Поражение билатеральное, но может определяться легкая асимметрия. Возможна деформация *pes cavus* (когтистая лапа) в связи с денервацией внутренних мышц стопы, что приводит к еще большему нарушению походки. Атрофия мышц предплечий и кистей обычно выражена не настолько сильно, как атрофия мышц нижних конечностей, при прогрессировании заболевания возможна контрактура лучезапястных суставов и пальцев рук, что приводит к формированию когтистой лапы. Слабость проксимальных мышц возникает на поздних стадиях заболевания и обычно умеренно выражена. Аксиальные мышцы не поражаются.

Заболевание медленно прогрессирует на протяжении всей жизни, однако в некоторых случаях двигательные нарушения быстро прогрессируют в течение нескольких лет. У большинства пациентов сохраняется способность к ходьбе и нормальная продолжительность жизни, хотя необходимо применение ортопедических приспособлений для стабилизации голеностопных суставов.

Среди чувствительных волокон поражаются главным образом крупные миелинизированные нервные волокна, передающие информацию о проприоцептивной и вибрационной чувствительности, возможно и повышение порога болевой и температурной чувствительности. Некоторые дети жалуются на ощущение покалывания или жжения в стопах, боль возникает редко. В связи с уменьшением мышечной массы нервы особенно уязвимы к травме или компрессии. Вегетативные проявления могут включать нарушение вазомоторного контроля с появлением красных пятен или бледности кожи стоп, при этом стопы необычно холодные на ощупь.

При пальпации нервы часто утолщены. Сухожильные рефлексы в дистальных отделах конечностей утрачены. Черепные нервы не поражаются. Функция тазовых органов не нарушена. При вегетативной невропатии отсутствует поражение сердца, ЖКТ и мочевого пузыря. Интеллект не снижен.

**Синдром Давиденкова** — вариант НМСН типа I с лопаточно-перонеальной атрофией и слабостью мышц.

**Лабораторные исследования и диагностика.** Скорость проведения возбуждения по двигательным и чувствительным нервам значительно снижена, иногда достигает всего лишь 20 % нормального значения. При выявлении новых случаев заболевания при отсутствии семейного анамнеза необходимо обследование обоих родителей и исследование скорости проведения возбуждения по нервам.

Для подтверждения диагноза ЭМГ и мышечная биопсия обычно не требуются, однако эти методы обследования выявляют признаки многочисленных циклов денервации и реиннервации. Активность КФК в крови соответствует норме. В СМЖ возможно повышение уровня белка, цитоз отсутствует.

Биопсия икроножного нерва имеет диагностическое значение. В биоптате уменьшено количество миелинизированных волокон крупного и среднего размера, содержание коллагена повышено, определяется характерное *формирование утолщений по типу луковицы* в результате пролиферации цитоплазмы шванновских клеток вокруг аксонов. Эти патологические изменения обозначают термином *«интерстициальная гипертрофическая невропатия»*. Кроме этого определяется обширная сегментарная демиелинизация и ремиелинизация.

Разработан точный метод молекулярно-генетической диагностики по анализу крови.

**Лечение.** Основной проблемой является стабилизация голеностопных суставов. На ранних стадиях заболевания часто помогает ношение жесткой обуви высотой до середины голени, особенно когда пациент ходит по неровной поверхности, например по льду, снегу или по камням. В дальнейшем по мере развития слабости мышц, производящих тыльное сгибание стопы, возможно применение легких пластиковых шин для фиксации задней части голеностопного сустава и нижней части стопы. Они надеваются под носки и невидимы, что особенно удобно для пациентов. При развитии симптома свисающей стопы может потребоваться

применение наружных фиксирующих ортопедических приспособлений в области нижней части ноги. В некоторых случаях рассматривается возможность хирургического укрепления голеностопного сустава.

Необходимо защищать ноги от травматического повреждения. В развернутой стадии заболевания можно предотвратить развитие компрессионной невропатии, подкладывая мягкие подушки под голени или между ними во время сна. Парестезия в виде жжения в стопах встречается редко, ее часто купируют приемом фенитоина и карбамазепина. Медикаментозное лечение, способное остановить или замедлить прогрессирование заболевания, не разработано.

### 634.2. ПЕРОНЕАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ (АКСОНАЛЬНЫЙ ТИП)

По клинической картине это заболевание напоминает НМСН типа I, однако отличается меньшей скоростью прогрессирования и выраженностью двигательных нарушений. На ЭМГ денервация мышц. Биопсия икроножного нерва выявляет в большей степени аксональную дегенерацию, чем демиелинизацию и луковичные разрастания из шванновских клеток, характерные для НМСН типа I. Аномальный ген локализован на хромосоме 1 в локусе 1p35–p36. Это заболевание отличается от НМСН типа I, хотя оба заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу.

### 634.3. БОЛЕЗНЬ ДЕЖЕРИНА–СОПТА (НМСН ТИПА III)

Эта интерстициальная гипертрофическая невропатия с аутосомно-доминантным типом наследования напоминает НМСН типа I, но отличается большей тяжестью клинических проявлений. Симптомы заболевания возникают в раннем младенческом возрасте и быстро прогрессируют. Часто встречается нарушение зрачковых реакций, в том числе отсутствие реакции зрачка на свет, или *симптом Аргайлла Робертсона*. Кифосколиоз и деформация стоп по типу когтистой лапы осложняют течение заболевания примерно в 35 % случаев. На ранней стадии заболевания пальпаторно выявляется утолщение периферических нервов.

Формирование луковичных утолщений лучше всего видно в биоптате икроножного нерва. Наблюдается гипомиелинизация.

Аномальный ген картирован в локусе 17p11.2 и идентичен гену, вызывающему развитие НМСН типа I (болезнь Шарко–Мари–Тута). Клинические и патоморфологические различия двух заболеваний могут служить фенотипическими вариантами одного и того же заболевания, аналогичная картина наблюдается при мышечных дистрофиях Дюшенна и Беккера. Описана также аутосомно-рецессивная форма болезни Дежерина–Сотта, однако ее существование точно не документировано.

### 634.4. СИНДРОМ РУССИ–ЛЕВИ

Этот синдром представляет собой сочетание НМСН типа I и мозжечковых нарушений, напоминающих атаксию Фридрейха, однако кардиомиопатия при этом заболевании отсутствует.

### 634.5. БОЛЕЗНЬ РЕФСУМА

См. т. 2, п. 134.2.

Это редкое заболевание обусловлено блокадой  $\beta$ -окисления фитановой кислоты до пристановой кислоты. Фитановая кислота — это жирная кислота с разветвленной цепью, которая поступает в организм главным образом с продуктами питания, такими как шпинат, орехи и кофе. Уровень фитановой кислоты значительно повышен в плазме, СМЖ и ткани головного мозга. В СМЖ белково-клеточная диссоциация, содержание белка достигает 100–600 мг/дл.

Заболевание дебютирует обычно в возрасте 4–7 лет с появления интермиттирующих признаков моторной и сенсорной невропатии. Появляются такие симптомы, как атаксия, прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, пигментный ретинит и нарушение ночного зрения, ихтиоз и дисфункция печени различной степени. Проведение возбуждения по двигательным и чувствительным нервам замедлено. Терапия включает коррекцию диеты и периодическое заменное переливание плазмы.

### 634.6. БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

Это редкое заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования возникает в результате накопления *церамидтригексозида*, связанного с де-

фицитом *церамидтригексозидазы*, отщепляющего галактозное окончание от церамида тригексозы (церамид-глюкоза-галактоза-галактоза), что приводит в результате к накоплению этого тригексозолипида в нейронах ЦНС, шванновских клетках, клетках периневрия, ганглиозных клетках сплетений мышечной оболочки кишечника, клетках кожи, почек, эндотелиальных и гладких мышечных клеток кровеносных сосудов, сердца, клетках потовых желез, роговицы и костного мозга.

**Клинические проявления.** Первые симптомы появляются в позднем детском или подростковом возрасте, возникают рецидивирующие эпизоды жгучей боли и парестезии в стопах и нижней части голеней, они настолько тяжелые, что пациенты не способны ходить. Эти эпизоды часто провоцируются лихорадкой или физической нагрузкой. При неврологическом осмотре объективные сенсорные и двигательные нарушения отсутствуют, рефлексы сохранены. На коже мошонки, ягодиц и в околопупочной области характерны изменения в виде уплощенных или приподнимающихся над поверхностью кожи черно-красных телеангиэктазий — *диффузная ангиокератома туловища*. Может быть гипогидроз. К непостоянным симптомам заболевания относятся помутнение роговицы, катаракта и некроз головок бедренных костей. Заболевание носит прогрессирующий характер. Дебют гипертонии и почечной недостаточности обычно отсрочен до молодого возраста. В результате поражения сосудистой стенки возникают рецидивирующие инсульты. Летальный исход наступает на 5-м десятилетии жизни вследствие инфаркта мозга или почечной недостаточности.

**Лабораторные исследования.** Скорость проведения возбуждения по двигательным и чувствительным нервам в пределах нормы или только незначительно снижена, что указывает на сохранение крупных миелинизированных нервных волокон. Уровень белка в СМЖ в пределах нормы. Протеинурия выявляется на ранних стадиях заболевания.

Патоморфологические изменения, как правило, выявляются в первую очередь при биопсии кожи или икроножного нерва. Гликофинголипид кристаллин образует *збровидные тельца* в лизосомах эндотелиальных клеток, клетках гладкой мышечной ткани артериол и шванновских клетках, что лучше всего видно при электронной микроскопии. В нервах селективная потеря мелких миелинизированных волокон и относительная сохранность

аксонов крупного и среднего размера в отличие от большинства аксональных невропатий, при которых поражаются главным образом крупные миелинизированные волокна.

Определение дефицита фермента возможно при исследовании фибробластов кожи, лейкоцитов и других тканей. Этот метод позволяет выявить женщин — носителей аномального гена без клинических симптомов заболевания и служит надежным методом пренатальной диагностики.

**Лечение.** См. т. 2, п. 134.4.

### 634.7. ГИГАНТСКАЯ АКСОНАЛЬНАЯ НЕВРОПАТИЯ

Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание с дебютом в раннем детском возрасте представляет собой комбинацию периферической невропатии и дегенерации белого вещества ЦНС, характеризуется прогрессирующим течением и напоминает лейкодистрофию. Атаксия и нистагм сочетаются с симптомами прогрессирующей периферической невропатии. У некоторых детей с этим заболеванием вьющиеся волосы, при микроскопическом исследовании волос отмечается вариация диаметра осевых цилиндров или патология отсутствует. Фокальные утолщения аксонов обнаруживаются как в периферической нервной системе, так и в ЦНС, однако миелиновая оболочка не повреждена. В основе заболевания лежит генерализованная пролиферация промежуточных филаментов, включая нейрофиламенты аксонов, глиальные филаменты (волокна Розенталя) в головном мозге, цитокератин волос и виментин в шванновских клетках и фибробластах. Гомозиготная мутация в гене *GAN* в локусе 16q24 ответственна за синтез дефектного белка гигаксонина.

### 634.8. ВРОЖДЕННАЯ ГИПОМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ НЕВРОПАТИЯ

В основе заболевания лежит нарушение нормального процесса миелинизации двигательных и чувствительных волокон периферических нервов, но не белого вещества ЦНС. Это недегенеративные изменения или разрушение сформированного ранее миелина, что отличает это заболевание от лейкодистрофии. Шванновские клетки сохранены, аксоны

имеют нормальное строение. Описание случаев заболевания у сиблингов позволяет предположить аутосомно-рецессивный тип наследования.

Симптомы заболевания выявляются уже при рождении; основными клиническими признаками служат гипотония и задержка развития. Клиническая картина у многих пациентов напоминает врожденную нечувствительность к боли. Черепные нервы поражаются непостоянно, дыхательные нарушения и дисфагия — редкие осложнения заболевания. Сухожильные рефлекс отсутствуют. По крайней мере в 50 % случаев при рождении имеется артрогрипоз. Не установлен прогрессирующий характер заболевания, миелинизация нервов происходит медленно и остается неполной. Скорость проведения возбуждения по двигательным и чувствительным нервам снижена. Диагноз подтверждается при биопсии икроножного нерва, которая выявляет отсутствие миелинизации крупных и мелких волокон и (иногда) интерстициальные гипертрофические реактивные изменения. Мышечная биопсия может обнаруживать умеренную врожденную атрофию, но не изменения, характерные для спинальной мышечной атрофии. Воспалительные изменения в мышцах и нервах отсутствуют. Проводится поддерживающая терапия.

### 634.9. НЕВРОПАТИЯ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ РАНИМОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Эта форма наследственной невропатии характеризуется чрезмерной гиперпродукцией миелина вокруг каждого аксона, которая носит нерегулярный сегментарный характер, так что на отдельных миелинизированных нервных волокнах формируются выпячивания в форме сосисок. Имеется выраженная тенденция к развитию параличей от сдавления нервов. Заболевание проявляется в виде рецидивирующих мононевропатий вследствие значительных травм. Тип наследования аутосомно-доминантный, патологический ген картирован в локусе 17p11.2. Биопсия икроножного нерва имеет диагностическое значение, однако для наилучшей демонстрации патологии миелина необходимо применение специальной техники исследования раздраженных волокон. Генетический дефект обусловлен делецией экзонов в гене *PMP22*. Проводится поддерживающая терапия.

### 634.10. ЛЕЙКОДИСТРОФИИ

Некоторые наследственные дегенеративные заболевания белого вещества ЦНС также вызывают периферическую невропатию. Наиболее важные среди них — болезнь Краббе (глобидноклеточная лейкодистрофия), метакроматическая лейкодистрофия и АЛД (см. т. 2, гл. 134).

### ЛИТЕРАТУРА

- Balestrini M. R., Cavaletti G., D'Angelo A. et al.* Infantile hereditary neuropathy with hypomyelination. *Neuropediatrics* 1991; 22: 65.
- Boylan K. B., Ferriero D. M., Greco C. M. et al.* Congenital hypomyelination neuropathy with arthrogryposis multiplex congenita. *Ann Neurol* 1992; 31: 337.
- Chance P. F., Alderson M. K., Leppig K. A. et al.* DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993; 72: 143.
- Flanigan K. M., Crawford T. O., Griffin J. W. et al.* Localization of the giant axonal neuropathy gene to chromosome 16q24. *Ann Neurol* 1998; 43: 143.
- Ouvrier R. A.* Giant axonal neuropathy: A review. *Brain Dev* 1989; 11: 207.
- Roa B. B., Garcia C. A., Pentao L. et al.* Evidence for a recessive PMP22 point mutation in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat Genet* 1993; 5: 189.
- Ronen G. M., Lowry N., Wedge J. H. et al.* Hereditary motor-sensory neuropathy type I presenting as scapuloperoneal atrophy (Davidenkow syndrome): Electrophysiological and pathological studies. *Can J Neurol Sci* 1986; 13: 264.

## Глава 635

### Токсические невропатии

Многие *химикалии* (органофосфаты), *токсины* и *лекарственные препараты* могут вызывать периферическую невропатию. *Тяжелые металлы* — известные нейротоксины. Отравление свинцом, особенно хроническое, вызывает главным образом моторную невропатию с селективным поражением крупных нервов, таких как общий малоберцовый, лучевой или срединный нервы. Это состояние известно как *множественный мононеврит* (см. т. 1, гл. 66). Мышьяк вызывает болезненные жгучие парестезии и моторную полиневропатию. Отравление химикалиями, применяющимися в промышленности и

сельском хозяйстве, реже встречается как причина невропатий у детей, чем у взрослых.

Антиметаболические и иммуносупрессивные препараты, такие как винкристин, цисплатин и таксол, вызывают полиневропатию как осложнение химиотерапии неопластических процессов. Эти ятрогенные причины — наиболее частые этиологические факторы токсических невропатий у детей. Обычно выявляется аксональная дегенерация, а не первичная демиелинизация в отличие от аутоиммунных невропатий, к которым относится синдром Гийена–Барре.

*Хроническая уремия* ассоциируется с токсической невро- и миопатией. Невропатия вызвана повышением уровня циркулирующего ПТГ. Уменьшение уровня гормона паращитовидной железы в крови сопровождается клиническим улучшением, при этом скорость проведения возбуждения по нервам возвращается к нормальным значениям.

## Глава 636

### Вегетативные невропатии

#### 636.1. СЕМЕЙНАЯ ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Семейная вегетативная дисфункция (синдром Райли–Дея) — аутосомно-рецессивное заболевание, распространенное среди восточно-европейских евреев, в этой популяции заболеваемость составляет 1:10 000–1:20 000, частота носительства аномального гена расценивается как 1 %. Заболевание редко встречается в других этнических группах. Аномальный ген картирован в локусе 9q31–q33.

**Патология.** Это заболевание с поражением периферической нервной системы характеризуется уменьшением количества мелких немиелинизированных нервных волокон, переносящих импульсы болевой, температурной и вкусовой чувствительности и относящихся к вегетативной нервной системе. Выявляется также дефицит крупных миелинизированных афферентных нервных волокон, которые проводят импульсы от мышечных веретен и сухожильного комплекса Гольджи. Степень анатомических изменений в периферических и особенно вегетативных нервных волокнах широко варьиру-

ет. Грибовидные сосочки языка (вкусовые почки) отсутствуют или их количество уменьшено.

**Клинические проявления.** Заболевание дебютирует в младенческом возрасте, первыми симптомами служат слабое сосание и глотание. Возможна аспирационная пневмония. Затруднения при приеме пищи остаются основными клиническими проявлениями заболевания на протяжении всего детства. Возможны приступы рвоты. Частые симптомы — избыточная потливость и пятнистая эритема, особенно во время приема пищи или при возбуждении ребенка. Аффективно-респираторные приступы с последующим развитием синкопальных состояний характерны в первые 5 лет жизни. По мере взросления возникает нечувствительность к боли, приводящая к частым травмам. Характерны изъязвления роговицы. Прорезывание новых зубов приводит к появлению язв на языке. Походка замедленная или неуклюжая, может напоминать атактическую походку в связи с нарушением сенсорного механизма обратной связи посредством мышечных веретен. Атаксия, вероятно, связана в большей степени с нарушением механизма обратной связи посредством мышечных веретен и с дисфункцией вестибулярных нервов, чем с нарушением функции мозжечка. Сухожильные рефлексы отсутствуют. Сколиоз — тяжелое осложнение, развивающееся у большинства пациентов, обычно прогрессирующего характера. Нормальное слезотечение во время плача у здоровых детей отсутствует до 2–3 мес.; у детей с семейной вегетативной дисфункцией слезовыделительная функция не формируется и после этого возраста или значительно нарушена (снижено количество выделяемой слезной жидкости).

Примерно у 40 % пациентов возникают генерализованные тонико-клонические судороги, которые в некоторых случаях ассоциируются с острой гипоксией во время задержки дыхания при аффективно-респираторных приступах, иногда провоцируются высокой лихорадкой, но в большинстве случаев возникают без видимых причин. Контроль температуры тела нарушен; возможна как гипотермия, так и высокая лихорадка. Интеллект обычно снижен, что, однако, не обусловлено эпилепсией. Нередко наблюдается задержка полового созревания (позднее наступление пубертата), особенно у девочек. Речь часто смазанная, нечеткая или имеет носовой оттенок голоса.

После 3-летнего возраста появляются вегетативные кризы, обычно в сочетании с приступами

циклической рвоты, продолжающимися 24–72 ч или даже несколько дней. Позывы на рвоту и рвота возникают каждые 25–20 мин в сочетании с гипертензией и профузным потоотделением, появлением пятнистых высыпаний на коже, беспокойством и раздражительностью. Возможно выраженное вздутие желудка, которое вызывает боль в животе и даже дыхательные нарушения. Тяжелые приступы неукротимой рвоты могут осложняться кровавой рвотой (гематемезис).

**Синдром Олгрова** — клинический вариант заболевания, для которого характерна алакрия (отсутствие слезоотделения), ахалазия, вегетативная дисфункция в сочетании с ортостатической гипотензией и переменным изменением ЧСС, сенсорной полиневропатией, обычно с дебютом в подростковом возрасте. Возможна холинергическая дисфункция.

**Лабораторные исследования.** На ЭКГ удлинение интервала Q–T в сочетании с отсутствием его нормального укорочения при выполнении физических упражнений, что служит отражением нарушения вегетативной регуляции сердечной функции. Рентгенография грудной клетки выявляет ателектазы и изменения в легких, напоминающие кистозный фиброз. Уровень ванилилманделиковой кислоты в моче снижен, а гомованильной кислоты — повышен. Активность дофамин-β-гидроксилазы (фермента, превращающего дофамин в эпинефрин) в плазме снижена. В биоптате икроного нерва снижено количество немиелинизированных волокон. ЭЭГ применяют для выявления эпилептиформной активности.

**Диагностика.** Реакция в виде повышения АД при медленном внутривенном введении норэпинефрина чрезмерно усилена. Повышен гипотензивный ответ на инфузию метахолина. Внутривенное введение раствора гистамина фосфата (1:1000) не вызывает выявляемое в норме возбуждение аксонов, локальная боль (в норме возникающая при проведении пробы) отсутствует или уменьшена. Поскольку кожная реакция на гистамин у детей младенческого возраста усилена, рекомендуется применение более слабых растворов (1:10 000). Введение 2,5% раствора метахолина в конъюнктивный мешок вызывает миоз у пациентов с семейной вегетативной дисфункцией, у здоровых людей диаметр зрачка не меняется. Это неспецифический признак парасимпатической денервации независимо от этиологии. Метахолин при проведе-

нии этого теста вводится только в один глаз, другой глаз служит как контрольный, измерение диаметра зрачков проводится несколько раз в течение 20 мин через 5-минутные интервалы.

**Лечение.** Симптоматическое лечение включает коррекцию нарушений дыхательной системы и ЖКТ, введение глазных капель или глазной мази с метилцеллюлозой применяется для замещения отсутствующей слезной жидкости, чтобы предотвратить развитие изъязвлений роговицы; ортопедическое лечение сколиоза и заболеваний суставов, подбор антиэпилептической терапии для лечения эпилептических приступов. Хлорпромазин — эффективное противорвотное средство, препарат можно вводить ректально в свечах во время вегетативных кризов. Хлорпромазин уменьшает также беспокойство и снижает АД. Необходима коррекция дегидратации и электролитных нарушений. Бетанехол — альтернативный препарат для лечения циклической рвоты. Он также применяется для лечения энуреза — другого частого осложнения семейной вегетативной дисфункции, уменьшает проблемы, связанные с нарушением слезоотделительной функции. Важную роль играет защита от травм, так как у пациентов отсутствует защитный болевой механизм. Сколиоз часто требует хирургической коррекции.

Внутривенное введение гамма-глобулина вызывает резкое уменьшение гипотензии и зрачковой арефлексии в некоторых случаях и может служить методом лечения у детей с тяжелыми нарушениями, однако у большинства пациентов эффективность этого метода незначительна.

**Прогноз.** Большинство пациентов умирают в детском возрасте, обычно от хронической легочной недостаточности или от аспирации.

## 636.2. ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЕГЕТАТИВНЫХ НЕВРОПАТИЙ

Невропатии с поражением сплетения мышечной оболочки кишечника. *Аганглионический мегаколон (болезнь Гиришпрунга)* — нарушение эмбрионального развития парасимпатических нейронов подслизистого сплетения и сплетения мышечной оболочки кишечника в сегментах толстой и прямой кишки. Нервы, проходящие между продольным и циркулярными слоями гладких мышц стенки заднего прохода, гипертрофированы; ганглиозные клетки отсутствуют (см. т. 4, п. 414.3).

**Врожденная нечувствительность к боли и ангидроз.** Это наследственное заболевание с неустановленным типом наследования. Мальчики болеют значительно чаще, чем девочки. Заболевание дебютирует в раннем младенческом возрасте. Отмечаются эпизоды высокой лихорадки при повышении температуры окружающей среды в связи с отсутствием потоотделения. Частые ожоги и травмы связаны с отсутствием болевой чувствительности. Интеллект не снижен. В биоптате нервов практически тотальное отсутствие немиелинизированных нервных волокон, проводящих импульсы болевой и температурной чувствительности, и вегетативных нервных волокон. В некоторых случаях гипомиелинизирующая невропатия клинически проявляется как врожденная нечувствительность к боли (см. п. 634.8). Симпатические кожные реакции и электрофизиологическое исследование — надежный метод диагностики в случаях, ассоциированных с мутацией TrKA-рецептора для фактора роста нервов.

**Рефлекторная симпатическая дистрофия.** Это заболевание представляет собой форму локальной каузалгии, обычно с вовлечением кисти или стопы, при этом зона поражения не соответствует области иннервации периферического нерва. Постоянная жгучая боль и гиперестезия сочетаются с вазомоторной нестабильностью в зоне поражения, что приводит к повышению температуры кожи, появлению эритемы и отека вследствие вазодилатации и гипергидроза. В хронической стадии развивается атрофия придатков кожи, кожа становится холодной и влажной на ощупь, развивается атрофия подкожного мышечного слоя и костей. В некоторых случаях отмечается поражение не одной, а нескольких конечностей. Боль вызывает нарушение двигательной активности и усиливается при движении ассоциированного сустава, хотя объективные признаки артрита отсутствуют. Имобилизация вызывает некоторое улучшение. Наиболее частым провоцирующим фактором служит локальная травма — ушиб, рваная рана, растяжение или перелом за несколько дней или недель до появления симптомов заболевания.

Предлагалось несколько теорий патогенеза для объяснения этого феномена. Наиболее распространенной из них считается рефлекторная гиперактивность вегетативных нервов в ответ на травму, при этом регионарная симпатическая блокада часто обеспечивает временное облегчение. Физио-

терапия также эффективна. В некоторых случаях наблюдается спонтанное выздоровление через несколько недель или месяцев, однако в других случаях симптомы заболевания стойко сохраняются и требуется симпатэктомия. У некоторых пациентов предполагается психогенный компонент, который, однако, трудно доказать.

## ЛИТЕРАТУРА

- Axelrod F. B., Gouge T. H., Ginsburg H. B. et al.* Fundoplication and gastrostomy in familial dysautonomia. *J Pediatr* 1991; 118: 388.
- Axelrod F. B., Nachtigal P., Dancis J.* Familial dysautonomia: Diagnosis, pathogenesis and management. *Adv Pediatr* 1974; 21: 75.
- Blumenfeld A., Staugenhaupt S. A., Axelrod F. B. et al.* Localization of the gene for familial dysautonomia on chromosome 9 and definition of DNA markers for genetic diagnosis. *Nat Genet* 1993; 4: 160.
- Bonica J. J.* Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: *The Management of Pain*, 2nd ed. / J. J. Bonica (ed.). — Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. — P. 220–43.
- Chu M. L., Berlin D., Axelrod F. B.* Allgrove syndrome: Documenting cholinergic dysfunction by autonomic testing. *J Pediatr* 1996; 129: 156.
- Heafield M. T. E., Gammage M. D., Nightingale S. et al.* Idiopathic dysautonomia treated with intravenous gamma globulin. *Lancet* 1996; 347: 28.
- Shorer Z., Moses S. W., Hershkovitz E. et al.* Neurophysiology studies in congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 397.

## Глава 637

### Синдром Гийена–Барре

Синдром Гийена–Барре представляет постинфекционную полиневропатию с острым дебютом, с преимущественным поражением двигательных волокон, но иногда и с вовлечением чувствительных и вегетативных нервов. Синдром встречается во всех возрастных группах и не является наследственным заболеванием. Данное заболевание напоминает экспериментальный аллергический полиневрит у лабораторных животных. У большинства пациентов диагностируется демиелинизирующая полиневропатия, однако в некоторых случаях преобладает аксональная дегенерация.

**Клинические проявления.** Паралич обычно развивается примерно через 10 дней после неспецифической вирусной инфекции, как правило, с симптомами кишечной инфекции (особенно *Campylobacter jejuni*) или острой респираторной вирусной инфекции (особенно *Mycoplasma pneumoniae*). Мышечная слабость обычно появляется в нижних конечностях, а затем в области туловища, верхних конечностей, на поздней стадии — в мышцах бульбарной группы. Этот тип заболевания известен как **восходящий паралич Ландри**. Мышцы проксимальных и дистальных отделов конечностей вовлекаются относительно симметрично, однако у 9 % пациентов обнаруживается асимметрия поражения. Развитие заболевания ступенчатое и прогрессирующее в течение нескольких дней или недель. В начальной стадии часто наблюдается болезненность и боль в мышцах, особенно при остром дебюте заболевания. Дети становятся раздражительными. Прогрессирующая слабость может приводить к потере способности к самостоятельной ходьбе или отказу от нее либо к развитию вялой тетраплегии. В некоторых случаях возникает парестезия.

**Бульбарный паралич** наблюдается примерно в 50 % случаев и может привести к дыхательной недостаточности. Дисфагия и слабость мышц лица часто указывают на угрозу развития дыхательной недостаточности. Эти симптомы нарушают процесс приема пищи и повышают риск аспирации. Возможно поражение лицевых нервов. У некоторых пациентов младшего возраста могут возникать симптомы вирусного менингита или менингоэнцефалита. Поражение наружных мышц глаз встречается редко, однако иногда тяжелая невропатия глазодвигательного и других черепных нервов развивается уже на ранней стадии заболевания. **Синдром Миллера–Фишера** представляет собой острую наружную офтальмоплегию, атаксию и арефлексию. В некоторых случаях развивается отек диска зрительного нерва, однако клинические признаки нарушения зрения отсутствуют. Задержка или недержание мочи осложняет течение заболевания примерно в 20 % случаев, но обычно носит транзиторный характер. Клинические проявления синдрома Миллера–Фишера напоминают стволовой энцефалит Биккерстаффа, многие симптомы заболевания напоминают синдром Гийена–Барре с вовлечением периферических мотонейронов. Безусловно, эти заболевания могут иметь одну патогенетическую основу.

Сухожильные рефлексы обычно отсутствуют уже в начале заболевания, однако в некоторых случаях сохраняются до поздней стадии болезни. Эти различия могут вызывать диагностические затруднения на ее ранней стадии. В некоторых случаях возможно вовлечение в процесс вегетативной нервной системы. При этом возникает лабильность АД и ЧСС, постуральная гипотензия, эпизоды тяжелой брадикардии, иногда возможна асистолия. Важное значение имеет мониторинг сердечной деятельности. У небольшой части пациентов требуется установка временного водителя ритма.

**Прогноз.** Клиническое течение заболевания обычно благоприятное, и спонтанное восстановление начинается в течение 2–3 нед. У большинства пациентов мышечная сила восстанавливается полностью, хотя в некоторых случаях сохраняются резидуальные явления в виде мышечной слабости. Обычно в последнюю очередь восстанавливаются сухожильные рефлексы. Восстановление, как правило, происходит в обратной последовательности относительно развития симптомов: вначале восстанавливается функция мышц бульбарной группы, в последнюю очередь — сила мышц нижних конечностей. При отсутствии своевременной диагностики и лечения развитие бульбарного паралича и поражение дыхательных мышц могут привести к летальному исходу. Хотя прогноз в целом благоприятный и большинство детей полностью выздоравливают, три симптома указывают на неблагоприятный прогноз (в отношении развития неврологических осложнений): — поражение черепных нервов, потребность в интубации, максимальная выраженность пареза в период наблюдения. Электрофизиологические признаки блокады проведения возбуждения по нервам служат хорошим прогностическим фактором.

**Хроническая рецидивирующая полирадикулоневропатия** (иногда называемая хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатией) или **хроническая неререцидивирующая полирадикулоневропатия** — разновидности синдрома Гийена–Барре с хроническим течением, при которых клинические симптомы рецидивируют или не улучшаются в течение нескольких месяцев или лет. Примерно у 7 % детей с синдромом Гийена–Барре наблюдается рецидив. Обычно развивается глубокий парез, который может достигать степени вялой тетраплегии с вовлечением бульбарных и дыхательных мышц или без него.

*Врожденный синдром Гийена–Барре* бывает редко, у новорожденных встречается в виде генерализованной гипотонии, мышечной слабости и арефлексии, электрофизиологических признаков и изменений СМЖ, характерных для синдрома Гийена–Барре, при отсутствии нервно-мышечного заболевания у матери. Лечение не требуется. Наблюдается постепенное улучшение в течение нескольких первых месяцев жизни, остаточные явления в возрасте 1 года отсутствуют. В одном из описанных случаев мать ребенка перенесла язвенный колит во время беременности, проводилось лечение преднизолоном и мезаламином на сроке от 7 мес. беременности до родов.

**Лабораторные исследования и диагностика.** Исследование СМЖ необходимо для установления диагноза. Уровень белка ЦСЖ более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы, плеоцитоз отсутствует, уровень глюкозы в пределах нормы, цитоз — менее 10 лейкоцитов в 1 мкл. Результаты посева: бактериальные культуры не обнаруживаются, в редких случаях удается выделить специфические вирусы. Диссоциация между высоким уровнем белка и слабой выраженностью клеточного ответа у пациента с острой или подострой полиневропатией — диагностический критерий синдрома Гийена–Барре.

Скорость проведения возбуждения по двигательным нервам значительно снижена, по чувствительным нервам часто увеличена. ЭМГ выявляет признаки острой денервации мышц. Активность КФК в сыворотке крови может быть незначительно повышена или в норме. Антитела к ганглиозидам в сыворотке, главным образом к GM1 и GD1, иногда повышены, особенно у пациентов с преобладанием первичной аксональной дегенерации над демиелинизацией; предполагается, что антитела могут играть роль как в развитии симптомов, так и в процессе восстановления в некоторых случаях. Мышечная биопсия для диагностики заболевания обычно не требуется; на ранней стадии она не выявляет патологии, в хронических случаях — признаки атрофии вследствие денервации. В биоптате икроножного нерва сегментарная демиелинизация, локальное воспаление и валлеровское перерождение; эта биопсия также необязательна.

Серологическое исследование на антитела к *Campylobacter* в случае позитивного результата помогает установить причину заболевания, однако его

данные не влияют на характер терапии. Результаты посева кала положительны только в редких случаях, возбудитель сохраняется в кишечнике около 3 дней, а полиневропатия развивается после перенесенного гастроэнтерита.

**Лечение.** На ранних стадиях *острого* заболевания пациентам требуются госпитализация и наблюдение в условиях стационара, так как восходящее развитие паралича может осложниться вовлечением дыхательных мышц в течение последующих суток. Пациенты с медленно прогрессирующим течением могут находиться под наблюдением, не получая терапии, так как стабилизация и обратное развитие заболевания в этих случаях возможны и без лечения. Лечение при быстро прогрессирующем восходящем параличе включает ВВИГ на 2, 3 или 5-й день болезни. К альтернативным методам лечения при неэффективности ВВИГ относятся плазмаферез, применение кортикостероидных гормонов и иммуносупрессивная терапия. У некоторых пациентов эффективна комбинация иммуноглобулина и интерферона. Поддерживающая терапия имеет важное значение и включает коррекцию дыхательных нарушений, профилактику пролежней у детей с вялой тетраплегией и лечение вторичной бактериальной инфекции.

Лечение *хронической* рецидивирующей полирадикулоневропатии и нерезицидивирующей хронической невропатии также проводится с помощью ВВИГ. Альтернативный метод лечения включает заменное переливание плазмы, иногда требуется до 10 процедур в день. У этих пациентов может быть достигнута ремиссия, однако через несколько дней, недель или даже месяцев возникает рецидив. При рецидивах обычно тоже эффективны курсы плазмафереза. Гормональная и иммуносупрессивная терапия — альтернативные методы лечения, однако их успешность труднее предсказать. В некоторых случаях эффективна пульс-терапия метилпреднизолоном в высоких дозах внутривенно. Прогноз при хронических формах синдрома Гийена–Барре менее благоприятный, чем в острых случаях, у многих пациентов сохраняются грубые неврологические нарушения.

Даже если при исследовании кала или серологическом исследовании диагностирована инфекция, вызванная *Campylobacter jejuni*, лечение инфекции нецелесообразно, так как она имеет самоограничивающийся характер, а применение антибиотиков не влияет на течение полиневропатии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Abd-Allah S. A., Jansen P. W., Ashwan S. et al. Intravenous immunoglobulin as therapy for pediatric Guillain-Barre syndrome. *J Child Neurol* 1997; 12: 376.
- Amache Z., Afini A. K., Brown C. K. et al. Childhood Guillain-Barre syndrome: Clinical and electrophysiologic features predictive of outcome. *J Child Neurol* 2001; 16: 477.
- Bradshaw D. Y., Jones H. R. Pseudomeningoencephalitic presentation of pediatric Guillain-Barre syndrome. *J Child Neurol* 2001; 16: 505.
- Diener H. C., Haupt W. F., Kloss T. M. et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 2001; 46: 107.
- Hartung H. P., Kieseier B. C., Kiefer R. Progress in Guillain-Barre syndrome. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 597.
- Jackson A. H., Barquis G. D., Shah B. L. Congenital Guillain-Barre syndrome. *J Child Neurol* 1996; 11: 407.
- Press R., Mata S., Lolli F. et al. Temporal profile of anti-ganglioside antibodies and their relation to clinical parameters and treatment in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 2001; 190: 41.
- Schaller B., Radziwill A. J., Steck A. J. Successful treatment of Guillain-Barre syndrome with combined administration of interferon-P-1a and intravenous immunoglobulin. *Eur Neurol* 2001; 46: 167.
- Winer J. B. Bickerstaff's encephalitis and the Miller-Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 433.

## Глава 638

### Паралич Белла

Паралич Белла — это острый односторонний паралич мимических мышц вследствие поражения лицевого нерва, не ассоциирующийся с невропатией других черепных нервов или поражением ствола мозга. Заболевание распространено во всех возрастных группах, в том числе у детей от младенческого до подросткового возраста, и обычно развивается остро примерно через 2 нед. после перенесенной вирусной инфекции. Возбудителем инфекции служит вирус Эпштейна–Барр (20 % пациентов); во многих других случаях у пациентов были выделены возбудитель болезни Лайма, ВПГ, вирус паротита. Считается, что в основе заболева-

ния лежит постинфекционный аллергический или иммунный демиелинизирующий неврит лицевого нерва, а не прямое воздействие вирусного агента на лицевой нерв или его двигательное ядро. В некоторых случаях заболевание ассоциируется с гипертонзией.

**Клинические проявления.** Выявляется парез мимической мускулатуры верхней и нижней части лица, опущен угол рта на стороне поражения. Пациент не может закрыть глаз на стороне поражения, что может осложниться кератитом. Вкус на передних  $\frac{2}{3}$  языка на стороне поражения отсутствует примерно в 50 % случаев. Этот симптом помогает определить уровень поражения лицевого нерва — выше или ниже отхождения барабанной струны (ветвь лицевого нерва). Онемение и парестезии нехарактерны.

**Лечение.** Для защиты роговицы, особенно необходимой в ночное время, назначают глазные капли (метилцеллюлоза) или глазную мазь. Исследования не подтверждают эффективность кортикостероидных гормонов и их влияние на достижение ремиссии, поэтому гормональная терапия не рекомендуется. Хирургическая декомпрессия канала лицевого (теоретически могла бы расширить пространство, в которое заключен отечный лицевой нерв) не применяется.

**Прогноз.** Прогноз благоприятный. Более чем в 85 % случаев наблюдается спонтанное полное выздоровление (без остаточной слабости лицевых мышц); в 10 % случаев сохраняются остаточные явления в виде легкой слабости мимических мышц; только в 5 % случаев сохраняется стойкий тяжелый парез мимических мышц. В хронических случаях, если выздоровление не происходит в течение нескольких недель, электрофизиологическое исследование лицевого нерва помогает определить степень невропатии и регенерации. При хроническом течении заболевания необходимо исключить другие причины невропатии лицевого нерва, включая опухоли лицевого нерва, такие как шваннома и нейрофиброма, инфильтрацию лицевого нерва лейкоэмическими клетками или рабдомиосаркомой среднего уха, инфаркт или опухоль ствола и травматическое поражение лицевого нерва.

**Паралич мимических мышц у новорожденных.** Поражение лицевого нерва при рождении обычно обусловлено компрессионной невропатией лицевого нерва вследствие родоразрешения с помощью щипцов и в большинстве случаев восста-

навливается спонтанно в течение нескольких дней или недель. Врожденный паралич Белла — неправильная формулировка диагноза. Врожденное отсутствие мышцы, опускающей угол рта (*depressor angularis oris*), служит причиной асимметрии лица новорожденного, особенно при плаче. Это состояние не обусловлено поражением лицевого нерва и является косметическим дефектом, не нарушающим процесс кормления. У младенцев с синдромом Мебиуса возможен билатеральный, реже односторонний, паралич мимических мышц. Этот синдром обычно обусловлен симметричным инфарктом с последующей кальцинацией в области покрывки

моста и продолговатого мозга в середине беременности или в позднем фетальном периоде, хотя в редких случаях может быть обусловлен пороком развития ствола мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

- Eidlitz-Markus T., Gilai A., Mimouri M. et al.* Recurrent facial nerve palsy in pediatric patients. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 659–63.
- Salman M. S., MacGregor D. L.* Should children with Bell's palsy be treated with corticosteroids? A systematic review. *J Child Neurol* 2001; 26: 565.

## Раздел 1 Поражения почечных клубочков

Айра Д. Дэвис (Ira D. Davis), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)

### Глава 639

### Введение

#### 639.1. АНАТОМИЯ КЛУБОЧКОВ

Почки расположены в забрюшинном пространстве чуть выше уровня пупка. Их длина и масса у доношенных новорожденных составляют соответственно примерно 6 см и 24 г, а у взрослых — не менее 12 см и 150 г. В почке (рис. 639.1) различают наружный слой (корковое вещество), который содержит клубочки, проксимальные и дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки, и внутренний слой (мозговое вещество), содержа-

щий прямые участки канальцев, петли Генле, прямые артериолы и конечные отделы собирательных трубочек — канальцы Беллини (рис. 639.2).

Кровоснабжается каждая почка обычно через главные почечные артерии, отходящие от аорты. Почечных артерий может быть несколько. В мозговом веществе почки главная артерия разделяется на сегментарные ветви, а последние — на междольковые артерии, которые проходят через мозговое вещество до его границы с корковым. Здесь междольковые артерии разветвляются, образуя дугообразные артерии, идущие параллельно поверхности почки. От них отходят междольковые артерии, переходящие в приносящие артериолы клубочков. Особые мышечные клетки в стенке приносящей артериолы и клетки плотного пятна в дистальных канальцах

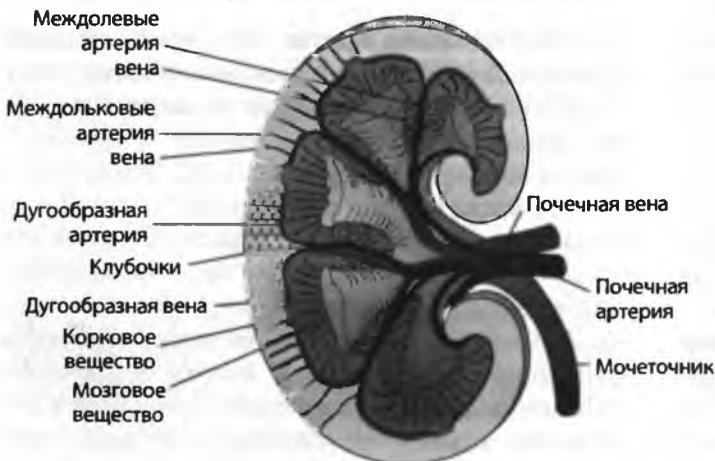


Рис. 639.1. Анатомия кровотока в почке (Pitts R. F. Physiology of the Kidney and Body Fluids, 3<sup>rd</sup> ed. — Chicago: Year Book Medical Publishers, 1974)

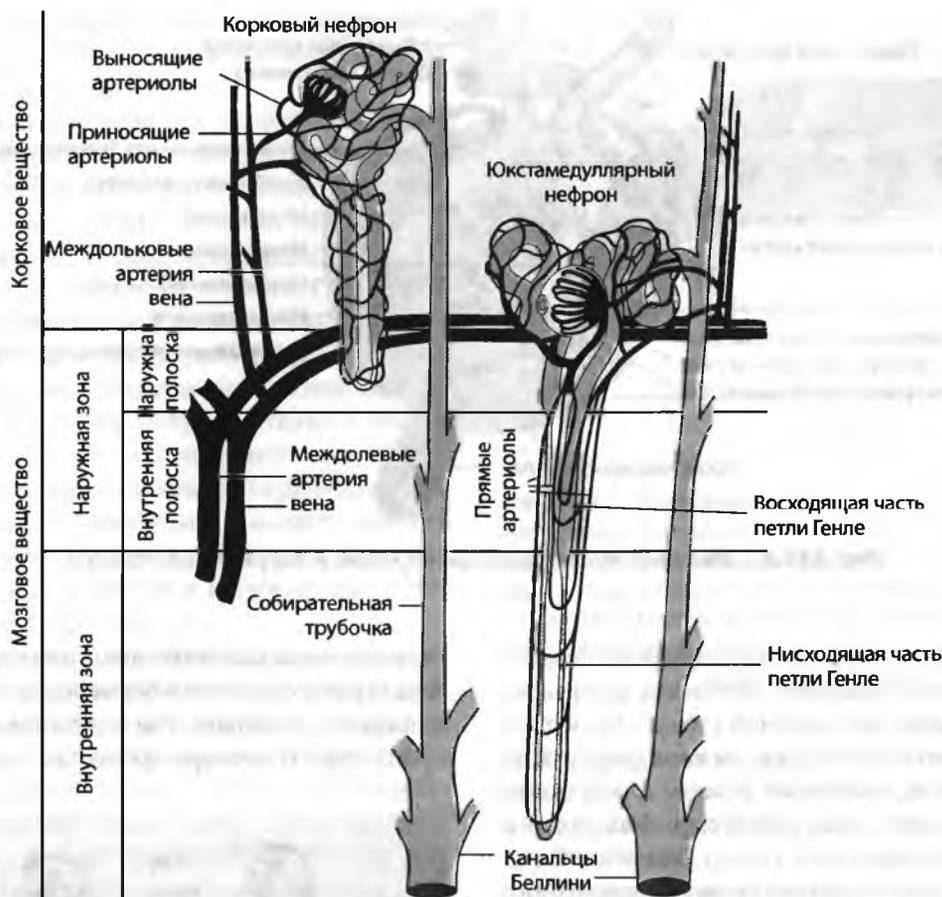


Рис. 639.2. Сравнение кровоснабжения корковых и юкстамедуллярных нефронов (Pitts R. F. Physiology of the Kidney and Body Fluids, 3<sup>rd</sup> ed. — Chicago: Year Book Medical Publishers, 1974)

вблизи клубочка образуют юстагломерулярный аппарат, способный продуцировать ренин. Приносящая артериола разделяется на капилляры, формирующие клубочковую сеть и собирающиеся в выносящую артериолу (рис. 639.3). Выносящие артериолы клубочков постепенно утолщаются и питают (прямые артериолы) канальцы и мозговое вещество.

В каждой почке содержится примерно 1 млн нефронов (клубочков с канальцами). У человека к моменту рождения нефроны уже полностью сформированы, но их функциональное созревание и удлинение канальцев продолжают еще в течение 10 лет. Поскольку после рождения новые нефроны не образуются, их потеря может приводить к почечной недостаточности.

Специализированные капиллярные сети клубочков обеспечивают фильтрационную функцию почек. Клубочковые капилляры выстланы эндоте-

лиальными клетками (рис. 639.4), в тонком слое цитоплазмы которых присутствуют многочисленные пустоты (фенестры). Базальная мембрана клубочков образует непрерывную преграду между эндотелиальными и мезангиальными клетками по одну сторону и эпителиальными клетками — по другую. Мембрана состоит из трех слоев: 1) центральная электронно-плотная пластинка; 2) внутренняя электронно-прозрачная пластинка, лежащая между плотной пластинкой и эндотелиальными клетками; 3) наружная электронно-прозрачная пластинка, которая отделяет плотную пластинку от эпителиальных клеток. Покрывающие капилляры висцеральные эпителиальные клетки образуют цитоплазматические выросты (ножки подоцитов), которые прикрепляются к наружной электронно-прозрачной пластинке. Между ножками подоцитов расположены фильтрационные пространства, или щели. Мезангий (мезангиальные клетки и матрикс)

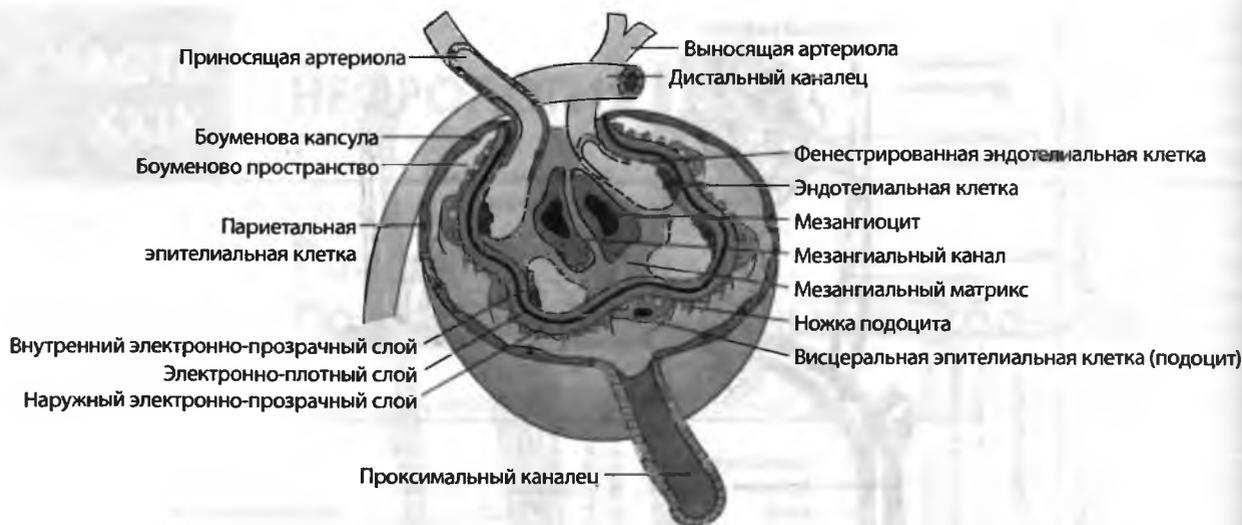


Рис. 639.3. Схематическое изображение клубочка и окружающих структур

лежит между капиллярами клубочков на эндотелиальной стороне базальной мембраны и образует медиальную часть капиллярной стенки. Он играет роль поддерживающей структуры капилляров и, по всей вероятности, принимает участие в регуляции клубочкового кровотока, процессов фильтрации и удаления макромолекул (таких, как иммунные комплексы) из клубочков путем внутриклеточного фагоцитоза или транспорта по межклеточным каналам в юкстагломерулярную область. Окружающая клубочек боуенова капсула состоит из следующих структур: 1) базальная мембрана (продолжение базальных мембран клубочковых капилляров и проксимальных канальцев) и 2) париетальные эпителиальные клетки (продолжение висцеральных эпителиальных клеток).

## Литература

Price C. P., Finney H. Developments in assessment of glomerular filtration rate. Clin Chim Acta 2000; 297: 55–66.

## 639.2. КЛУБОЧКОВАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ

При прохождении крови по клубочковым капиллярам через их стенки происходит фильтрация плазмы. В лишенном клеток ультрафильтрате присутствуют все вещества, содержащиеся в плазме (электролиты, глюкоза, фосфат, мочевины, креатинин, пептиды и низкомолекулярные белки), за исключением таких белков, как альбумин и глобулины,

молекулярная масса которых превышает 68 000 Да. Фильтрат собирается в боуеновом пространстве и попадает в канальцы, где его состав меняется. Это происходит благодаря процессам секреции и реаб-

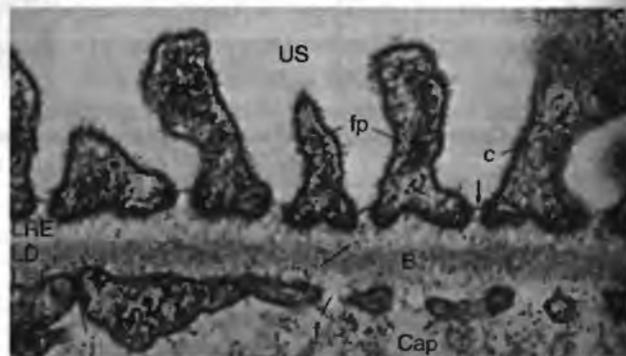


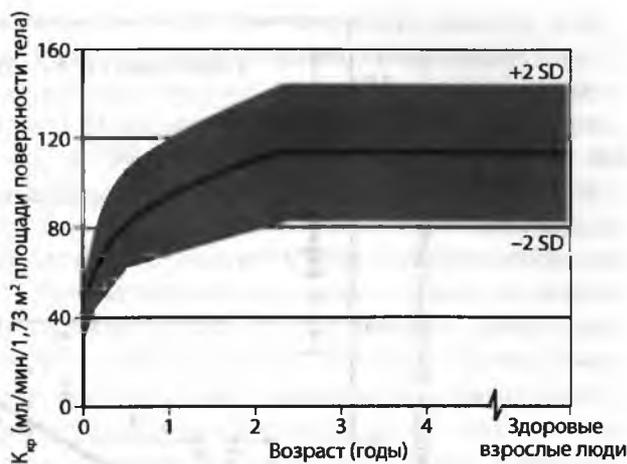
Рис. 639.4. Электронная микрограмма нормальной стенки клубочкового капилляра (Cap). Видны эндотелий (En) с фенестрациями (f), базальная мембрана клубочка (B) с ее центральной плотной пластинкой (LD) и прилежащими внутренней (LRI) и наружной (LRE, длинная стрелка) электронно-прозрачными пластинками и ножки подоцитов (fp) с их толстой клеточной оболочкой (c). Клубочковый фильтрат проходит сквозь эндотелиальные фенестры, базальную мембрану и фильтрационные щели (короткая стрелка) между ножками подоцитов и поступает в мочево пространство (US). J — место соединения двух эндотелиальных клеток. x60 000 (Farquhar M. G., Kanwar Y. S. Functional organization of the glomerulus: State of the science in 1979. In: Immune Mechanisms in Renal Disease / N. B. Cummings, A. F. Michael, C. B. Wilson (eds.). — New York: Plenum, 1982; печатается с разрешения)

сорбции, которые регулируются гомеостатическими механизмами. Фильтрат измененного состава покидает организм в виде мочи.

Клубочковая фильтрация осуществляется в результате приложения сил, действующих на капиллярную стенку противоположным образом. Способствующая ультрафильтрации сила (гидростатическое давление в клубочковых капиллярах) определяется системным АД и зависит от тонуса приносящих и выносящих артериол. Главная сила, противодействующая ультрафильтрации, — это онкотическое давление, создаваемое градиентом концентраций белков, которые присутствуют в плазме капилляров в высокой концентрации и почти полностью отсутствуют в ультрафильтрате боуменова пространства. На фильтрацию влияет скорость кровотока в клубочках, гидростатическое давление в боуменовом пространстве и проницаемость стенок клубочковых капилляров.

Хотя клубочковая фильтрация начинается примерно на 9-й неделе внутриутробной жизни, нормальная жизнедеятельность плода не зависит от функции почек, поскольку главным экскреторным органом в это время служит плацента. После рождения скорость клубочковой фильтрации (СКФ) прогрессивно увеличивается, пока организм продолжает расти (т. е. примерно до 18–20 лет). Чтобы облегчить сравнение СКФ у детей и взрослых, этот показатель у взрослого человека с массой тела 70 кг принято выражать в расчете на поверхность тела ( $1,73 \text{ м}^2$ ). Однако и при таком расчете СКФ ребенка достигает взрослых значений только после 3-летнего возраста (рис. 639.5).

О СКФ можно судить по уровню креатинина в сыворотке (рис. 639.6). Креатинин образуется в процессе обмена веществ в мышцах. Его продукция относительно постоянна, а экскреция осуществляется главным образом путем фильтрации в клубочках (хотя при почечной недостаточности приобретает значение и канальцевая секреция). В отличие от концентрации азота мочевины в крови, на которую влияет степень обезвоживания и состояние азотистого баланса, уровень креатинина в сыворотке зависит прежде всего от функции почечных клубочков. Концентрация креатинина в сыворотке позволяет судить о СКФ только в равновесном состоянии. Например, в начале острой почечной недостаточности с анурией уровень креатинина может оставаться нормальным, несмотря на отсутствие почечной функции. В такой клини-



**Рис. 639.5.** Изменения нормальных показателей СКФ (измеренной по клиренсу креатинина —  $K_{кр}$ ), выраженных в мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  площади поверхности тела. Сплошная линия — средние значения, а затемненная область — 2 SD от средней (McCrorry W. Developmental Nephrology. — Cambridge, MA: Harvard University Press. Copyright © 1972; печатается с разрешения)

ческой ситуации по уровню креатинина в сыворотке нельзя оценивать функцию почек, так как этот уровень начинает возрастать лишь после снижения СКФ на 30–40 %.

Точное определение СКФ требует количественного измерения клиренса вещества, свободно фильтруемого через стенку капилляра и не реабсорбируемого или секреторируемого в канальцах. Клиренс ( $K_v$ ) вещества отражает объем плазмы, полностью очищаемый от этого вещества; он должен быть равен количеству вещества, выводимому с мочой за определенный промежуток времени, и рассчитывается по формуле:

$$K_v \text{ (мл/мин)} = \frac{M_v \text{ (мг/мл)} \times V \text{ (мл/мин)}}{P_v \text{ (мг/мл)}}$$

где  $K_v$  — клиренс вещества (в),  $M_v$  — концентрация «в» в моче,  $V$  — скорость диуреза, а  $P_v$  — концентрация «в» в плазме.

Для учета площади поверхности тела используют формулу:

$$\text{Клиренс с поправкой} = K_v \text{ (мл/мин)} \times 1,73 / \text{площадь поверхности тела (м}^2\text{)}$$

СКФ лучше всего оценивать по клиренсу инулина (полимера фруктозы с молекулярной массой примерно 5000 Да). Однако, поскольку такие определения довольно громоздки, СКФ обычно изме-

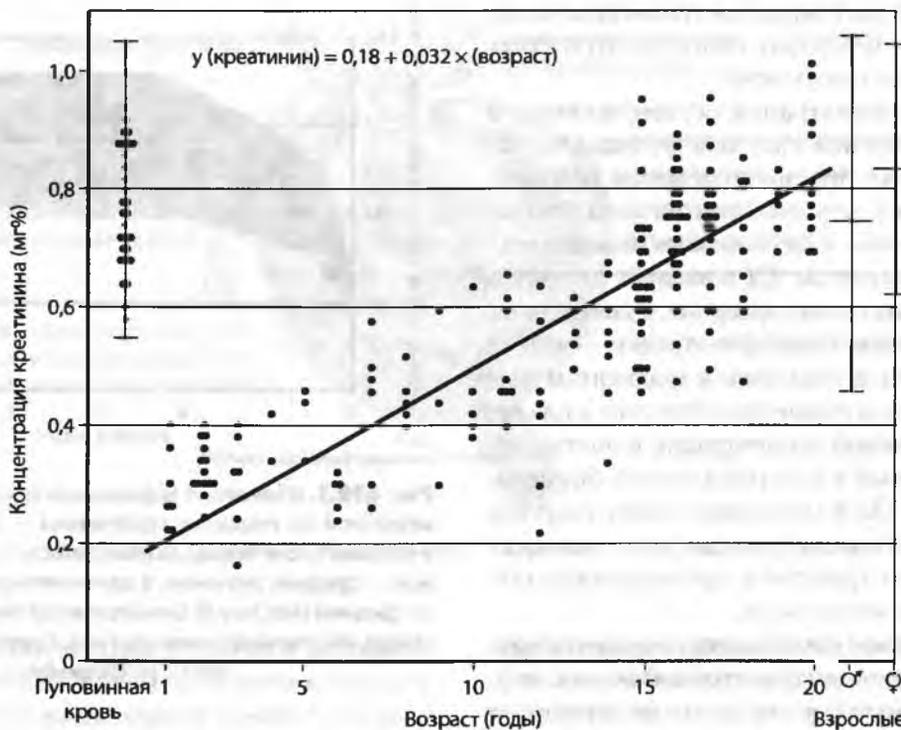


Рис. 639.6. Концентрация креатинина в сыворотке в зависимости от возраста (McCroy W. *Developmental Nephrology*. — Cambridge, MA: Harvard University Press. Copyright© 1972; печатается с разрешения)

ряют по клиренсу эндогенного креатинина. При относительно нормальной СКФ клиренс креатинина практически совпадает с клиренсом инулина. При снижении СКФ все большая часть креатинина в моче появляется за счет его секреции в канальцах, а получаемые данные завышают реальную СКФ. Поэтому при уровне креатинина в сыворотке более 2,0 мг% (180 мкмоль/л) необходимо оценивать функцию почек.

Отсутствие в клубочковом фильтрате белков плазмы, по размерам превышающих альбумин, свидетельствует об эффективности барьерной функции капиллярных стенок. Фильтрация этих и других макромолекул ограничивается главным образом их размером и зарядом.

Опыты на животных показывают, что молекулы, размер которых не превышает размер инулина, свободно фильтруются в почечных клубочках. С увеличением размера молекул фильтрация прогрессивно снижается и для веществ с размером альбумина практически прекращается. Морфологические исследования свидетельствуют о том, что фильтрационный барьер образует базальная мембрана клубочков.

Эндотелиальные клетки, базальная мембрана и эпителиальные клетки стенок клубочковых капилляров несут на себе резко отрицательный ионный заряд. Этот анионный заряд формируется двумя отрицательно заряженными молекулами: протеогликанами (гепаринсульфатом) и гликопротеидами, содержащими сиаловую кислоту. Белки крови характеризуются относительно низкой изоэлектрической точкой и несут чистый отрицательный заряд, поэтому они отталкиваются отрицательно заряженными участками стенки капилляра и не фильтруются.

## Литература

- Arant B. S. Jr. Postnatal development of renal function during the first year of life. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 308.
- Price C. P., Finney H. Developments in assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2000; 297: 55–66.
- Schwartz G. J., Haycock G. B., Spitzer A. Plasma creatinine and urea concentration in children: Normal values for age and sex. *J Pediatr* 1976; 88: 828–37.
- Yared A., Ichikawa I. In: *Pediatric Nephrology*, 4th ed. / T. M. Barratt, E. D. Avner, W. E. Harmon (eds.). — Baltimore: Lippincott, Williams, & Wilkins, 2000. — P. 39–58.

### 639.3. ПОРАЖЕНИЕ КЛУБОЧКОВ

**Патогенез.** Патология клубочков может быть следствием генетических и иммунологических причин, а также нарушений свертываемости крови. К генетическим причинам относятся: 1) мутация генов, кодирующих белки клубочков, интерстиция или канальцевого эпителия; 2) мутация регуляторных генов, контролирующих транскрипцию ДНК; 3) нарушение посттранскрипционных модификаций РНК; 4) нарушение посттрансляционных модификаций белков. Наиболее часто имеют место иммунные повреждения клубочков, приводящие к *гломерулонефриту*, который одновременно является и генетической формой ряда заболеваний, и гистопатологическим термином, означающим воспаление клубочковых капилляров. Признаки гломерулонефрита, вызванного иммунологическими нарушениями, включают: 1) морфологические и иммунопатологические проявления, сходные с таковыми при экспериментальном иммунном гломерулонефрите; 2) отложение в клубочках иммуноглобулинов и компонентов комплемента; 3) изменения комплемента в сыворотке крови или присутствие в ней аутоантител (например, к базальной мембране клубочков). Существует, по-видимому, два основных механизма иммунных повреждений почечных клубочков: 1) отложение в них иммунных комплексов (антиген-антитело) и 2) взаимодействие антител с местными антигенами *in situ*. В последнем случае антиген может быть как собственным нормальным компонентом клубочков (например, неколлагеновый домен (NC-1) коллагена IV типа — предполагаемый антиген при нефрите у человека, обусловленном антителами к базальной мембране клубочков), так и откладывающимся в них веществом.

При заболеваниях, обусловленных отложением иммунных комплексов, антитела образуются и связываются с антигенами, которые обычно находятся вне почек. Иммунные комплексы накапливаются в почках и активируют систему комплемента, приводя к повреждению почечной ткани. Экспериментальные исследования показывают, что такие комплексы образуются в крови и лишь откладываются в почках. Однократное внутривенное введение кроликам бычьего сывороточного альбумина приводит к развитию у животных острой сывороточной болезни. Через 1 нед. после введения у кроликов вырабатываются антитела к бычьему сывороточ-

ному альбумину, причем антиген остается в крови в высокой концентрации. Попадающие в кровь антитела формируют иммунные комплексы с антигеном. Пока количество антигена в крови превышает количество антител (избыток антигена), эти комплексы имеют небольшие размеры и остаются растворенными в крови. Тем не менее они откладываются в почечных клубочках. Процесс отложения иммунных комплексов в почках зависит от особенностей комплексов (их концентрации, заряда и размера) и самих клубочков (способности мезангиальной ткани к захвату комплексов, отрицательного заряда капиллярной стенки), гидродинамических сил и влияния различных медиаторов (ангиотензин II, простагландины).

Отложение иммунных комплексов в клубочках приводит к развитию у кроликов острого пролиферативного гломерулонефрита. Методом прямой иммунофлюоресценции на стенках клубочковых капилляров обнаруживают гранулярные (комковатые) отложения, содержащие иммуноглобулины и компоненты комплемента. Под электронным микроскопом видно, что эти отложения располагаются на эпителиальной стороне базальной мембраны клубочков и в мезангии. Через несколько дней в кровь попадает дополнительное количество антител, несвязанный антиген в конце концов исчезает из крови, гломерулонефрит стихает. У кроликов комплемент не принимает участия в поражении капилляров; оно обусловлено в основном притоком макрофагов. Однако на других экспериментальных моделях установлено участие комплемента в повреждении капилляров.

Примером взаимодействия антител с антигеном *in situ* служит антительный гломерулонефрит, при котором антитела реагируют с антигенами самой базальной мембраны клубочков. Иммуногистологические исследования обнаруживают при этом отложения иммуноглобулинов и комплемента в виде непрерывной полосы на базальной мембране, как при синдроме Гудпасчера и некоторых типах быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Воспалительная реакция, развивающаяся после иммунного повреждения, может быть обусловлена активацией нескольких механизмов. Важнейшим среди них является система комплемента, которая может активироваться иммунными комплексами по классическому пути или полисахаридами и эндотоксином по альтернативному (пропердиновому). Оба эти пути сходятся в точке образования

компонента С3, после чего одна и та же последовательность реакций приводит к лизису клеточных мембран (см. рис. 123.1). Главные повреждающие продукты образуются после активации компонента С3. К ним относятся анафилатоксин (стимулирующий сократительные белки сосудистой стенки и увеличивающий ее проницаемость) и хемотаксические факторы (С5а), которые привлекают нейтрофилы и, вероятно, макрофаги к месту активации комплемента. Эти клетки выделяют вещества, прямо действующие на сосудистую стенку и базальную мембрану.

Система свертывания крови может активироваться непосредственно после повреждения эндотелиальных клеток (при котором обнажается тромбогенный субэндотелиальный слой и запускается каскад соответствующих реакций) или опосредованно через активацию комплемента. Отложения фибрина обнаруживаются как в самих клубочковых капиллярах, так и в боуменовом пространстве в форме полулуний. Активация процессов свертывания крови может стимулировать образование кининов, которые, в свою очередь, обладают хемотаксическими и анафилатоксиноподобными свойствами.

**Патоморфология.** Механизмы повреждения клубочков могут быть разными, но реакция на повреждение весьма ограничена, поэтому различные заболевания характеризуются сходными микроскопическими изменениями в клубочках.

Для большинства форм гломерулонефрита характерна *пролиферация клубочковых клеток*, которая может быть генерализованной, захватывающей все клубочки, или локальной, захватывающей только некоторые из них. В каждом отдельном клубочке пролиферация может быть как диффузной, так и сегментарной. Пролиферируют обычно эндотелиальные и мезангиальные клетки, что часто сопровождается разрастанием мезангиального матрикса. Причиной пролиферации мезангия может быть отложение в нем иммунных комплексов. С увеличением размера и числа мезангиальных клеток и разрастания матрикса увеличивается и размер клубочков, что приводит к сужению просвета клубочковых капилляров и, в конечном счете, к почечной недостаточности.

*Образование полулуний* в боуменовом пространстве (капсуле) обусловлено пролиферацией париетальных эпителиальных клеток. Полулуния образуются при нескольких видах гломерулонеф-

рита (называемых *быстро прогрессирующими*) как реакция на отложение фибрина в боуменовом пространстве. Свежие полулуния содержат фибрин, пролиферирующие эпителиальные клетки, продуцируемый этими клетками материал (сходный с веществом базальной мембраны) и макрофаги, которые могут принимать участие в механизме повреждения клубочков. В течение нескольких дней или недель в эти полулуния прорастает соединительная ткань (фиброэпителиальные полулуния), что, как правило, приводит к потере функции клубочка. Образование полулуний часто сопровождается гибелью клубочковых клеток. Некротизированный клубочек приобретает характерную эозинофильную окраску и содержит остатки клеточных ядер. Полулуния образуются обычно при генерализованной пролиферации мезангиальных клеток и отложении либо иммунных комплексов, либо антител к базальной мембране в стенках клубочковых капилляров.

Помимо пролиферации для некоторых видов острого гломерулонефрита характерна *экссудация клеток крови*, включая нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и лимфоциты. Утолщенный вид базальной мембраны может быть результатом истинного ее *расширения* (как при мембранозной нефропатии) за счет массивного отложения иммунных комплексов, окрашивающихся так же, как сама мембрана (например, при волчаночном нефрите), или следствием проникновения мезангиальных клеток и матрикса в субэндотелиальное пространство между эндотелиальными клетками и базальной мембраной. В последнем случае мембрана может приобретать слоистый вид, как при мезангиокапиллярном гломерулонефрите I типа и других заболеваниях.

Присутствие рубцовой ткани в клубочках называют *склерозом*. Иногда патологи обозначают этим термином разрастание мезангиального матрикса.

У всех больных с поражением клубочков по мере прогрессирования почечной недостаточности развивается *тубулоинтерстициальный фиброз*. Его причиной служит повреждение почечных канальцев, сопровождающееся мононуклеарной клеточной инфильтрацией. Эти клетки секретируют растворимые факторы, способствующие фиброзу. Кроме того, начинают накапливаться матричные белки почечной интерстициальной ткани, что в конце концов приводит к разрушению канальцев и околоканальцевых капилляров.

## Раздел 2

# Состояния, сопровождающиеся гематурией

Айра Д. Девис (Ira D. Davis), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)

### Глава 640

## Клиническое обследование ребенка с гематурией

Гематурия, определяемая как наличие в 1 мкл мочи не менее 5 эритроцитов, отмечается у 0,5–2 % детей школьного возраста. У здоровых детей в возрасте 4–12 лет за каждые 12 ч с мочой выводится более 100 000 эритроцитов, причем при лихорадке или физической нагрузке это количество возрастает. В клинических условиях используют качественную оценку гематурии с помощью индикаторных полосок. Пропитывающее полоску вещество взаимодействует с гемоглобином (или миоглобином) по типу пероксидазной реакции. Имеющиеся в продаже полоски Chemstrip (фирма Boehringer Mannheim) способны обнаруживать 3–10 эритроцитов в 1 мкл мочи; присутствие более 50 эритроцитов в 1 мкл свидетельствует о значительной гематурии. При добавлении формалина (в качестве консерванта) или при высокой концентрации аскорбиновой кислоты в моче возможны ложноотрицательные результаты. Ложноположительные результаты получают при наличии примеси менструальной крови, щелочной реакции мочи (рН > 9) или применении окислителей для очистки промежности перед мочеиспусканием. Для подтверждения гематурии, обнаруженной с помощью полосок, следует проводить микроскопический анализ 10–15 мл центрифугата свежей мочи. Во всех случаях целесообразно проводить общий анализ мочи у детей в 5-летнем возрасте и повторно после 10 лет (см. т. 1, гл. 5).

При ряде состояний моча может быть красной, но не содержать эритроцитов (бокс 640.1). Положительная реакция на скрытую кровь в отсутствие эритроцитов бывает в тех случаях, когда с мочой выводится гемоглобин или миоглобин. Гемоглобинурия без гематурии наблюдается при гемолитической анемии, миоглобинурия без гематурии — при рабдомиолизе вследствие повреждения мышечной ткани. Это, как правило, сопровождается 5-кратным повышением концентрации креатинкиназы в плазме. Причиной рабдомиолиза могут быть вирусная инфекция, синдром раздавливания мягких тканей, резкие электролитные сдвиги (например, гипернатриемия, гипофосфатемия), артериальная гипотония, ДВС-синдром и длительные судороги. Красный, бурый или бордовый цвет мочи при отрицательной реакции на скрытую кровь может быть связан с приемом определенных лекарственных средств или пищевых красителей, а темно-коричневый (или черный) — с присутствием ряда метаболитов.

Обследование ребенка с гематурией начинают с подробного выяснения анамнеза, жалоб, осмотра и анализа мочи. На основании полученных данных судят об уровне возникновения гематурии (т. е. из верхних или нижних отделов мочевых путей) и необходимости неотложных мероприятий. Специальное внимание уделяют семейному анамнезу, выяснению анатомических аномалий и пороков развития, а также наличию макрогематурии.

Причины гематурии перечислены в боксе 640.2. Источниками гематурии в верхних отделах мочевых путей (нефронах) могут быть клубочки, извитые каналы, собирательные трубочки и интерстициальная ткань, а в нижних — чашечно-лоханочная система, мочеточники, мочевой пузырь и уретра. При кровотечении из клубочков моча часто имеет

## ◆ Бокс 640.1. Причины ложной гематурии

**Положительная реакция на скрытую кровь**

- Гемоглобин
- Миоглобин

**Отрицательная реакция на скрытую кровь**

- Лекарственные средства:

Хлорохин  
 Дефероксамин  
 Ибупрофен  
 Содержащий железо сорбитол  
 Метронидазол  
 Нитрофурантоин  
 Феназопиридин (пиридиум)  
 Фенолфталеин  
 Фенотиазины  
 Рифампицин  
 Салицилаты  
 Сульфасалазин

- Красители (овощи/фрукты): свекла, ежевика, пищевые красители

- Метаболиты:

Гомогентизиновая кислота  
 Меланин  
 Метгемоглобин  
 Порфирин  
 Тирозиноз  
 Ураты

коричневый или бурый цвет, с помощью диагностических полосок определяется протеинурия (более 100 мг%), в моче обнаруживаются эритроцитарные цилиндры и деформированные эритроциты. Если источником гематурии являются извитые канальцы или собирательные трубочки, то в моче обычно присутствуют лейкоциты или эпителиальные цилиндры. С другой стороны, при кровотечении из нижних отделов мочевых путей наблюдается макрогематурия и терминальная гематурия (макрогематурия в конце мочеиспускания), в моче присутствуют кровяные сгустки, морфология эритроцитов не изменена, а протеинурия (при определении с помощью полосок) минимальна (т. е. < 100 мг%).

Гематурия может быть симптомом определенных заболеваний. Моча цвета чая или колы, отеки лица и других частей тела, артериальная гипертония и олигурия свидетельствуют об остром нефритическом синдроме. К заболеваниям, проявляющимся таким синдромом, относятся постинфекционный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, мембранопролиферативный гломерулонефрит, болезнь Шенлейна–Геноха, волчаночный нефрит, гранулематоз Вегенера, микроскопический узелко-

вый полиартериит, синдром Гудпасчера и гемолитико-уремический синдром (ГУС). Недавно перенесенные инфекции верхних дыхательных путей, кожи или ЖКТ позволяют предполагать острый гломерулонефрит, ГУС или болезнь Шенлейна–Геноха. Наличие сыпи и боли в суставах характерно для болезни Шенлейна–Геноха или волчаночного нефрита. Частое болезненное мочеиспускание и лихорадка указывают на инфекцию мочевых путей, а почечная колика — на мочекаменную болезнь. Объемное образование в боковых отделах живота может свидетельствовать о гидронефрозе, кистозной болезни, тромбозе почечной вены или опухоли. Гематурия на фоне головной боли, нарушения зрения, носового кровотечения или застойной сердечной недостаточности — признак тяжелой артериальной гипертонии. Немедленное обследование требуется при появлении гематурии после травмы. Гематурия у ребенка с синяками и царапинами должна наводить на мысль о жестоком обращении с ним.

Учитывая множество генетических причин почечной патологии, особое внимание нужно уделять семейному анамнезу. К наследственной клубочковой патологии относятся синдром Альпорта, болезнь тонкой базальной мембраны, волчаночный нефрит и IgA-нефропатия (болезнь Берже). Наследственный компонент имеет место также в патогенезе поликистоза почек, мочекаменной болезни и нефрита при серповидноклеточной анемии.

Важнейшую роль в выяснении причин гематурии играет физикальное обследование ребенка. Артериальная гипертония, отеки, гепатоспленомегалия или признаки застойной сердечной недостаточности указывают на острый гломерулонефрит. Почечная патология характерна для ряда врожденных синдромов, в том числе синдрома VATER (Vertebral defects — пороки развития позвоночника, Anal atresia — атрезия заднего прохода, TracheoEsophageal fistula — трахеопищеводный свищ, Renal malformations — пороки развития почек). Объемное образование в животе может быть обусловлено аномалией (клапаном) задней части мочеиспускательного канала, обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента, поликистозом почек или опухолью Вильмса. Гематурия у больных с неврологическими или кожными проявлениями бывает следствием кистозной болезни почек или опухолей при таких синдромах, как туберозный склероз, болезнь Гиппеля–Линдау (гемангиобла-

## ◆ Бокс 640.2. Причины гематурии у детей

**Клубочковая гематурия**

- Изолированное поражение почек
  - IgA-нефропатия (например, болезнь Берже)
  - Синдром Альпорта (наследственный нефрит)
  - Болезнь тонкой базальной мембраны (доброкачественная семейная гематурия)
  - Постинфекционный гломерулонефрит (например, после стрептококковой инфекции)
  - Мембранозная нефропатия
  - Мембранопротрофирующий гломерулонефрит
  - Фокально-сегментарный гломерулосклероз
  - Болезнь, вызванная антителами к базальной мембране клубочков
- Мультисистемные заболевания
  - Волчаночный нефрит (с гипокомплементемией)
  - Нефрит при геморрагическом васкулите (болезни Шенлейна–Геноха)
  - Гранулематоз Вегенера
  - Узелковый полиартериит
  - Синдром Гудпасчера
  - Гемолитико-уремический синдром
  - Гломерулопатия при серповидноклеточной анемии
  - ВИЧ-нефропатия

**Внеклубочковая гематурия**

- Верхние отделы мочевых путей
- Тубулоинтерстициальная
  - Пиелонефрит
  - Интерстициальный нефрит
  - Острый некроз канальцев
  - Некроз почечных сосочков

**Нефрокальциноз**

- Сосудистая
  - Артериальный/венозный тромбоз
  - Пороки развития (аневризмы, гемангиомы)
  - Аортомезентериальная компрессия левой почечной вены
- Кристаллурия
  - Кальций
  - Оксалаты
  - Мочевая кислота
- Гемоглобинопатии (серповидноклеточные гемоглобинопатии, гемоглобин SC)
- Анатомические причины
  - Гидронефроз
  - Кистозная болезнь почек
    - поликистоз почек
    - мультикистозная дисплазия
  - Опухоли (опухоль Вильмса, рабдомиосаркома, ангиомиолипома)
  - Травмы
- Нижние отделы мочевых путей
- Воспаление (инфекционной и неинфекционной природы)
  - Цистит
  - Уретрит
- Мочекаменная болезнь
- Травмы
- Коагулопатии
- Тяжелая физическая нагрузка
- Синдром Мюнхгаузена

стомы) или синдром Цельвегера (церебροгепаторенальный синдром). Наконец, почечная патология может сопровождать анатомические аномалии наружных половых органов.

Родители проявляют особое беспокойство в случаях макрогематурии у ребенка. Это состояние необходимо отличать от *уретроррагии* — кровотечения из мочеиспускательного канала вне акта мочеиспускания. В таких случаях наблюдается дизурия, а на белье после мочеиспускания остаются пятна крови. Уретроррагия часто наблюдается у мальчиков препубертатного возраста с интервалом в несколько месяцев, имеет доброкачественное течение и прекращается самопроизвольно. Причины макрогематурии перечислены в боксе 640.3. Чаще всего она связана с инфекцией мочевых путей. Признаки гломерулонефрита наблюдаются менее чем в 10 % случаев макрогематурии. Повторные ее эпизоды характерны для IgA-нефропатии, синдро-

ма Альпорта, болезни тонкой базальной мембраны, гиперкальциурии или мочекаменной болезни.

На рис. 640.1 показан алгоритм лабораторного и лучевого обследования больных с клубочковой или внеклубочковой гематурией. Микрогематурия в отсутствие симптомов требует обследований лишь в том случае, если повышенное количество эритроцитов будет обнаружено по меньшей мере еще в двух пробах мочи с 1–2-недельным интервалом. Такой подход должен уменьшить количество необязательных исследований в десятки, а то и сотни раз.

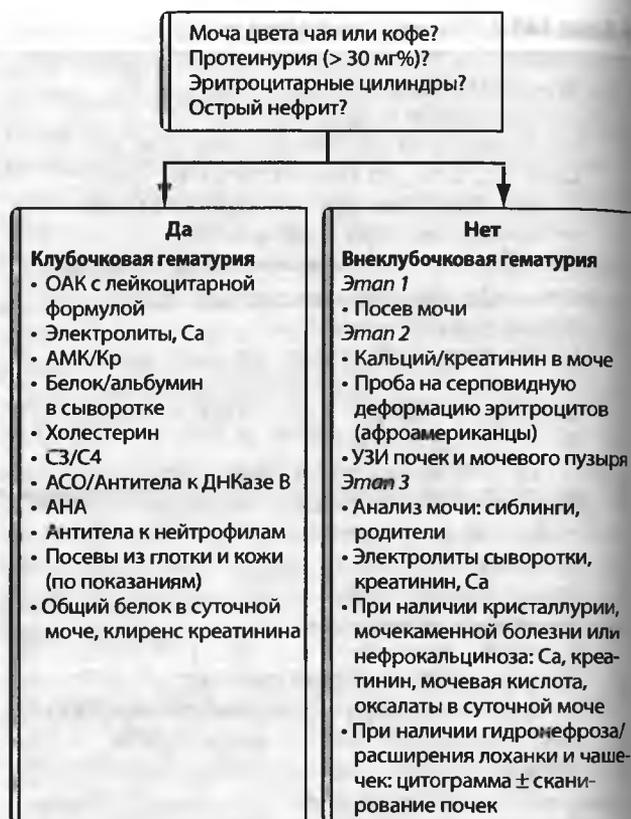
При *бессимптомной изолированной микрогематурии более 2 нед.* начальное исследование должно включать посев мочи; в случае отрицательных результатов посева определяют концентрацию кальция и креатинина в моче, у больных афроамериканского происхождения — серповидную деформацию эритроцитов. Для исключения структурных

◆ **Бокс 640.3.** Частые причины макрогематурии

- Инфекции мочевых путей
  - Стеноз наружного отверстия мочеиспускательного канала
  - Раздражение промежности
  - Травмы
  - Мочекаменная болезнь/гиперкальциурия
  - Коагулопатии
  - Опухоли
  - Патология клубочков
- IgA-нефропатия  
Синдром Альпорта (наследственный нефрит)  
Болезнь тонкой базальной мембраны  
Постинфекционный гломерулонефрит  
Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха)  
Волчаночный нефрит

изменений (опухоль, поликистоз, гидронефроз и мочекаменная болезнь) проводят УЗИ почек и мочевого пузыря. УЗИ мочевых путей наиболее информативно в случаях макрогематурии, боли в животе или пояснице или травмы. При нормальных данных этих начальных исследований рекомендуется определение креатинина и электролитов в сыворотке.

Наличие определенных гематологических аномалий сужает дифференциально-диагностический поиск. Причиной анемии в таких случаях может быть: 1) увеличение внутрисосудистого объема вследствие гиперволемии при острой почечной недостаточности; 2) снижение продукции эритроцитов при ХПН; 3) гемолиз при ГУС или СКВ; 4) легочное кровотечение при синдроме Гудпасчера или мелена при геморрагическом васкулите или ГУС. При ГУС, тромбозе почечных вен, васкулите и СКВ в мазке периферической крови можно обнаружить микроангиопатический процесс. Для СКВ характерны положительная проба Кумбса (из-за присутствия аутоантител), антинуклеарные антитела, лейкопения и поражение многих органов. Тромбоцитопения может быть связана со снижением образования тромбоцитов (при злокачественных новообразованиях) или ускоренным их использованием (при СКВ, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, ГУС, тромбозе почечных вен). Хотя при кровотечении из нижних отделов мочевых путей морфология эритроцитов может быть нормальной, а при кровотечении из клубочков — измененной,



**Рис. 640.1.** Общий алгоритм лабораторных и лучевых исследований у больных с клубочковой или внеклубочковой гематурией:

ОАК — общий анализ крови; АМК — азот мочевины в крови; СЗ/С4 — комплемент; АСО — антистрептолизин О; АНА — антинуклеарные антитела; Кр — креатинин

по этому признаку нельзя точно судить об источнике гематурии. Причины кровоточивости обычно выясняются из анамнеза. Исследования свертываемости крови проводят лишь при наличии указаний на склонность к кровотечениям в анамнезе больного или его родственников.

Микционная цистоуретрография показана только при инфекции мочевых путей, гломерулосклерозе, гидроуретере или расширении почечных лоханок и чашечек. Цистоскопия при гематурии — необязательная и дорогая процедура, связанная к тому же с риском осложнений анестезии. Ее следует проводить лишь в тех случаях, когда УЗИ выявляет объемное образование в мочевом пузыре, травматическое повреждение мочеиспускательного канала или клапаны его задней части. Односторонняя макрогематурия, выявляемая при цистоскопии, в педиатрической практике наблюдается редко.

При нефрите (например, гломерулонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите), артериальной гипертонии, почечной недостаточности, мочекаменной болезни/нефрокальцинозе или при почечной патологии (поликистоз или наследственный нефрит) в семейном анамнезе больных нужно направлять к педиатру-нефрологу. При постоянной микрогематурии или макрогематурии со снижением функции почек, протеинурией или артериальной гипертонией показана биопсия почек.

У детей с постоянной бессимптомной гематурией и нормальными результатами специальных исследований нужно ежегодно определять креатинин в сыворотке крови; измерять АД и исследовать мочу каждые 3 мес., пока гематурия не исчезнет. В этих случаях можно предполагать преходящий постинфекционный гломерулонефрит, болезнь тонкой базальной мембраны, IgA-нефропатию, тяжелую физическую нагрузку или травму. Если бессимптомная гематурия продолжается более 1 года, ребенка следует направить к педиатру-нефрологу.

## ЛИТЕРАТУРА

Feld L. G., Waz W. R., Perez L. M. et al. Hematuria. An integrated medical and surgical approach. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1191–210.

Feld L. G., Meyers K., Kaplan B. S. et al. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics* 1998; 102: e42.

## Глава 641

### Изолированное поражение клубочков с рецидивирующей макрогематурией

Примерно у 10 % детей с макрогематурией имеет место острая или хроническая форма гломерулонефрита как проявление системного заболевания. В одних случаях при макрогематурии, придающей моче цвет чая или кофе, боль отсутствует, в других — больные жалуются на неопределенную боль в пояснице или животе. Макрогематурия, связанная с гломерулонефритом различной формы (например, IgA-нефропатией), часто появляется через

1–2 дня после начала вирусной инфекции верхних дыхательных путей и через 5 дней обычно исчезает. Латентный период между началом стрептококкового фарингита или инфекционного поражения кожи (импетиго) и развитием острого гломерулонефрита продолжается гораздо дольше — 7–21 день. Макрогематурия в этих случаях может сохраняться в течение 4–6 нед. Она наблюдается также у детей с нарушением целостности базальной мембраны клубочков, например, при наследственном нефрите (синдром Альпорта) и болезни тонкой базальной мембраны. Однако при этих состояниях может иметь место и микрогематурия и/или протеинурия без макрогематурии.

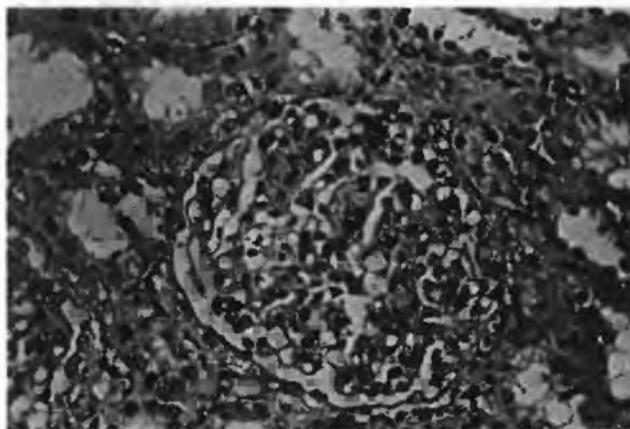
#### 641.1. IgA-НЕФРОПАТИЯ (БОЛЕЗНЬ БЕРЖЕ)

IgA-нефропатия — наиболее частая форма хронического поражения почечных клубочков. Для нее характерны отложения IgA в мезангии клубочков в отсутствие системных заболеваний, таких как СКВ или геморрагический васкулит. Значительные отложения IgA в мезангиальной ткани наблюдаются также при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, синдроме Рейтера и циррозе печени.

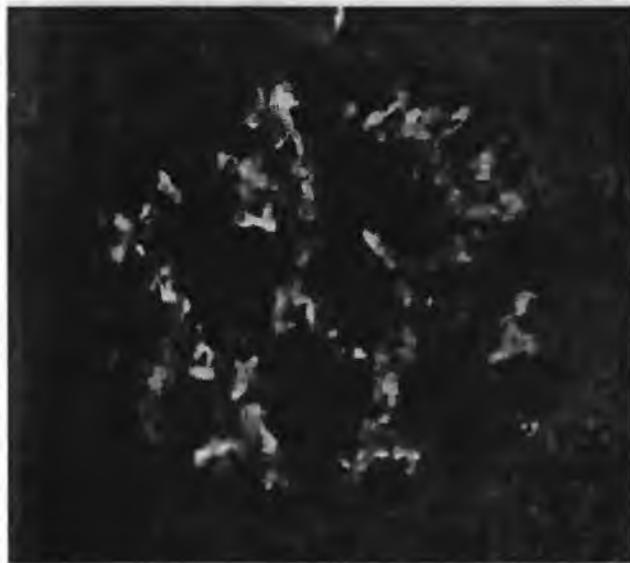
**Патоморфология и диагностика.** При световой микроскопии находят фокально-сегментарную пролиферацию мезангиальных клеток и расширение мезангиального матрикса в клубочках (рис. 641.1). В некоторых случаях обнаруживается генерализованная пролиферация мезангия с образованием полулуний и рубцеванием. В мезангии откладывается преимущественно IgA (рис. 641.2), меньше IgG, IgM, компонент комплемента C3 и пропердин. При электронной микроскопии в большинстве случаев выявляются плотные отложения в мезангии; аналогичные отложения могут локализоваться в субэндотелиальном и субэпителиальном слоях клубочковой базальной мембраны.

Хотя патогенез IgA-нефропатии остается неизвестным, она представляет собой болезнь иммунных комплексов, связанную, по-видимому, с нарушением продукции IgA. Семейные случаи свидетельствуют о роли генетических факторов. В семьях, многие члены которых страдают IgA-нефропатией, обнаружено ее сцепление с участком хромосомы 6q22–23.

**Клинические проявления и лабораторные исследования.** У большинства детей с IgA-нефро-



**Рис. 641.1.** Световая микроскопия при IgA-нефропатии. Видна сегментарная пролиферация мезангиальных клеток и расширение матрикса.  $\times 180$



**Рис. 641.2.** Иммунофлюоресцентное окрашивание биоптата почки ребенка с повторными эпизодами макрогематурии. Видны отложения IgA в мезангии.  $\times 250$

патией в США и Европе наблюдается макрогематурия, тогда как в Японии чаще обнаруживается микрогематурия и/или протеинурия. IgA-нефропатия может проявляться также острым нефритическим синдромом, нефротическим синдромом или их сочетанием. У мальчиков заболевание встречается чаще, чем у девочек. Макрогематурии нередко сопутствуют инфекции верхних дыхательных путей или ЖКТ и боли в пояснице. При бессимптомной микрогематурии протеинурия часто не достигает 1000 мг/сут. Артериальная гипертензия,

характерная для больных с нефритическим или нефротическим синдромом, редко настолько высока, что приходится принимать неотложные меры. Нормальный уровень компонента комплемента C3 в сыворотке крови при IgA-нефропатии отличают это состояние от постстрептококкового гломерулонефрита. Содержание IgA в сыворотке не имеет диагностического значения, поскольку оно повышено лишь у 15 % больных.

**Прогноз и лечение.** Хотя в большинстве случаев IgA-нефропатия не приводит к значительному нарушению функции почек, все же у 20–30 % больных спустя 15–20 лет развивается почечная недостаточность. Поэтому необходимо тщательно наблюдать за такими больными. На неблагоприятный прогноз указывают постоянная артериальная гипертензия, снижение почечной функции и выраженная или длительная протеинурия. Прогноз ухудшают гистологические признаки диффузной мезангиальной пролиферации, многочисленные полулуния в клубочках, гломерулосклероз и тубулоинтерстициальные воспаления и фиброз.

Лечение сводится главным образом к контролю АД. Исследования среди взрослых с IgA-нефропатией показывают, что рыбий жир, содержащий противовоспалительные  $\omega$ -3-жирные кислоты, замедляет прогрессирование почечной патологии. В некоторых случаях помогает иммуносупрессивная терапия кортикостероидами или более активное лечение с использованием многих лекарственных средств. Эффективность ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II в отношении снижения протеинурии и замедления развития почечной недостаточности остается недоказанной. Профилактическое назначение антибиотиков и тонзиллэктомия могут уменьшать частоту эпизодов макрогематурии, но неизвестно, замедляет ли это развитие почечной недостаточности. С успехом проводили трансплантацию почки, хотя при этом возможен рецидив заболевания, отторжение трансплантата наблюдалось у 15–30 % больных.

## Литература

- Bartosik L. P., Lajoie, Sugar L., Cattran D. C.* Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 728–35.
- Donadio J. V. Jr., Larson T. S., Bergstralh E. J. et al.* A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 791–9.

Charavi A. G., Yan Y., Scolari F. et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis is linked to 6q22–23. *Nat Genet* 2000; 26: 354–7.

Wang A. Y., Lai F. M., Yu A. W. et al. Recurrent IgA nephropathy in renal transplant allografts. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 588–96.

Wyatt R. J., Hogg R. J. Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 156–67.

Yoshikawa N., Tanaka R., Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 446–57.

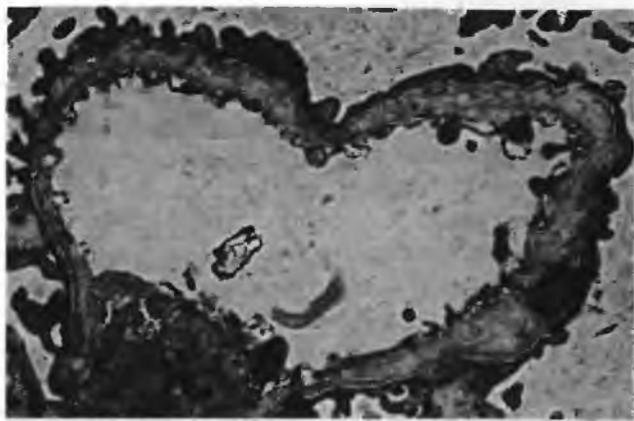
## 641.2. СИНДРОМ АЛЬПОРТА

Синдром Альпорта, или наследственный нефрит, — это генетически неоднородное заболевание, в основе которого лежит мутация генов, кодирующих коллаген IV типа (главный компонент базальных мембран). Клинические проявления генетических дефектов, течение болезни и гистологические изменения в тканях больных широко варьируют.

**Генетика.** Примерно у 85 % больных синдром связан с X-хромосомой и обусловлен мутацией гена *COL4A5*, который кодирует  $\alpha_5$ -цепь коллагена IV типа. При одном из подтипов X-сцепленного синдрома Альпорта с диффузным лейомиоматозом обнаруживается протяженная мутация генов *COL4A5* и *COL4A6*, кодирующих соответственно  $\alpha_5$ - и  $\alpha_6$ -цепи коллагена IV типа. Аутомно-рецессивная форма синдрома Альпорта обусловлена мутацией генов *COL4A3* и *COL4A4*, расположенных на хромосоме 2 и кодирующих соответственно  $\alpha_3$ - и  $\alpha_4$ -цепи коллагена этого типа. В 5 % случаев наблюдается аутомно-доминантная форма синдрома, сцепленная с генным локусом *COL4A3–COL4A4*.

**Патоморфология.** Изменения при световой микроскопии биоптатов почек у больных первых 10 лет жизни могут быть незначительными. Позднее определяется пролиферация мезангиальных клеток клубочков с утолщением стенки капилляров, приводящая к склерозу клубочков. По мере прогрессирования болезни наблюдаются атрофия канальцев, воспаление и фиброз интерстициальной ткани; появляются нагруженные липидами клетки, называемые пенистыми. Данные иммуногистологических исследований обычно не имеют диагностического значения.

При электронной микроскопии у большинства больных обнаруживаются диффузные изменения базальной мембраны клубочков (рис. 641.3) и ка-



**Рис. 641.3.** Электронная микрограмма биоптата почки у ребенка с синдромом Альпорта. Утолщение, истончение, разрыв и расслоение базальной мембраны клубочка.  $\times 16\,250$  (Yum M., Bergstein J. M. Basement membrane nephropathy. *Hum Pathol* 1983; 14: 996)

нальцев с участками утолщения, истончения и расслоения. Однако при типичных клинических проявлениях синдрома Альпорта изменения ультраструктуры базальной мембраны могут отсутствовать, быть неспецифическими или заключаться лишь в равномерном ее истончении.

**Клинические проявления.** У всех больных имеется бессимптомная макрогематурия; у девочек и маленьких мальчиков она может возникать периодически. Примерно в 50 % случаев через 1–2 дня после инфекции верхних дыхательных путей появляется макрогематурия. У мальчиков часто наблюдается протеинурия, но у девочек она может быть слабой, преходящей или вообще отсутствовать. Ко второму десятилетию жизни протеинурия обычно прогрессирует, нередко превышает 1 г/сут и может сопровождаться нефротическим синдромом.

К внепочечным проявлениям синдрома Альпорта относятся тугоухость и нарушения зрения. Двусторонняя нейросенсорная глухота, которая никогда не проявляется в ранние сроки после рождения, отмечается у 90 % гемизиготных мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта, у 10 % гетерозиготных девочек с X-сцепленным синдромом и у 67 % больных с аутомно-рецессивным синдромом. Вначале нарушается восприятие звуков высокой частоты, но постепенно больные перестают слышать обычную разговорную речь, и им приходится пользоваться слуховым аппаратом. Глазные нарушения у 30–40 % больных с X-сцепленным синдромом Альпорта включают передний ленти-

конус (смещение центральной части хрусталика в переднюю камеру глаза), крапинки на желтом пятне и эрозии роговицы. В редких случаях наблюдается лейомиоматоз пищевода, трахеи, бронхов и женских наружных половых органов, а также изменение тромбоцитов.

**Диагностика.** Важнейшую роль в диагностике синдрома Альпорта играют данные семейного анамнеза, анализа мочи у ближайших родственников больного, аудиография и офтальмологическое исследование. Патогномоничный признак — передний лентиконус. Гематурия и наличие по меньшей мере двух характерных признаков (крапинки на желтом пятне, повторные эрозии роговицы, утолщение и истончение базальной мембраны почечных клубочков и нейросенсорная тугоухость) делают диагноз синдрома Альпорта высоковероятным. Для X-сцепленного синдрома патогномонично отсутствие окрашивания эпидермальной базальной мембраны на  $\alpha 5$ -цепь коллагена IV типа у гемизиготных мальчиков и нарушение целостности этой мембраны у гетерозиготных девочек. Генетические исследования в обычной практике малодоступны. В семьях с X-сцепленной формой синдрома при известных мутациях возможна пренатальная диагностика.

**Прогноз и лечение.** Риск прогрессирования ХПН до терминальной стадии особенно высок среди гемизот, а также гомозигот с аутосомно-рецессивной формой синдрома. У гемизигот с X-сцепленным синдромом Альпорта терминальная стадия ХПН примерно в 75 % случаев развивается до 30 лет. При гетерозиготном X-сцепленном синдроме в 12 % случаев она развивается к 40-летнему возрасту, в 30 % — к 60-летнему. Факторы риска прогрессирования заболевания включают макрогематурию в детстве, нефротический синдром и резкое утолщение базальной мембраны почечных клубочков. В одной и той же семье терминальная стадия ХПН у больных может наступать в разном возрасте. Специфического лечения не существует, хотя, по некоторым данным, циклоспорин и ингибиторы АПФ могут замедлять прогрессирование почечной патологии. Крайне важно устранять такие осложнения, как артериальная гипертензия, анемия и нарушения электролитного обмена. В терминальной стадии ХПН выполняют гемодиализ или трансплантацию почки. Примерно у 5 % больных, перенесших трансплантацию почки, развивается нефрит, обусловленный антителами к базальной

мембране клубочков, главным образом у мужчин с X-сцепленным синдромом, у которых ХПН достигает терминальной стадии до 30-летнего возраста.

## Литература

- Bernstein J.* The glomerular basement membrane abnormality in Alport syndrome. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 222.
- Jais J. P., Knebelman B., Giatras I. et al.* X-linked Alport syndrome: Natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 649–57.
- Kashtan C.* Alport syndromes: Phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 502–12.
- Kashtan C.* Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1736–50.
- Pirson Y.* Making the diagnosis of Alport syndrome. *Kidney Int* 1999; 56: 760–75.

## 641.3. БОЛЕЗНЬ ТОНКОЙ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ КЛУБОЧКОВ

Болезнь тонкой базальной мембраны диагностируют по наличию постоянной микрогематурии и изолированного истончения базальной мембраны клубочков, определяемого с помощью электронной микроскопии биоптатов почек. Если у многих членов семьи имеется изолированная гематурия без нарушения функции почек, говорят о *доброкачественной семейной гематурии*.

Болезнь тонкой базальной мембраны может быть спорадической или передаваться по наследству как аутосомно-доминантный признак. При доброкачественной семейной гематурии находят мутацию генов *COL4A3* и *COL4A4*. Однако наблюдаются и семьи с изолированной болезнью тонкой мембраны, в которых не удавалось обнаружить мутацию генов коллагена IV типа.

Микрогематурия обычно постоянная, часто впервые отмечается еще в детстве. Однако она может быть и в зрелом возрасте или возникать периодически. Возможны и эпизоды макрогематурии, особенно после заболеваний верхних дыхательных путей. Лечение не существует. Почечная недостаточность, артериальная гипертензия, протеинурия и внепочечные проявления наблюдаются редко и свидетельствуют о наличии синдрома Альпорта. Истончение базальной мембраны клубочков может иметь место также при IgA-нефропатии.

## Литература

Buzza M., Wang Y. Y., Dagher H. et al. COL4A4 mutation in thin basement membrane disease previously described in Alport syndrome. *Kidney Int* 2001; 60: 480–3.

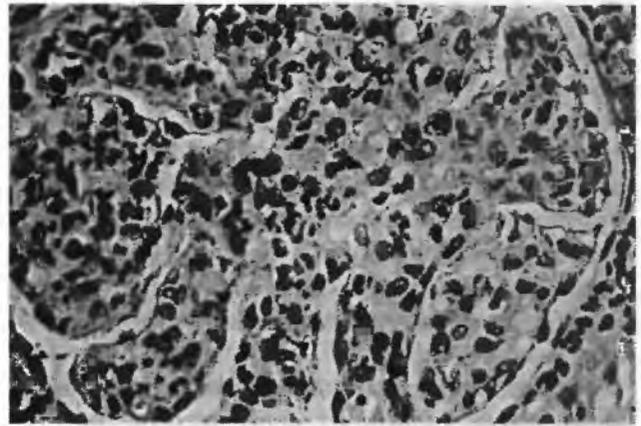
## Глава 642

Инфекционный  
гломерулонефрит642.1. ОСТРЫЙ  
ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫЙ  
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Это заболевание — классический пример острого нефритического синдрома, характеризуется внезапным появлением макрогематурии, отеками, артериальной гипертензией и почечной недостаточностью. Острый постстрептококковый нефрит — одна из наиболее частых клубочковых причин макрогематурии у детей, уступающая лишь IgA-нефропатии.

**Этиология и эпидемиология.** Острый нефрит развивается после инфекционных заболеваний глотки или кожи, вызванных особыми «нефритогенными» штаммами  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А. Факторы, определяющие «нефритогенность» лишь некоторых штаммов стрептококка, остаются неизвестными. Нефрит развивается обычно после стрептококкового фарингита зимой или после кожной инфекции или пиодермии в теплое время года. Описаны эпидемии нефрита, связанные с инфекционным поражением глотки (серотип 12) и кожи (серотип 49), но чаще всего наблюдаются спорадические случаи.

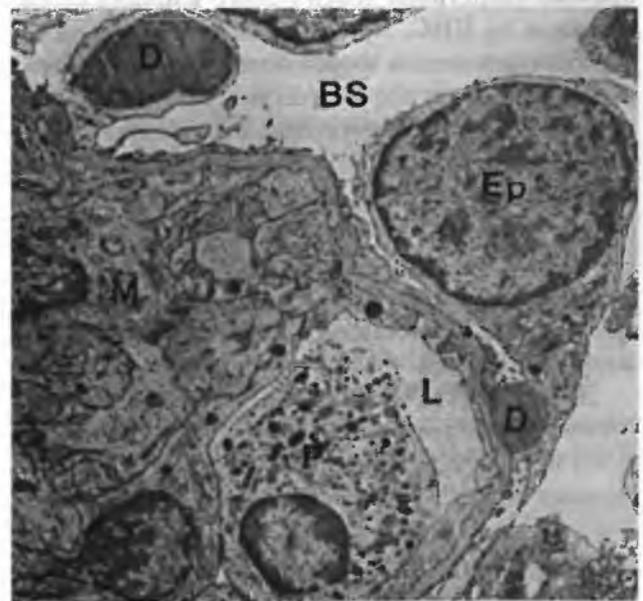
**Патоморфология.** Как и при большинстве других форм острого гломерулонефрита, почки симметрично увеличены. При световой микроскопии все клубочки выглядят увеличенными и содержащими мало крови; обнаруживается диффузная пролиферация мезангиальных клеток с расширением матрикса (рис. 642.1). На раннем этапе заболевания в клубочках часто присутствуют нейтрофилы. В тяжелых случаях находят полулуния и воспалительные изменения интерстициальной ткани. Для постстрептококкового гломерулонефрита эти признаки неспецифичны. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются комковатые отложения



**Рис. 642.1.** Почечный клубочек больного с постстрептококковым гломерулонефритом: увеличенный размер, малое кровенаполнение, пролиферация мезангиальных клеток и экссуляция нейтрофилов.  $\times 400$

иммуноглобулинов и комплемента на базальной мембране клубочков и в мезангии. Электронная микроскопия обнаруживает плотные отложения, или глыбки, на эпителиальной стороне базальной мембраны (рис. 642.2).

**Патогенез.** Хотя морфологические данные и снижение уровня комплемента (С3) в сыворотке



**Рис. 642.2.** Электронная микрограмма почечных клубочков при постстрептококковом гломерулонефрите: плотные отложения (D) на клетке (Ep) с эпителиальной стороны базальной мембраны; в просвете (L) капилляра виден нейтрофил (P):

BS — боуменово пространство; M — мезангий

крови указывают на роль иммунных комплексов, механизм, посредством которого «нефритогенные» стрептококки индуцируют образование этих комплексов, остается неизвестным. Несмотря на клиническое и гистологическое сходство с острой сывороточной болезнью у кроликов, при постстрептококковом гломерулонефрите иммунные комплексы в крови обнаруживаются далеко не всегда. Полагают, что активация комплемента в этом случае происходит не по классическому, а по альтернативному пути.

**Клинические проявления.** Постстрептококковый гломерулонефрит чаще всего развивается у детей 5–12 лет; до 3-летнего возраста он бывает редко. В типичных случаях признаки острого нефритического синдрома появляются через 1–2 нед. после перенесенного стрептококкового фарингита или через 3–6 нед. после стрептококковой пиодермии. Тяжесть синдрома при этом колеблется от бессимптомной микрогематурии (без нарушения почечной функции) до острой почечной недостаточности. В зависимости от этого у больных могут наблюдаться отеки, артериальная гипертензия и олигурия с энцефалопатией и/или сердечной недостаточностью. Энцефалопатия может быть и прямым следствием токсического влияния стрептококков на ЦНС. Причиной отеков является задержка соли и воды в организме; у 10–20 % больных развивается нефротический синдром. Обычно возникают специфические симптомы — недомогание, сонливость, боль в животе или пояснице и лихорадка. Описан также острый отек гортани (в подголосовой полости) с нарушением дыхания. Острая стадия обычно завершается через 6–8 нед. Несмотря на исчезновение протеинурии и нормализацию АД, микрогематурия может продолжаться в течение 1–2 лет.

**Диагностика.** Помимо эритроцитов в моче могут присутствовать эритроцитарные цилиндры, белок и нейтрофилы. Разведение крови и небольшой гемолиз обуславливают легкую анемию. Уровень компонента комплемента С3 в крови в острой стадии заболевания обычно снижен, но через 6–8 нед. нормализуется.

Диагноз должен быть подтвержден наличием стрептококковой инфекции. Положительные результаты посева мазка из глотки могут отражать простое носительство инфекции, тогда как высокий титр антител к стрептококковому антигену подтверждает недавно перенесенную инфекцию.

Важно подчеркнуть, что титр антистрептолизина О, обычно возрастающий после стрептококкового фарингита, практически не увеличивается после кожной стрептококковой инфекции. Лучшее всего последнюю доказывает повышение титра антител к антигену В ДНКазы. Можно использовать также реакцию агглютинации с помощью стрептозимовой пробы (Wampole Laboratories, Stamford, CT), позволяющей одновременно определять антитела к стрептолизину О, ДНКазе В, гиалуронидазе, стрептокиназе и НАДазе.

Острый нефритический синдром у ребенка с недавно перенесенной стрептококковой инфекцией и низким уровнем С3 в сыворотке делает весьма вероятным клинический диагноз постстрептококкового гломерулонефрита. Однако при этом важно исключить СКВ и обострение хронического гломерулонефрита. Биопсия почки показана лишь в случаях острой почечной недостаточности, нефротического синдрома, отсутствия стрептококковой инфекции или нормального уровня комплемента. Это исследование возможно также при сохранении гематурии и протеинурии, нарушенной почечной функции и/или низкого уровня С3 более 2 мес. после начала заболевания.

Постстрептококковый гломерулонефрит следует отличать от множества других причин гематурии, перечисленных в боксе 640.2. Острый гломерулонефрит может развиваться также после коагулазаположительной или коагулазаотрицательной стафилококковой инфекции, заражения *Streptococcus pneumoniae* и грамотрицательными бактериями. К развитию гломерулонефрита с дефицитом компонентов комплемента и почечной недостаточностью может приводить и бактериальный эндокардит. Наконец, острый гломерулонефрит могут вызывать некоторые грибковые инфекции, риккетсиозы и вирусные заболевания, особенно грипп.

**Осложнения.** Острые осложнения постстрептококкового гломерулонефрита связаны главным образом с артериальной гипертензией и нарушением функции почек. Повышение АД, наблюдаемое у 60 % больных, в 10 % случаев приводит к энцефалопатии. К другим возможным осложнениям относятся сердечная недостаточность, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, ацидоз, судороги и уремия.

**Профилактика.** Рано начатая системная антибиотикотерапия при стрептококковом поражении глотки или кожи не исключает риска гломеруло-

нефрита. Членов семьи больного следует проверять на носительство  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А и в случае положительных результатов посева — проводить соответствующее лечение.

**Лечение.** Лечение должно быть направлено на устранение острых последствий почечной недостаточности и артериальной гипертонии (см. п. 666.1). Для профилактики «нефритогенной» флоры рекомендуют 10-дневный курс системной терапии пенициллином. Однако это не влияет на естественное течение гломерулонефрита. При артериальной гипертонии используют стандартный набор средств: ограничение соли, диуретические препараты, блокаторы кальциевых каналов, вазодилататоры или ингибиторы АПФ.

**Прогноз.** У 95 % детей постстрептококковый гломерулонефрит заканчивается полным выздоровлением. Адекватное лечение острой почечной недостаточности, сердечной недостаточности и артериальной гипертонии исключает летальный исход в острой стадии заболевания. В редких случаях острая стадия завершается гиалинозом клубочков и развитием ХПН. Однако причиной последней, скорее всего, являются другие заболевания, например мезангиокапиллярный гломерулонефрит. Рецидив постстрептококкового гломерулонефрита наблюдается крайне редко.

## Литература

- Clark G., White R. H. R., Glasgow E. F. et al. Poststreptococcal glomerulonephritis in children: Clinicopathological correlations and long-term prognosis. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 381.
- Dodge W F., Spargo B. H., Travis L. B. et al. Poststreptococcal glomerulonephritis in children: A prospective study. *N Engl J Med* 1972; 286: 273–8.
- Potter E. V., Lipschultz S. A., Abidh S. et al. Twelve to fifteen-year follow-up of patients with poststreptococcal acute glomerulonephritis in Trinidad. *N Engl J Med* 1982; 307: 725–9.
- Vogl W., Renke M., Mayer-Eichberger D. et al. Long-term prognosis for endocapillary glomerulonephritis of poststreptococcal type in children and adults. *Nephron* 1986; 44: 58.

## 642.2. ДРУГИЕ ХРОНИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

Гломерулонефрит может иметь место при различных хронических инфекционных заболеваниях,

включая бактериальный эндокардит (вызванный *Streptococcus viridans* и др.), вентрикулоатриальное шунтирование по поводу гидроцефалии с инфицированием *Staphylococcus epidermalis*, сифилис, гепатит В и С и кандидоз. К паразитарным инфекциям с поражением почечных клубочков относятся малярия, шистосомоз, лейшманиоз, филяриоз, эхинококкоз, трипаносомоз и токсоплазмоз. Из-за низкой вирулентности возбудителей инфекция протекает хронически. При высокой концентрации антигенов в крови они образуют иммунные комплексы, которые откладываются в почках и инициируют воспаление клубочков.

Гистопатологические изменения напоминают постстрептококковый, мембранозный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит. Клинические проявления сходны с таковыми при остром нефритическом или нефротическом синдроме. Уровень компонента комплемента С3 в сыворотке крови часто снижен.

Устранение инфекции до развития тяжелого повреждения почечных клубочков обычно излечивает гломерулонефрит. Описаны случаи его прогрессирования до терминальной стадии ХПН.

## Литература

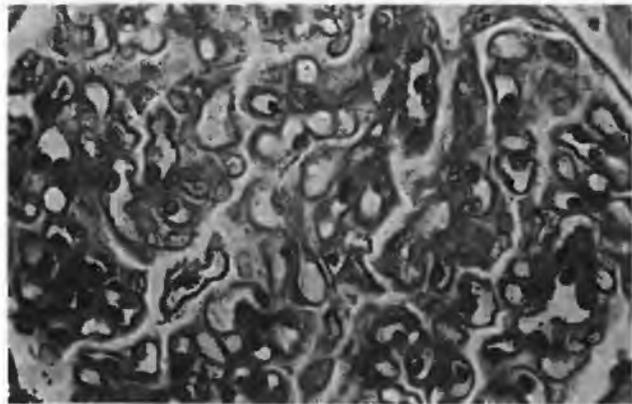
- Chesney R. W., O'Regan S., Guyda H. J. et al. Candida endocrinopathy syndrome with membranoproliferative glomerulonephritis: Demonstration of glomerular Candida antigen. *Clin Nephrol* 1976; 5: 232.
- Hendrickse R. G., Adeniyi A. Quartan malarial nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1979; 16: 64.
- Hunte W., Al-Ghraoui F., Cohen R. J. Secondary syphilis and the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1351.
- Johnson R. J., Couser W. G. Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37: 663.
- Johnson R. J., Gretch D. R., Yamabe H. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465.
- Neugarten J., Baldwin D. S. Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Med* 1984; 77: 297.
- Vella J., Carmody M., Campbell E. et al. Glomerulonephritis after ventriculo-atrial shunt. *Q J Med* 1995; 88: 911.
- Walters S., Levin M. Infectious diseases and the kidney. In: *Pediatric Nephrology*, 4th ed. / T. M. Barratt, E. D. Avner, W. E. Harmon (eds.). — Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999. — P. 1079–102.

## Глава 643

## Мембранозная нефропатия (гломерулонефрит)

Мембранозная нефропатия, лежащая в основе большинства случаев нефротического синдрома у взрослых, в детском возрасте является редкой причиной гематурии. Обычно она представляет собой изолированную почечную патологию, но может сопровождать и общие заболевания (СКВ или хроническую иммунную тромбоцитопеническую пурпуру), а также саркоидоз, нейробластому, гонадобластому, лечение препаратами золота или пеницилламином, сифилис и гепатит В. У детей такая вторичная мембранозная нефропатия встречается чаще, чем у взрослых. Крайне важно диагностировать эти заболевания, поскольку их лечение может приводить к ликвидации клубочковых повреждений.

**Патоморфология.** При световой микроскопии обнаруживается диффузное утолщение базальной мембраны почечных клубочков без значительной пролиферации клеток (рис. 643.1). Это утолщение обусловлено, вероятно, продукцией мембраноподобного вещества висцеральными эпителиальными клетками в ответ на отложение иммунных комплексов на эпителиальной стороне мембраны. Новообразованное вещество на некоторых участках напоминает выросты мембраны. Иммунофлю-



**Рис. 643.1.** Почечный клубочек больного с мембранозной нефропатией. Диффузное утолщение базальной мембраны без пролиферации клеток.  $\times 400$

оресцентные исследования выявляют гранулярные отложения IgG и C3, локализующиеся, как видно под электронным микроскопом, на эпителиальной стороне базальной мембраны. Отложения IgG, IgA и C3 есть также вдоль базальной мембраны почечных канальцев.

**Патогенез.** Судя по данным морфологических исследований, мембранозная нефропатия представляет собой болезнь иммунных комплексов. Однако молекулярные аспекты патогенеза этого заболевания у человека остаются неизвестными. Подверженность мембранозной нефропатии и ее течение могут зависеть от генетических факторов.

**Клинические проявления.** У детей заболевание чаще проявляется на втором десятилетии жизни. Обычно возникает нефротический синдром, на долю мембранозной нефропатии приходится 2–6 % его случаев в детском возрасте. У большинства больных отмечается микрогематурия, а иногда — макрогематурия. Примерно у 20 % больных развивается артериальная гипертензия. Уровень C3 в сыворотке крови остается нормальным, за исключением больных СКВ, у которых он может быть сниженным.

**Диагностика.** Диагноз мембранозной нефропатии можно подтвердить только биопсией почек, поскольку лабораторные данные не имеют диагностического значения. Показанием к биопсии почки служит нефротический синдром у ребенка (обычно старше 10 лет) или необъяснимая гематурия и протеинурия. У больных с мембранозной нефропатией повышен риск тромбоза почечных вен.

**Прогноз и лечение.** Течение мембранозной нефропатии может быть различным, у детей с низкой бессимптомной протеинурией возможна самопроизвольная ремиссия. По данным катамнестических наблюдений, проводимых на протяжении 1–14 лет, у 20 % больных развивается ХПН, а у 40 % сохраняется активная стадия заболевания. При нефротическом синдроме наиболее эффективно ограничение соли и применение диуретических средств. Как показывают исследования среди взрослых больных (особенно при выраженной или длительной протеинурии, почечной недостаточности или артериальной гипертензии), иммуносупрессивная терапия преднизоном в сочетании с хлорамбуцилом или циклофосфамидом может замедлить прогрессирование почечной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Cattran D. C. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 59: 1983–94.
- Makker S. P. Membranous glomerulopathy. In: *Pediatric Nephrology*, 4th ed. / T. M. Barratt, E. D. Avner, W. E. Harmon (eds.). — Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999. — P. 719–30.
- Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55(Suppl. 70): S47–55.

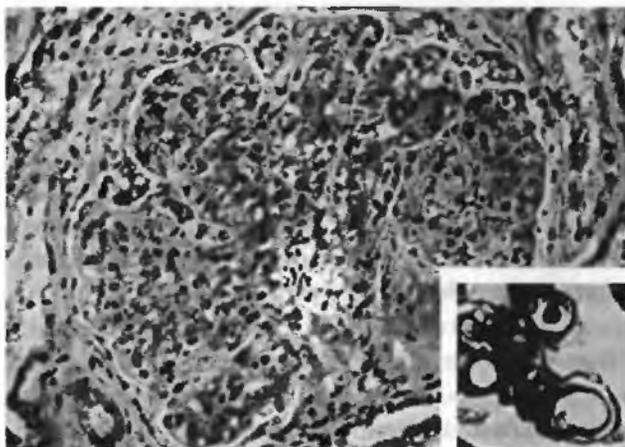
## Глава 644

## Мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный) гломерулонефрит

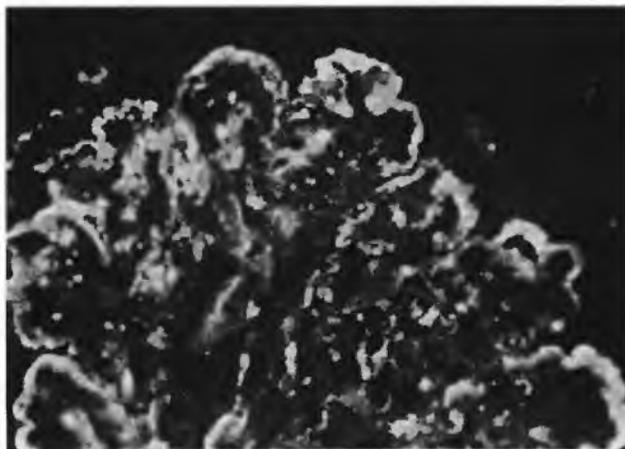
Длительно текущее повреждение почечных клубочков, часто приводящее к их разрушению и терминальной стадии ХПН, называют *хроническим гломерулонефритом*. Самой частой его причиной у детей и молодых людей является мезангиокапиллярный гломерулонефрит.

**Патоморфология и патогенез.** Мезангиокапиллярный гломерулонефрит выделили в особую форму хронического гломерулонефрита на том основании, что в большинстве его случаев наблюдается стойкая гипокомplementемия, иногда обусловленная антителами, называемыми С3-нефритическим фактором, которые активируют альтернативный путь комплемента. В соответствии с гистологической картиной различают три типа мезангиокапиллярного гломерулонефрита.

Чаще всего наблюдается *тип I*. Генерализованное увеличение клеток и матрикса мезангия усиливает дольчатое строение клубочков (рис. 644.1). Стенки клубочковых капилляров выглядят утолщенными и из-за внедрения цитоплазмы мезангиальных клеток и матрикса между эндотелиальными клетками и базальной мембраной часто содержат участки удвоения или расщепления. Могут обнаруживаться полулуния, и их присутствие в большинстве клубочков является неблагоприятным прогностическим признаком. Иммунофлуоресцентная микроскопия выявляет С3 и меньшее количество иммуноглобулинов в мезангии и вдоль стенок периферических капилляров (рис. 644.2). Электрон-



**Рис. 644.1.** Почечный клубочек при мезангиокапиллярном гломерулонефрите I типа. Усиление дольчатого строения клубочка, генерализованное увеличение мезангиальных клеток и матрикса, а также расщепление стенки клубочковых капилляров (*врезка*).  $\times 250$  (Kim Y., Michael A. F. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. Приводится с разрешения *Annual Review of Medicine*, vol. 31. © 1980 Annual Reviews, Inc.)



**Рис. 644.2.** Иммунофлуоресцентная микроскопия почечного клубочка при мезангиокапиллярном гломерулонефрите I типа. Гранулярные отложения С3 вдоль клубочковой базальной мембраны и в мезангии.  $\times 610$  (Kim Y., Michael A. F. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. Приводится с разрешения *Annual Review of Medicine*, vol. 31. © 1980 Annual Reviews, Inc.)

ная микроскопия подтверждает наличие похожих на иммунные комплексы отложений в мезангии и субэндотелиальной области.

При заболевании *типа II* изменения мезангия выражены слабее. Отложения электронно-плотного вещества в стенке капилляров неравномерны.

Расщепление базальной мембраны наблюдаются редко, но полулуния — часто. При электронной микроскопии отложения имеют вид утолщений базальной мембраны вне плотной пластинки. Такие же отложения обнаруживаются в боуеновой капсуле, мезангии и на базальной мембране канальцев. По краям отложений плотного вещества иммунофлюоресцентное окрашивание выявляет СЗ и минимальное количество иммуноглобулинов.

При мезангиокапиллярном гломерулонефрите *III типа* изменения, обнаруживаемые при световой и иммунофлюоресцентной микроскопии, напоминают таковые при типе I. Электронная микроскопия выявляет сплошные отложения в субэпителиальном и субэндотелиальном слое в сочетании с разрушением и расслоением плотной пластинки базальной мембраны.

**Клинические проявления.** Мезангиокапиллярный гломерулонефрит чаще всего развивается у детей старше 10 лет, у большинства из них в виде нефротического синдрома, иногда — нефритического с макрогематурией или бессимптомной микрогематурией и протеинурией. Функция почек нарушается не всегда. АД обычно повышено. Уровень компонента комплемента С3 в сыворотке может быть сниженным.

**Диагноз и дифференциальная диагностика.** Диагноз мезангиокапиллярного гломерулонефрита устанавливают на основании исследований почечных биоптатов. Показания к биопсии включают нефротический синдром у ребенка старше 10 лет, значительную протеинурию с микрогематурией или гипокомплементемией у ребенка с острым нефритом, сохраняющуюся более 8 нед.

Макрогематурия, низкий уровень С3 и повышение титра антистрептококковых антител могут наблюдаться как при мезангиокапиллярном, так и при постстрептококковом гломерулонефрите. Однако в последнем случае состояние больных через 2 мес. после его начала резко улучшается, тогда как при мезангиокапиллярном гломерулонефрите нефритический синдром, протеинурия и гипокомплементемия сохраняются, что и служит показанием к биопсии почек.

**Прогноз и лечение.** Хотя в ряде случаев наблюдается полное выздоровление, примерно у 50 % больных через 10 лет после начала заболевания развивается терминальная стадия ХПН. Прогноз зависит от гистологического типа мезангиока-

пиллярного гломерулонефрита, будучи наименее благоприятным при заболевании II типа. Рецидив мезангиокапиллярного гломерулонефрита в трансплантированной почке наблюдается примерно у 30 % больных с заболеванием I типа и почти у 90 % — II типа, что свидетельствует о системном характере этой патологии. Специфическая терапия не разработана, хотя во многих случаях длительное лечение преднизолом (по схеме «через день») стабилизировало клиническое течение болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bergstein J. M., Andreoli S. P.* Response of type I membranoproliferative glomerulonephritis to pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 268.
- McEnery P. T.* Membranoproliferative glomerulonephritis: The Cincinnati experience — cumulative renal survival from 1957 to 1989. *J Pediatr* 1990; 116: S109.
- Tarshish P., Bernstein J., Tobin J. N. et al.* Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone — a report of The International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 123.

## Глава 645

### Волчаночный гломерулонефрит

Для СКВ характерны лихорадка, потеря массы тела, сыпь, гематологические нарушения, артрит, а также поражение сердца, легких ЦНС и почек. Внепочечные проявления СКВ рассматривались в т. 3, гл. 216. Поражение почек — одно из наиболее частых, а иногда и единственное ее проявление у детей.

**Патогенез и патоморфология.** Исследования на мышцах определенных линий и у человека свидетельствуют, что клинические проявления СКВ обусловлены образованием иммунных комплексов, происходят изменения как В-, так и Т-лимфоцитов.

Классификация волчаночного нефрита, предложенная ВОЗ, основана на данных световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии. Согласно этой классификации, при нефрите класса I гистологические изменения в почках отсутствуют. При нефрите класса II (мезангиальный волча-

ночный нефрит) в мезангии почечных клубочков обнаруживаются отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента, при световой микроскопии — легкая (класс IIА) или умеренная гиперплазия мезангиальных клеток и расширение матрикса (класс IIВ)

При нефрите класса III (фокально-сегментарный гломерулонефрит) отложения находят в мезангии почти всех клубочков, а также в субэндотелиальном слое (между эндотелиальными клетками и базальной мембраной). Помимо очаговой и сегментарной пролиферации клеток мезангия в отдельных клубочках обнаруживается некроз стенки капилляров, формирование полулуний и склероз.

Чаще отмечается наиболее тяжелый нефрит класса IV (диффузный пролиферативный волчаночный нефрит). Во всех клубочках присутствуют массивные мезангиальные и субэндотелиальные отложения иммуноглобулинов и комплемента. При световой микроскопии во всех клубочках гиперплазия мезангия. Из-за субэндотелиальных отложений стенка капилляров утолщается, приобретая петлистый вид; часто обнаруживаются некроз, формирование полулуний и рубцовые изменения.

Нефрит класса V (мембранозный волчаночный нефрит) — наиболее редкая его форма, гистологически напоминающая идиопатический мембранозный гломерулонефрит, с тем лишь исключением, что одновременно имеется легкая или умеренная гиперплазия мезангия.

Очень часто одна форма волчаночного гломерулонефрита переходит в другую, более тяжелую, особенно у больных с недостаточным лечением.

**Клинические проявления.** СКВ чаще встречается у девочек-подростков. Клинические признаки поражения почек имеются в 30–70 % случаев. При легких формах волчаночного гломерулонефрита (все формы класса II и некоторые класса III) наблюдается гематурия без нарушений почечной функции и протеинурия, не достигающая 1 г/сут. У некоторых больных с нефритом класса III и у всех больных с нефритом класса IV гематурия и протеинурия сопровождаются нарушением функции почек — нефротическим синдромом или острой почечной недостаточностью. В редких случаях волчаночного пролиферативного гломерулонефрита анализ мочи не обнаруживает никаких изменений. У больных с нефритом класса V обычно наблюдается нефротический синдром.

**Диагностика.** Диагноз СКВ предполагают при обнаружении в крови антиядерных антител и подтверждают реакцией антител с нативной двухпочечной ДНК. У большинства больных в активной стадии заболевания в сыворотке крови снижено содержание компонентов комплемента С3 и С4. Учитывая отсутствие четкой корреляции между клиническими проявлениями болезни и тяжестью почечных нарушений, биопсию почек следует проводить всем больным СКВ. Данные биопсии помогают выбрать способ иммуносупрессивной терапии.

**Лечение.** Больные СКВ должны наблюдаться специалистами в медицинских центрах, где существует возможность оказания врачебной и психологической помощи не только больным, но и членам их семей. Цель иммуносупрессивной терапии при волчаночном гломерулонефрите заключается в достижении клинической и серологической ремиссии (нормализации титра антител к ДНК и уровня С3 и С4 в сыворотке крови). Всем больным вначале назначают преднизон в дозе 1–2 мг/кг/сут (2–3 раза). Через 4–6 нед. после достижения серологической ремиссии дозы постепенно уменьшают. При более тяжелых формах нефрита (классы III и IV) риск прогрессирования почечной патологии можно снизить с помощью 6-месячного курса внутривенных инфузий циклофосфамида в дозе 500–1000 мг/м<sup>2</sup> с последующим его введением каждые 3 мес. на протяжении 1,5–3 лет. У больных с волчаночным нефритом класса I или II вместо кортикостероидов можно использовать азатиоприн в однократной суточной дозе 1,5–2,0 мг/кг. Имеются сообщения и об эффективности препаратов микофеноловой кислоты при легких формах волчаночного гломерулонефрита.

**Прогноз.** Активная иммуносупрессивная терапия резко улучшает прогноз у детей с СКВ. В 80 % случаев в течение 10 лет после установления диагноза волчаночного гломерулонефрита больные могут обходиться без диализа. Риск прогрессирования болезни до терминальной стадии ХПН особенно высок у больных с диффузным пролиферативным волчаночным нефритом (класс IV). Опасения побочных эффектов хронической иммуносупрессивной терапии и рецидива заболевания сохраняются всю жизнь. Необходимы специальные меры по снижению риска остеопороза, ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета,

которыми грозит стероидная терапия. У больных, получавших в общей сложности более 20 г циклофосфамида, существует опасность развития злокачественных опухолей или бесплодия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Austin H. A. III, Boumpas D. T., Vaughan E. M. et al.* Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544.
- Baqi N., Moazami S., Singh A. et al.* Lupus nephritis in children: A longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 924.
- Cameron J. S.* Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413.
- Illei G. G., Austin H. A., Crane M. et al.* Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 296–8.
- Niaudet P.* Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 158–66.

## Глава 646

### Нефрит при геморрагическом васкулите (болезнь Шенлейна–Геноха)

Болезнь Шенлейна–Геноха, называемая также анафилактоидной пурпурой, представляет собой поражение мелких сосудов с геморрагической сыпью, артритом, болью в животе и гломерулонефритом (см. т. 3, п. 225.1). В почках обнаруживаются те же изменения, что и при IgA-нефропатии, но имеются и системные нарушения.

**Патоморфология и патогенез.** Изменения клубочков, канальцев и интерстициальной ткани, видимые при световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии, практически не отличаются от таковых у больных с IgA-нефропатией. Однако при геморрагическом васкулите полулуния образуются чаще, и они более обширны. Патогенез геморрагического васкулита остается неясным, но важную роль, по всей вероятности, играет отложение содержащих полимерный IgA1 иммунных

комплексов в капиллярах кожи, кишечника и почечных клубочков.

**Клинические проявления и лабораторные исследования.** Симптомы и признаки геморрагического васкулита появляются обычно через 1–3 нед. после инфекции верхних дыхательных путей (см. т. 3, п. 225.1). Диагностическое значение имеет сочетание клинических признаков. В 20–30 % случаев наблюдается макрогематурия, но возможны также изолированная микрогематурия, гематурия с протеинурией, острый нефритический или нефротический синдром, почечная недостаточность. Почечные проявления могут возникать даже через 12 нед. после начала первых признаков болезни. В редких случаях наблюдается уретерит с болью в пояснице и почечной коликой, наиболее характерный для детей до 5 лет, он часто приводит к стенозу мочеточников и гидронефрозу, которые требуют хирургического вмешательства.

**Прогноз и лечение.** Прогноз нефрита при геморрагическом васкулите в целом благоприятный, особенно при изолированной микрогематурии. Общий риск ХПН составляет 2–5 %; он наиболее высок при нефритическом и нефротическом синдромах.

Надежные доказательства терапевтической эффективности кортикостероидов, цитотоксических агентов или антикоагулянтов отсутствуют. Однако данные ретроспективных исследований свидетельствуют о положительном действии высоких доз кортикостероидов и циклофосфамида или азатиоприна у больных с некротическим экстракапиллярным гломерулонефритом или выраженной протеинурией. Дополнительный эффект при этом может дать дипиридамол и/или гепарин/варфарин. Хотя некоторые данные указывают на возможность предотвращения нефрита с помощью короткого курса преднизона в низких дозах, неясно, снижает ли такое лечение риск тяжелой почечной недостаточности. Тонзиллэктомия, по-видимому, не влияет на течение нефрита при геморрагическом васкулите.

## ЛИТЕРАТУРА

- Foster B. J., Bernard C., Drummond K. et al.* Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: A clinical and pathologic study. *J Pediatr* 2000; 136: 370–5.

*Niaudet P., Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Henoch-Schönlein purpura nephritis. Pediatr Nephrol 1998; 12: 238–43.*

*Rai A., Nast C., Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2637–44.*

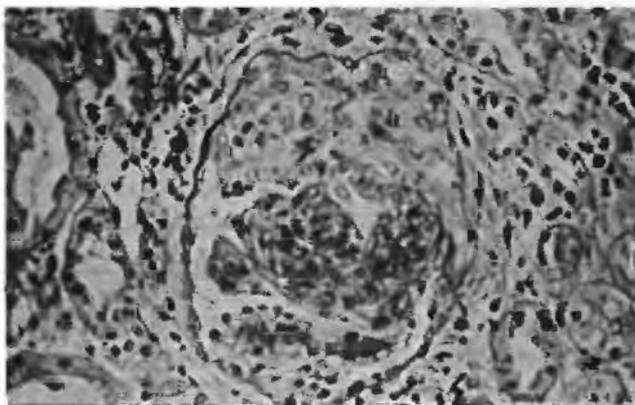
## Глава 647

### Быстропрогрессирующий (некротический экстракапиллярный) гломерулонефрит

Быстро прогрессирующими называют несколько форм гломерулонефрита, общей особенностью которых является присутствие полулуний во многих почечных клубочках. При большинстве таких форм быстро развивается терминальная стадия ХПН.

**Классификация.** Полулуния наблюдаются при гломерулонефрите нескольких типов, обусловленных: 1) иммунными комплексами (постстрептококковый, волчаночный, мезангиокапиллярный, болезнь Шенлейна–Геноха и IgA-нефропатия); 2) антителами к базальной мембране почечных клубочков (синдром Гудпасчера); 3) антителами к цитоплазме нейтрофилов (узелковый полиартериит и гранулематоз Вегенера). Однако помимо полулуний для каждого из них характерны свои гистологические особенности при световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии, которые в сочетании с клиническими проявлениями и лабораторными данными позволяют диагностировать конкретное заболевание. Если исключены все известные формы гломерулонефрита, диагностируют идиопатический быстропрогрессирующий гломерулонефрит.

**Патоморфология и патогенез.** Полулуния обнаруживаются на внутренней стороне боуменово-капсулы и состоят из пролиферирующих эпителиальных клеток капсулы, фибрина, вещества, сходного с базальной мембраной, и макрофагов (рис. 647.1). Считают, что полулуния образуются вследствие отложения фибрина в боуменовом пространстве при некрозе или разрыве стенки клубочковых капилляров. Во многих случаях в стенке капилляров видны отложения иммунных комплексов или линейные отложения IgG-антител



**Рис. 647.1.** При световой микроскопии биоптата почки у ребенка с геморрагическим васкулитом видны окружающие клубочек полулуния.  $\times 180$

на базальной мембране клубочков. При гломерулонефрите, обусловленном антителами к цитоплазме нейтрофилов, иммунофлюоресцентная и электронная микроскопия, как правило, не обнаруживают иммунного повреждения. Уровень компонента комплемента С3 остается нормальным.

**Клинические проявления.** У большинства больных развивается острая почечная недостаточность с нефритическим или нефротическим синдромом. За несколько недель или месяцев заболевание прогрессирует до терминальной стадии ХПН.

**Диагноз и дифференциальная диагностика.** Для диагностики того или иного типа гломерулонефрита проводят серологические исследования с определением титров антинуклеарных и анти-ДНКазы В антител, а также уровня компонента комплемента С3. Для таких редких форм васкулита, как гранулематоз Вегенера и узелковый полиартериит, характерны антитела к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов — миелопероксидазе или сериновой протеиназе 3. Диагноз подтверждают биопсией почки.

**Прогноз и лечение.** Быстропрогрессирующий постстрептококковый гломерулонефрит у детей обычно проходит самопроизвольно. При СКВ, IgA-нефропатии и геморрагическом васкулите прекрасный эффект нередко дает кортикостероидная терапия в сочетании с циклофосфамидом. При других типах быстропрогрессирующего гломерулонефрита лечение менее эффективно, и через 2–3 года обычно наступает терминальная стадия ХПН. Однако пульс-терапия метилпреднизолоном

в сочетании с циклофосфамидом может замедлять патологический процесс в почках, особенно при гранулематозе Вегенера. В отдельных случаях помогает плазмаферез или лимфоцитаферез.

## ЛИТЕРАТУРА

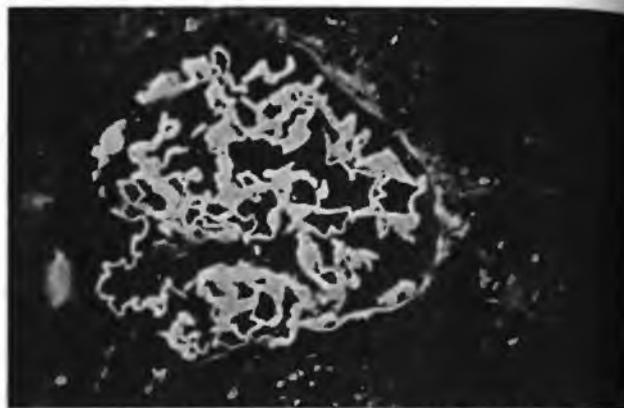
- Furuta T., Hotta O., Yusa N. et al.* Lymphocytapheresis to treat rapidly progressive glomerulonephritis: A randomized comparison with steroid-pulse treatment. *Lancet* 1998; 352: 203.
- Hattori M., Kurayama H., Koitabashi Y.* Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1493–500.
- Savage J., Davies D., Falk R. J. et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: A review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000; 57: 846–62.
- Valentini R. P., Smoyer W. E., Sedman A. B. et al.* Outcome of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-positive glomerulonephritis and vasculitis in children: A single-center experience. *J Pediatr* 1998; 132: 325.
- von Vigier R. O., Trummler S. A., Laux-End R. et al.* Pulmonary renal syndrome in childhood: A report of twenty-one cases and a review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 382–88.

## Глава 648

### Болезнь Гудпасчера

Болезнь Гудпасчера характеризуется легочными кровотечениями и гломерулонефритом. Заболевание связано с выработкой антител, часто направленных против отдельных эпитопов коллагена IV типа в базальной мембране легочных альвеол и почечных клубочков. Причина неизвестна. Болезнь Гудпасчера следует отличать от синдрома Гудпасчера, при котором легочное кровотечение и гломерулонефрит обусловлены различными системными нарушениями, включая СКВ, геморрагический васкулит, узелковый полиартериит и гранулематоз Вегенера. У некоторых больных нефрит с антителами к базальной мембране почечных клубочков развивается в отсутствие легочного кровотечения и представляет собой одну из форм быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

**Патоморфология.** Изменения при световой микроскопии в большинстве случаев напомина-



**Рис. 648.1.** На иммунофлюоресцентной микрограмме непрерывные линейные отложения по ходу базальной мембраны почечного клубочка, окрашивающиеся на IgG (характерная картина заболеваний, связанных с антителами к базальной мембране почечных клубочков).  $\times 250$

ют быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Иммунофлюоресцентная микроскопия выявляет линейные отложения IgG по ходу базальной мембраны клубочков (рис. 648.1).

**Клинические проявления.** Болезнь Гудпасчера редко встречается в детском возрасте. Обычно возникает кровохарканье, обусловленное легочным кровотечением, которое может быть опасным для жизни. Поражение почек проявляется острым нефритическим синдромом с гематурией, протеинурией и повышением АД и прогрессирует за несколько дней или недель. Уровень компонента комплемента C3 в сыворотке крови остается нормальным.

**Диагностика.** Биопсия почек позволяет предположить болезнь Гудпасчера. Присутствие в сыворотке антител к базальной мембране почечных клубочков подтверждает диагноз и исключает другие заболевания, сопровождающиеся синдромом Гудпасчера.

**Прогноз и лечение.** У больных, выживших после легочного кровотечения, обычно развивается терминальная стадия ХПН. Пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с циклофосфамидом и плазмаферезом увеличивает выживаемость и способствует устранению почечной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bolton W. K.* Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996; 50: 1753.

Gunnarsson A., Hellmark T., Wieslander J. Molecular properties of the Goodpasture epitope. *J Biol Chem* 2000; 275: 30844–8.

Levy J. B., Turner N., Rees A. J. et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033–42.

McCarthy L. J., Cotton J., Danielson C. et al. Goodpasture's syndrome in childhood: Treatment with plasmapheresis and immunosuppression. *J Clin Apher* 1994; 9: 116.

## Глава 649

### Гемолитико-уремический синдром

Гемолитико-уремический синдром — самая частая причина острой почечной недостаточности у маленьких детей, характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и уремией. Этот синдром сходен с тромбоцитической тромбоцитопенической пурпурой, однако последняя обычно наблюдается у молодых женщин, рецидивирует, сопровождаясь лихорадкой, тяжелыми нарушениями ЦНС и тромбоцитопенией.

**Этиология.** В развивающихся странах ГУС в 80 % случаев предшествует острый энтерит с поносом, вызываемый штаммом *Escherichia coli* (серотип O157:H1), который продуцирует веротоксин, близкий к цитотоксину *Shigella dysenteriae*. Этот микроб содержится в ЖКТ домашнего скота и попадает в организм человека с недожаренным мясом и непастеризованным молоком. Наблюдались вспышки заболевания после потребления загрязненных напитков или купания в загрязненной воде. Веротоксин всасывается в кишечнике и повреждает эндотелиальные клетки. Реже ГУС развивается при других бактериальных (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bartonella*) и вирусных (вирусы Коксаки, ЕСНО-вирусы, вирусы гриппа и ветряной оспы, ВИЧ, Эпштейна–Барр) инфекциях, а также при использовании оральных контрацептивов, митомидина, циклоспорина и пиранового кополимера, индуцирующего продукцию интерферона. Сходное состояние наблюдается СКВ, злокачественной артериальной гипертензии, преэклампсии, послеродовой почечной недостаточности и лучевом нефрите. Имеются сообщения о

семейных случаях заболевания, но роль генетических факторов остается неясной.

**Патоморфология.** Начальные изменения клубочков сводятся к утолщению стенок капилляров, сужению их просвета и разрастанию мезангия. При электронной микроскопии видно, что эти изменения обусловлены гранулярным отложением аморфного вещества неизвестного происхождения в субэндотелиальном слое и между капиллярами. В самих капиллярах и артериолах обнаруживаются фибриновые тромбы, которые могут приводить к некрозу коркового вещества почек.

В одних клубочках изменения прогрессируют вплоть до частичного или полного склероза, другие атрофируются вследствие ишемии. В пораженных мелких артериях и артериолах происходит концентрическая пролиферация интимы, закупоривая сосуды.

**Патогенез.** Основную роль в патогенезе синдрома играет повреждение эндотелиальных клеток. Повреждение эндотелия почечных капилляров и артериол приводит к образованию отдельных тромбов. Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция отмечается редко. Механическое повреждение эритроцитов при их прохождении через суженные участки сосуда обуславливает микроангиопатическую анемию. В основе тромбоцитопении лежат внутривисочечная адгезия или повреждение кровяных пластинок. Печень и селезенка удаляют поврежденные эритроциты и тромбоциты из кровотока. Эпизоды ГУС без диареи и отдельные семейные случаи могут объясняться отсутствием в плазме фактора, стимулирующего продукцию эндотелием простаглицина, который расширяет сосуды и препятствует образованию тромбов. Снижение уровня тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена (алтеплазы) и гепариноподобных молекул, активирующих антитромбин III, напротив, способствует образованию тромбов при этом синдроме. Кроме того, еще до развития почечной патологии в сыворотке возрастает содержание таких прокоагулянтов, как фактор активации тромбоцитов, фрагменты протромбина 1 и 2, антиген тканевого активатора плазминогена, комплекс тканевого активатора и ингибитора плазминогена (ТАП-1), фактор Виллебранда, D-димеры и тромбоксан A<sub>2</sub>, которые и могут быть причиной тромбообразования.

**Клинические проявления.** ГУС чаще всего развивается у детей до 4-летнего возраста. Ему

обычно предшествует гастроэнтерит (с лихорадкой, рвотой, болью в животе и кровавым поносом) и реже — инфекция верхних дыхательных путей. Через 5–10 дней после этих заболеваний у ребенка внезапно появляется бледность, плаксивость, слабость, сонливость и олигурия. При осмотре можно обнаружить обезвоживание, отеки, петехии, гепатоспленомегалию и раздражительность.

**Диагноз и дифференциальная диагностика.** На ГУС указывают признаки микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопения и острая почечная недостаточность. Уровень гемоглобина обычно составляет 50–90 г/л. В мазке крови шлемовидные и фрагментированные эритроциты и акантоциты (см. т. 4, гл. 540). Содержание гемоглобина в плазме повышено, а гаптоглобина снижено. Количество ретикулоцитов умеренно повышено, проба Кумбса отрицательная. Число лейкоцитов может достигать 30 000 в 1 мкл. Более чем у 90 % больных отмечается тромбоцитопения (20 000–100 000/мкл). Изменения в моче, на удивление, невелики и сводятся к небольшой микрогематурии и протеинурии. АЧТВ и ПВ обычно нормальные. Изучение свертывания крови чаще обнаруживает дефицит витамина К, чем ДВС. Острая почечная недостаточность, требующая диализа, наблюдается не во всех случаях. При рентгенографии с барием — спазм толстой кишки и переходящие дефекты наполнения, иногда стриктура кишечника.

ГУС следует подозревать во всех случаях внезапной острой почечной недостаточности. Типичный анамнез, клиническая картина и лабораторные данные подтверждают этот диагноз у большинства больных. Необходимо исключать другие причины острой почечной недостаточности, особенно связанные с микроангиопатической гемолитической анемией (например, СКВ и злокачественная артериальная гипертензия). Биопсия почек показана лишь в редких случаях.

От ГУС бывает трудно отличить двусторонний тромбоз почечных вен (см. п. 650.2). Обоим заболеваниям могут предшествовать желудочно-кишечные расстройства с обезвоживанием, бледностью, микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью. На тромбоз почечных вен указывает значительное увеличение почек и отсутствие кровотока по почечным венам при ультразвуковой доплерографии.

**Осложнения.** Осложнения включают анемию, ацидоз, гиперкалиемию, увеличение внутрисосудистого объема, сердечную недостаточность, артериальную гипертензию и уремию. Нарушения ЦНС, ЖКТ, сердца и скелетной мускулатуры могут быть опасными для жизни. Нарушения ЦНС вследствие инфаркта базальных ядер и коры головного мозга проявляются раздражительностью, судорогами, корковой слепотой и комой. К желудочно-кишечным расстройствам относятся колит, перфорация кишечника, инвагинация кишки, а также гепатит. Очаговый некроз поджелудочной железы может вызвать нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет типа 1 и повышение активности липазы. При поражении сердца наблюдаются перикардит, дисфункция миокарда и аритмии. Более редки такие осложнения, как некроз кожи, паротит, нарушение функции надпочечников и рабдомиолиз.

**Прогноз и лечение.** В последние 30 лет благодаря тщательной коррекции водно-электролитного обмена, АД и питания, а также раннему началу диализа летальность удалось снизить почти с 80 до менее 10 %. При остром энтерите (предположительно, вызванным штаммом *E. coli* 0157:H7) антибиотики применять нельзя, так как они увеличивают риск ГУС. Эффективность антикоагулянтной терапии, как и плазмафереза в продромальном периоде с поносом, в этих случаях не доказана. Однако в отсутствие предшествующего поноса или у детей с тяжелым поражением ЦНС плазмаферез или введение свежезамороженной плазмы могут оказаться полезными. Их нельзя применять при ГУС, вызванном *Streptococcus pneumoniae*, так как они могут обострять течение болезни. Перитонеальный диализ устраняет нарушения водно-электролитного обмена, позволяет нормализовать внутрисосудистый объем и создает возможность усиленного питания. Он способствует также растворению сосудистых тромбов, так как удаляет из крови эндогенные ингибиторы этого процесса. Согласно предварительным данным, 3-дневный прием в продромальный период адсорбента, связывающего в просвете кишки токсин *Shigella dysenteriae* (Synsorb-PK), снижает риск ГУС у детей. Однако окончательные результаты этого исследования не опубликованы. *In vitro* исследуются синтетические ингибиторы токсина, а также полученные с помощью генной инженерии бактерии,

способные нейтрализовать большое количество этого токсина.

При интенсивном лечении острой почечной недостаточности более 90 % больных переживают острую фазу ГУС с поносом в продромальном периоде. Терминальная стадия ХПН развивается примерно в 9 % таких случаев. Выжившие больные нуждаются в тщательном и длительном наблюдении, поскольку осложнения (артериальная гипертензия, ХПН и протеинурия) могут проявиться даже через 20 лет. В ряде случаев проводят трансплантацию почки, хотя не исключен рецидив заболевания, особенно у тех больных, у которых ГУС развился без продромального периода с поносом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Banatvala N., Griffin P. M., Greene K. D. et al. The United States national prospective hemolytic-uremic syndrome study: Microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis* 2001; 183: 1063.
- Brandt J. R., Fouser L. S., Watkins S. L. et al. Escherichia coli 0157:H7-associated hemolytic-uremic syndrome after ingestion of contaminated hamburgers. *J Pediatr* 1994; 125: 519.
- Cabrera G. R., Fortenberry J. D., Warshaw B. L. et al. Hemolytic-uremic syndrome associated with invasive *Streptococcus pneumoniae* infection. *Pediatrics* 1998; 101: 699.
- Chandler W. L., Jelacic S., Boster D. R. et al. Prothrombotic abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 23–32.
- Kitov P. I., Sadowski J. M., Mulvey G. et al. Shiga-like toxins are neutralized by tailored multivalent carbohydrate ligands. *Nature* 2000; 403: 669–72.
- Paton A. W., Morona R., Paton J. C. A new biological agent for treatment of Shiga toxinigenic *Escherichia coli* infections and dysentery in humans. *Nat Med* 2000; 6: 265–72.
- Safdar N., Sard A., Gagnon R. E. et al. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* 0157:H7 enteritis. A meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 996–1001.
- Siegler R. L. The hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1505.
- Spizzirri F. D., Rahman R. C., Bibiloni N. et al. Childhood hemolytic-uremic syndrome in Argentina: Long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 156.
- Wong C. S., Jelacic S., Habeeb R. L. et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* 0157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 1930–6.

## Глава 650

### Гематурия вследствие поражения верхних мочевых путей

**Интерстициальный нефрит** (см. гл. 663). **Токсическая нефропатия** (см. гл. 664). **Некроз коркового вещества почек** (см. гл. 665). **Пиелонефрит** (см. гл. 669). **Нефрокальциноз** (см. гл. 678).

#### 650.1. АНОМАЛИИ СОСУДОВ

В редких случаях причиной гематурии бывают гемангиомы, ангиомиомы и артериовенозная мальформация почек и нижних мочевых путей. Обычно они проявляются макрогематурией и наличием в моче сгустков крови и могут сопровождаться почечной коликой. В диагностике необходима ангиография.

Одностороннее кровотечение из варикозных вен левого мочеточника (при сдавлении левой почечной вены между аортой и верхней брыжеечной артерией) называют *синдромом аорто-мезентериальной компрессии левой почечной вены*. Этот синдром характеризуется постоянной микрогематурией, которая может сопровождаться протеинурией, болью внизу живота и поясничной области, а также ортостатической гипотонией. Диагноз подтверждают с помощью ультразвуковой доплерографии, КТ или МРТ.

#### Литература

- Takemura T., Iwasa H., Yamamoto S. et al. Clinical and radiological features in four adolescents with nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1002–5.

#### 650.2. ТРОМБОЗ ПОЧЕЧНЫХ ВЕН

**Эпидемиология.** У новорожденных и грудных детей тромбоз почечных вен обычно сопутствует асфиксии, обезвоживанию, шоку и сепсису или в случае сахарного диабета у матери; в более старшем возрасте — нефротическому синдрому, цианотическим порокам сердца, врожденной гиперкоагуляции или возникает после ангиографических исследований с контрастными веществами.

**Патогенез.** Тромбоз начинается во внутривенном почечном венозном русле и может распространяться на главные почечные вены и даже нижнюю полую. В его основе лежит повреждение эндотелиальных клеток гипоксией, эндотоксином или контрастными веществами. Патогенетическую роль могут играть также: 1) гиперкоагуляция при нефротическом синдроме или связанная с наследственной мутацией (фактор V Лейден); 2) гиповолемия и снижение кровотока при септическом шоке, обезвоживании или нефротическом синдроме; 3) внутрисосудистая агрегация эритроцитов при полицитемии.

**Клинические проявления.** О тромбозе почечных вен обычно сигнализирует внезапная макрогематурия и появление одно- или двустороннего объемного образования в боковых отделах живота. Могут также иметь место микрогематурия, боль в пояснице, повышение АД или олигурия. Тромбоз обычно бывает односторонним. При двустороннем тромбозе возникает острая почечная недостаточность.

**Диагностика.** На тромбоз почечных вен указывает появление гематурии и объемных образований в боковых отделах живота при наличии предрасполагающих клинических факторов. У большинства больных отмечается также микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения. При УЗИ значительно увеличены почки (почка), а радионуклидное исследование обнаруживает снижение или отсутствие ее функции. Диагноз подтверждают данные доплеровского исследования кровотока в нижней полой и почечной венах. Во избежание дальнейшего повреждения сосудов контрастные вещества вводить нельзя.

**Дифференциальная диагностика.** Тромбоз почечных вен необходимо отличать от других причин гематурии, сопровождающейся микроангиопатической гемолитической анемией или увеличением почек, — ГУС, гидронефроза, поликистоза почек, опухоли Вильмса, абсцесса или гематомы.

**Лечение.** Поддерживающие меры сводятся к нормализации водно-электролитного обмена и лечению острой почечной недостаточности. Эффективность антикоагулянтной терапии или тромболитических средств (стрептокиназы, урокиназы и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена) остается спорной. При тромбозе нижней полой вены может быть показана хирургическая операция. У детей с высокой артериаль-

ной гипертонией, не поддающейся гипотензивной терапии, иногда приходится прибегать к нефрэктомии.

**Прогноз.** За последние 20 лет перинатальная смертность от тромбоза почечных вен значительно снизилась. Однако он часто приводит к частичной или полной атрофии почек с почечной недостаточностью, дисфункцией канальцев и артериальной гипертонией. Эти осложнения нередки и у детей старшего возраста, хотя в случаях нефротического синдрома или цианотических пороков сердца функцию почек обычно удается восстановить.

## Литература

- Bokenkamp A., von Kries R., Nowak-Gottl U. et al.* Neonatal renal venous thrombosis in Germany between 1992 and 1994: Epidemiology, treatment and outcome. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 44–8.
- Mocan H., Beattie T. J., Murphy A. V.* Renal venous thrombosis in infancy: Long-term follow-up. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 45.
- Ricci M. A., Lloyd D. A.* Renal venous thrombosis in infants and children. *Arch Surg* 1990; 125: 1195.
- Streif W., Andrew M. E.* Venous thromboembolic events in pediatric patients. Diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 1283–312.

## 650.3. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ

Это заболевание, наследуемое как аутосомно-доминантный признак, может проявляться рецидивирующей макрогематурией, постоянной микрогематурией, дизурией или болью в животе без формирования мочевых камней. Причиной гиперкальциурии бывают состояния, сопровождающиеся гиперкальциемией (гиперпаратиреоз, интоксикация витамином D, иммобилизация и саркоидоз). Кроме того, гиперкальциурия может возникать при синдроме Кушинга, кортикостероидной терапии, вторичной тубулярной дисфункции при синдроме Фанкони (например, при болезни Вильсона, окулоцереброренальном синдроме), синдроме Вильямса, дистальном канальцевом почечном ацидозе или синдроме Бартера. Наконец, гиперкальциурия наблюдается у больных с болезнью Дента (X-сцепленной формой нефролитиаза при гипофосфатемическом рахите). Хотя считается, что гематурия и дизурия обусловлены образованием микрокристаллов и

раздражением мочевых путей, точный механизм этих проявлений остается неизвестным.

Диагноз гиперкальциурии подтверждает суточная экскреция кальция с мочой, превышающая 4 мг/кг. При невозможности собрать суточную мочу определяют концентрации кальция и креатинина в разовой порции мочи. О гиперкальциурии свидетельствует отношение кальций/креатинин (мг/мг), превышающее 0,2, хотя у детей до 7-месячного возраста это отношение и в норме может достигать 0,8.

В отсутствие лечения гиперкальциурия в 15% случаев приводит к нефролитиазу. Прием тиазидных диуретиков может нормализовать экскрецию кальция с мочой за счет стимуляции его реабсорбции в дистальных канальцах почек, что способствует прекращению макрогематурии и дизурии и предотвращает нефролитиаз. Однако показания к лечению тиазидными диуретиками не разработаны. Больным с постоянной макрогематурией и дизурией вначале назначают гидрохлортиазид в дозе 1–2 мг/кг/сут (в один утренний прием). Дозу постепенно увеличивают, добиваясь уменьшения суточной экскреции кальция ниже 4 мг/кг и исчезновения клинических проявлений болезни. Гидрохлортиазид обычно назначают не более чем на 1 год, но при возобновлении макрогематурии, нефролитиаза или дизурии курс лечения можно повторить. В процессе лечения необходимо периодически определять уровень калия в сыворотке крови, чтобы не допустить гипокалиемии. Целесообразно также применять цитрат калия в дозе 1 ммоль/кг/сут, особенно у больных с низкой экскрецией цитрата с мочой и дизурией. Важно ограничивать потребление натрия, поскольку кальций экскретируется одновременно с натрием. Учитывая потребность в кальции для роста, ограничивать его потребление с диетой не рекомендуется, тем более что влияние такого ограничения на экскрецию кальция с мочой не доказано.

## Литература

- Polito C., LaManna A., Cioce F. et al. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 211–4.
- So N. P., Osorio A. V., Simon S. D. et al. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 133–9.
- Stapleton F. B. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: A practical approach. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 756.

Stapleton F. B. Making a «dent» in hereditary hypercalciuric nephrolithiasis. *J Pediatr* 1998; 132: 764.

Vachvanichsanong P., Malagon M., Moore E. S. Recurrent abdominal and flank pain in children with idiopathic hypercalciuria. *Acta Paediatr* 2001; 90: 643–8.

## Глава 651 Гематурия при болезнях крови

### 651.1. НЕФРОПАТИЯ ПРИ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИИ

Макро- или микрогематурия может наблюдаться у детей с серповидноклеточной анемией и родственными ей заболеваниями. У большинства больных гематурия исчезает самопроизвольно (см. т. 4, п. 555.1). Причиной ее, по-видимому, являются микротромбоз, обусловленный венозным застоем в относительно гипоксической, кислой и гипертонической среде мозгового вещества почек. У больных возможны также ишемия, некроз почечных сосочков и фиброз интерстициальной ткани. Иногда отмечаются полиурия (вследствие нарушения концентрационной способности почек), почечный канальцевый ацидоз и протеинурия (при поражении клубочков, напоминающем фокально-сегментарный гломерулосклероз или мезангиокапиллярный гломерулонефрит). В отдельных случаях это сопровождается артериальной гипертонией и может закончиться терминальной стадией ХПН.

## Литература

- Pham P. T., Pham P. C., Wilkinson A. H. et al. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int* 2000; 57: 1–8.
- Saborio P., Scheinman J. I. Sickle cell nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 187.

### 651.2. КОАГУЛОПАТИИ И ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Макро- или микрогематурия может быть связана с наследственным либо приобретенным нарушением свертывания крови (гемофилия, ДВС-синдром, тромбоцитопения). В этих случаях гематурия раз-

вивается, как правило, после других проявлений основного заболевания (см. т. 2, ч. XXIV, разд. 7).

## Глава 652

### Гематурия при анатомических аномалиях

#### 652.1. ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ

Многие врожденные аномалии мочевых путей могут сопровождаться макро- или микрогематурией. Внезапная макрогематурия после небольшой травмы поясничной области характерна для обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента или поликистоза почек.

#### 652.2. АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК

Это заболевание, называемое также *поликистозной болезнью младенцев*, встречается с частотой 1:10 000–1:40 000. Ген, ответственный за аутосомно-рецессивный поликистоз почек, пока не найден, но исследования по генетическому сцеплению позволяют локализовать его на коротком плече хромосомы 6.

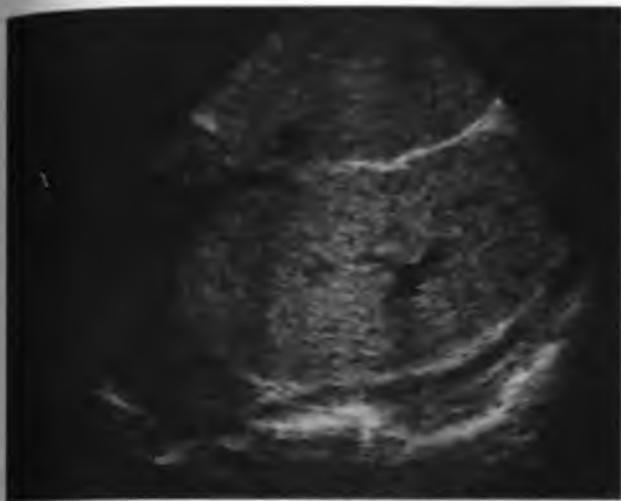
**Патоморфология.** Обе почки резко увеличены, содержат много кист в корковом и мозговом веществе. Под микроскопом видны многочисленные кисты, распространяющиеся от мозгового вещества в корковое и расположенные преимущественно в собирательных трубочках и протоках. У плодов наблюдаются переходящие кисты и в проксимальных канальцах. Прогрессирующий фиброз интерстициальной ткани и атрофия канальцев в конце концов приводят к почечной недостаточности. Поражение печени характеризуется пролиферацией и эктазией желчных протоков, а также фиброзом, неотличимым от врожденного фиброза печени или болезни Кароли (расширение внутривнутрипеченочных протоков с холелитиазом, рецидивирующим холангитом и желтухой).

**Клинические проявления.** В типичных случаях у новорожденных или грудных детей обнаруживаются объемные образования в боковых отделах

живота. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек может сопровождаться маловодием, гипоплазией легких, респираторным дистресс-синдромом и спонтанным пневмотораксом в неонатальном периоде. Возможны аномалии лицевого скелета (лицо Поттера) и другие последствия уменьшения объема околоплодных вод, включая низко посаженные уши, микрогнатию, уплощенный нос, контрактуру конечностей и дефицит роста. В первые несколько недель жизни обычно развивается высокая артериальная гипертензия. Объем мочи, как правило, не снижен, хотя иногда отмечается олигурия и острая почечная недостаточность. В неонатальном периоде обычно имеет место переходящая гипонатриемия (часто на фоне острой почечной недостаточности), которую можно снять диуретиками. У 20–30 % больных функция почек остается нормальной. В редких случаях аутосомно-рецессивный поликистоз почек проявляется почечной недостаточностью, артериальной гипертензией или гепатоспленомегалией (вследствие фиброза печени) в более позднем возрасте.

Лучевые или лабораторные методы исследования определяют поражение печени примерно у 45 % новорожденных с этим заболеванием. Однако у больных повышен риск развития 1) восходящего холангита, варикозного расширения вен и гиперспленизма из-за портальной гипертензии и 2) прогрессирующей дисфункции печени, которая может привести к явной печеночной недостаточности и циррозу. У части старших детей с аутосомно-рецессивным поликистозом почек заболевание проявляется именно гепатоспленомегалией, а поражение почек обнаруживается случайно при рентгенографии брюшной полости.

**Диагностика.** Пальпируемое двустороннее объемное образования в боковых отделах живота у грудного ребенка с гипоплазией легких, маловодием и артериальной гипертензией в отсутствие поликистоза почек у родителей позволяет диагностировать болезнь. При УЗИ почки обычно резко увеличены и равномерно повышена их эхогенность со стертой границей между корковым и мозговым веществом (рис. 652.1). Диагноз подтверждают также клинические и лабораторные признаки фиброза печени, патологические изменения желчных протоков в биоптате печени, наличие поликистоза почек у сиблингов или близкое родство родителей. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек следует отличать от увеличения почек при поликистозной



**Рис. 652.1.** УЗ-снимок новорожденного с аутосомно-рецессивным поликистозом почек. Почка увеличена (9 см); диффузное повышение эхогенности и полное отсутствие границы между корковым и мозговым веществом из-за многочисленных мелких кист

дисплазии, гидронефроза, опухоли Вильмса и двустороннем тромбозе почечных вен. В семьях хотя бы с одним больным ребенком возможна пренатальная диагностика с помощью анализа генетического сцепления и использования информативных маркеров.

**Лечение** симптоматическое. Гипоплазия легких и гиповентиляция в неонатальном периоде часто требуют ИВЛ. Необходима нормализация АД и водно-электролитного баланса, устранение клинических проявлений почечной недостаточности. При тяжелой дыхательной недостаточности и в случаях, когда увеличенные почки препятствуют усвоению пищи, может потребоваться нефрэктомия с последующим диализом.

**Прогноз.** Около 30 % больных погибает в неонатальном периоде от осложнений гипоплазии легких. Однако, если дети не погибают в первой год жизни, то современные методы лечения дыхательной и почечной недостаточности у новорожденных увеличивают 10-летнюю выживаемость до 80 % и более. Терминальная стадия ХПН (обычно в первые 10 лет жизни) наблюдается более чем в 50 % случаев. Стандартные методы лечения детей — диализ и трансплантация почки. Последующие заболевания и смертность связаны с осложнениями ХПН и поражением печени.

## Литература

- Dell K. M., Avner E. D.* Autosomal recessive polycystic kidney disease. In GeneClinics: Clinical Genetic Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. <http://www.geneclinics.org>.
- Roy S., Dillon M. J., Trompeter R. S.* et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease: Long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 302.
- Zerres K., Rudnik-Schoneborn S., Deget F.* et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: Clinical presentation, course and influence of gender. *Acta Paediatr* 1996; 85: 437.

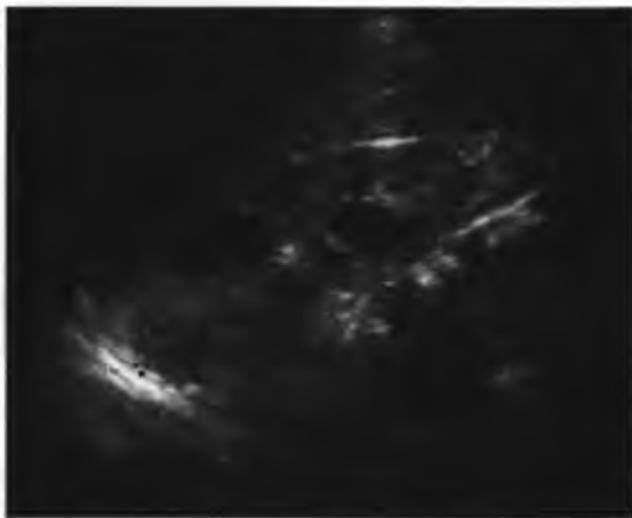
## 652.3. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК

Аутосомно-доминантный поликистоз почек — наиболее распространенное наследственное заболевание почек у человека (частота 1:500–1:1000). Примерно у 85 % больных имеется дефект гена *PKD1*, локализованного на коротком плече хромосомы 16 и кодирующего трансмембранный гликопротеид полицистин. В остальных 10–15 % случаев заболевание сцеплено с геном *PKD2* на длинном плече хромосомы 4, который кодирует полицистин 2 (предполагаемый неселективный катионный канал). Возможно сцепление и с другими, пока еще не идентифицированными генными локусами.

**Патоморфология.** Обе почки увеличены, содержат кисты в корковом и мозговом веществе всех отделов нефрона.

**Клинические проявления.** Симптомы аутосомно-доминантного поликистоза почек обычно появляются после 30 или 40 лет. Однако макро- или микрогематурия, двусторонняя боль в поясничной области, объемные образования в животе, артериальная гипертензия и инфекции мочевых путей могут отмечаться в детском возрасте и даже у новорожденных. При УЗИ почек обычно обнаруживаются многочисленные крупные кисты с обеих сторон (рис. 652.2), хотя на ранних стадиях они могут быть и односторонними.

Аутосомно-доминантный поликистоз почек — это системное заболевание, при котором поражаются многие органы. Кисты могут присутствовать в печени, поджелудочной железе, селезенке и яичниках. Внутрочерепные аневризмы (нередко семейные) являются частой причиной гибели больных в зрелом возрасте, но у детей они редки. Примерно у 12 % больных детей наблюдается про-



**Рис. 652.2.** УЗ-снимок 18-месячного мальчика с аутосомно-доминантным поликистозом почек; увеличенная почка (10 см) с двумя крупными кистами

лапс митрального клапана, отмечаются грыжи и дивертикулез кишечника.

**Диагностика.** Аутосомно-доминантный поликистоз почек диагностируют при двустороннем увеличении почек, содержащих крупные кисты, у больного, имеющего ближайших родственников с аналогичным заболеванием. Последнее условие, однако, необязательно, так как болезнь у членов семьи может быть скрытой или у больного ребенка имеется новая мутация (5–10 % случаев). УЗИ почек может не выявлять патологию почти у 20 % больных до 20 лет, но к 30-летнему возрасту отрицательные результаты УЗИ встречаются уже менее чем в 5 % случаев. В семьях с аутосомно-доминантным поликистозом почек возможна его пренатальная диагностика с помощью УЗИ, которое обнаруживает у плода увеличение почек с кистами или без них. В семьях, где доказана связь заболевания с дефектом генов *PKD1* или *PKD2*, для пренатальной диагностики можно использовать анализ ДНК.

При дифференциальной диагностике учитывают возможность гломерулокистозной болезни почек, туберозного склероза и болезни Гиппеля–Линдау, которая может наследоваться аутосомно-доминантно. У новорожденных проявления аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек различить трудно.

**Лечение и прогноз.** Лечение в основном симптоматическое. Необходимо тщательно контро-

лировать АД, поскольку от него зависит скорость прогрессирования болезни.

Больным, пережившим неонатальный период, можно обеспечить длительную жизнь. При проявлениях болезни в более позднем возрасте прогноз благоприятный; нормальная функция почек в детстве сохраняется более чем у 80 % больных.

## Литература

- Davis I. D., MacRae D. K., Sweeney W. S. et al.* Can progression of autosomal dominant or autosomal recessive polycystic kidney disease be prevented? *Semin Nephrol* 2001; 21: 430.
- Fick G. M., Duley I. T., Johnson A. M. et al.* The spectrum of autosomal dominant polycystic disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1654.
- Fick-Brosnahan G. M., Tran Z. V., Johnson A. M. et al.* Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney Int* 2001; 59: 1979–80.
- MacDermot K. D., Saggat-Malik A. K., Economides D. L. et al.* Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) presenting in utero and prognosis for very early onset disease. *J Med Genet* 1998; 35: 13.
- Murcia N. S., Sweeney W. E., Avner E. D.* New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1999; 55: 1187.
- Perrone R. D.* Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int* 1997; 51: 2022.
- Wilson P. D.* Polycystin: New aspects of structure, function, and regulation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 834.

## 652.4. ТРАВМЫ ПОЧЕК

Тупое или проникающее ранение живота может приводить к повреждению почек с макро- или микрогематурией, болью в поясничной области и ригидностью передней брюшной стенки. Сдавление органов таза с переломом тазовых костей нередко сопровождается травмой уретры, на что указывает выделение большого количества крови из наружного отверстия мочеиспускательного канала.

## Литература

- Dreitlein D. A., Suner S., Basler J.* Genitourinary trauma. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19: 569–90.
- Mirvis S. E.* Trauma. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 1225.

## 652.5. ОПУХОЛИ ПОЧЕК

См. т. 4, гл. 592.

## Глава 653

# Гематурия вследствие поражения нижних мочевых путей

### 653.1. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЦИСТИТ И УРЕТРИТ

Причиной макро- или микрогематурии могут быть бактериальные, грибковые и вирусные инфекции мочевого пузыря (см. гл. 669). Появление гематурии зависит от выраженности воспалительной реакции стенки пузыря.

Уретрит также может проявляться макро- или микрогематурией, обычно в сочетании с болью и пиурией. Из мочи иногда высеивается *Ureaplasma* или *Chlamydia*, но чаще моча остается стерильной. Следует искать в анамнезе указания на травму. Симптомы нередко исчезают самопроизвольно. Детям старше 8 лет проводят 10-дневный курс лечения доксициклином в сочетании с анальгетиком феназопиридином для снятия боли. При неэффективности консервативного лечения может потребоваться цистоскопия, чтобы определить причину заболевания (изъязвление или воспаление).

### 653.2. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ЦИСТИТ

Геморрагическим циститом (см. также т. 3, гл. 308) называют острое или хроническое кровотечение из мочевого пузыря. У больных часто отмечается макрогематурия и дизурия. Тяжелая форма болезни может сопровождаться снижением уровня гемоглобина в крови. Причиной геморрагического цистита могут быть химические раздражители (циклофосфамид, пенициллины, бусульфамид, тиоТЭФ, красители, инсектициды), вирусы (аденовирусы типов 11 и 21, полиомавирус ВК, вирус гриппа А), радиоактивное излучение и амилоидоз. Большое количество жидкости и применение МЕСНА-дисульфида, который инактивирует метаболиты циклофосфамида, защищает мочевой пузырь от раздражающего действия внутривенно вводимого циклофосфамида. Утренний прием этого препарата внутрь с обильным питьем в течение всего дня весь-

ма эффективно снижает риск геморрагического цистита. При более тяжелых формах цистита может потребоваться орошение пузыря физиологическим раствором, сульфатом алюминия, нитратом серебра или аминокaproновой кислотой. При вирусном геморрагическом цистите макрогематурия обычно сохраняется не более 1 нед.

### Литература

DeVries C. R., Freiha F. S. Hemorrhagic cystitis: A review. J Urol 1990; 143: 1-9.

### 653.3. ГЕМАТУРИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Макро- или микрогематурия может возникать после тяжелой физической нагрузки. У женщин это наблюдается редко и иногда сопровождается дизурией. Моча становится красной или черной. В ней могут присутствовать сгустки крови. Посев мочи, внутривенная пиелография, микционная цистоуретрография и цистоскопия в большинстве случаев не выявляют какой-либо патологии. Гематурия в этих случаях обычно исчезает в течение 48 ч после прекращения физической работы. Отсутствие эритроцитарных цилиндров или признаков патологии почек, а также дизурия и сгустки крови в моче указывают на нижние мочевые пути как на источник кровотечения. При дифференциальной диагностике следует учитывать возможность рабдомиолиза, сопровождающегося миоглобинурией или гемоглобинурией.

### Литература

Abarbanel J., Benet A. E., Lask D. et al. Sports hematuria. J Urol 1990; 143: 887.

Bailey R. R., Dann E., Gillies A. H. B. et al. What the urine contains following athletic competition. N Z Med J 1976; 83: 309.

Gambrell R. C., Blount B. W. Exercise-induced hematuria. Am Fam Physician 1996; 53: 905-11.

Siegel A. J., Hennekens C. H., Solomon H. S. et al. Exercise-related hematuria. JAMA 1979; 241: 391.

### 653.4. СИНДРОМ МЮНХГАУЗЕНА

См. гл. 603 и т. 1, п. 22.3.

## Раздел 3 Протеинурия

Бет А. Вогт (Beth A. Vogt), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)

### Глава 654

### Протеинурия у детей.

### Введение

В общей педиатрической практике протеинурия при обычном анализе мочи бывает очень часто. С помощью диагностических полосок белок в моче в то или иное время обнаруживается у 10 % детей в возрасте 8–15 лет. Задача заключается в том, чтобы отличить протеинурию, связанную с заболеванием почек, от преходящей протеинурии у здоровых детей или других форм доброкачественной протеинурии.

Определения с помощью диагностических полосок дают качественное представление о содержании белка, преимущественно альбумина. В отношении других форм протеинурии (например, присутствия в моче низкомолекулярных белков, белка Бенс-Джонса, гамма-глобулинов) этот метод гораздо менее чувствителен. Степень окрашивания полоски лишь полуколичественно отражает концентрацию белка в моче. Результаты таких определений белка оцениваются в баллах: следы (10–20 мг%), 1+ (30 мг%), 2+ (100 мг%), 3+ (300 мг%) и 4+ (1000–2000 мг%).

При разведенной моче (относительная плотность < 1,005) или при экскреции не альбумина, а других белков, результаты могут быть ложноотрицательными. Напротив, при макрогематурии, присутствии в моче антисептических средств (хлоргексидин и бензалкония хлорид), pH мочи > 7 или приеме феназопиридина возможны ложноположительные результаты. Еще более важно, что ложноположительные результаты при определении белка таким способом получают у больных с очень концентрированной мочой. Доверять положительным данным можно, если они не меньше 1+ (30 мг%)

при относительной плотности мочи не больше 1,015. Если она превышает 1,015, то клинически значимым можно считать показание не ниже 2+.

Для количественной оценки постоянной протеинурии необходимо использовать более точный метод. Традиционно для этого собирают мочу за определенное время (12–24 ч).

Верхняя граница экскреции белка у здоровых детей составляет 150 мг/сут. Точнее, нормальная экскреция белка с мочой у детей не должна превышать 4 мг/м<sup>2</sup>/ч; величина 4–40 мг/м<sup>2</sup>/ч считается патологической, а более 40 мг/м<sup>2</sup>/ч — указывает на наличие нефротического синдрома.

Альтернативный способ количественной оценки протеинурии заключается в определении отношения уровня белка к уровню креатинина ( $M_6/M_{кр}$ ) в одной пробе мочи (в мг%); этот способ используют при невозможности собрать мочу за точный промежуток времени. В норме у детей до 2 лет отношение  $M_6/M_{кр}$  должно быть меньше 0,5, а у детей 2 лет и старше — меньше 0,2. Отношение больше 3 свидетельствует о протеинурии, характерной для нефротического синдрома. Установлено, что величина  $M_6/M_{кр}$  тесно коррелирует с экскрецией белка, определяемой за точный промежуток времени.

### ЛИТЕРАТУРА

- Abitol C., Zilleruelo G., Freundlich M. et al. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 243.
- Hogg R., Portman R. J., Milliner D. et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference of Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination. *Pediatrics* 2000; 105: 1242–9.
- Vehaskari V. M., Rapola J. Isolated proteinuria: Analysis of a school-age population. *J Pediatr* 1982; 101: 661.

## Глава 655

### Преходящая протеинурия

У многих детей с положительными результатами определения белка с помощью полосок показатели последующих определений оказываются нормальными. Действительно, из 10 % детей, у которых при однократном исследовании выявляется протеинурия, ее постоянство при дальнейших четырех пробах удается подтвердить только у 1 %. Преходящая протеинурия может быть связана с высокой температурой тела (более 38,3 °С) (см. т. 3, гл. 229), физической нагрузкой (см. т. 1, гл. 85), обезвоживанием, охлаждением, застойной сердечной недостаточностью, судорогами или стрессом. При исследовании полосок протеинурия обычно не превышает 2+. Ее механизм остается неизвестным, и дети с преходящей протеинурией не требуют углубленного обследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Campanacci L., Faccini L., Englaro E. et al.* Exercise-induced proteinuria. *Contrib Nephrol* 1981; 26: 31.
- Jensen H., Henriksen K.* Proteinuria in non-renal infectious disease. *Acta Med Scand* 1974; 196: 75.
- Marks M. I., McLaine P. N., Drummond K. N.* Proteinuria in children with febrile illnesses. *Arch Dis Child* 1970; 45: 250.
- Poortmans J. R.* Postexercise proteinuria in humans. *JAMA* 1985; 253: 236.
- Vehaskari V. M., Rapola J.* Isolated proteinuria: Analysis of a school-age population. *J Pediatr* 1982; 101: 661.

## Глава 656

### Ортостатическая (постуральная) протеинурия

Ортостатическая протеинурия — наиболее частая форма постоянной протеинурии у детей школьного возраста и подростков; она обнаруживается почти у 60 % детей с постоянной протеинурией, обычно при случайных анализах. В положении лежа дети с этим состоянием выводят с мочой нормальное или

слегка повышенное количество белка, но в положении стоя его экскреция возрастает в десятки раз, достигая 1000 мг/сут. Гематурия, артериальная гипертония и другие признаки нарушенной функции почек отсутствуют.

У ребенка с постоянной протеинурией, прежде чем проводить дальнейшие исследования, необходимо исключить ортостатическую протеинурию. Это можно сделать, определяя белок в моче, собранной в горизонтальном и вертикальном положении ребенка с помощью полосок, или вычисляя отношение белок/креатинин. Менее удобный, но более точный метод заключается в сравнении данных анализа мочи, собранной за 24 ч.

Причины ортостатической протеинурии неизвестны, хотя патогенетическую роль могут играть нарушения почечной гемодинамики, частичная обструкция почечных вен и присутствие в крови иммунных комплексов. Катамнестические данные у взрослых свидетельствуют о доброкачественной природе ортостатической протеинурии, но применительно к детям такие наблюдения отсутствуют. Поэтому за такими детьми необходимо длительно наблюдать, проверяя, не появятся ли гематурия, артериальная гипертония, снижение почечной функции или высокая протеинурия (более 1000 мг/сут).

#### ЛИТЕРАТУРА

- Cho B. S., Choi Y. M., Kang M. I. et al.* Diagnosis of nutcracker phenomenon using renal Doppler ultrasound in orthostatic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1620.
- Devarajan P.* Mechanisms of orthostatic proteinuria: Lessons from a transplant donor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 36.
- Springberg P. D., Garrett L. E. Jr., Thompson A. L. et al.* Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: Results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 516.

## Глава 657

### Постоянная протеинурия

Значительная постоянная протеинурия в положении лежа и стоя может быть следствием нарушения функции как почечных клубочков, так и канальцев.

## 657.1. КЛУБОЧКОВАЯ ПРОТЕИНУРИЯ

Протеинурия, обусловленная повышенной проницаемостью стенки клубочковых капилляров, наблюдается при различных поражениях почечных клубочков (бокс 657.1). Экскреция белка с мочой при этом может составлять от менее 1 до более 30 г в сутки. Клубочковая протеинурия бывает *селективной* (потеря с мочой белков плазмы с низкой молекулярной массой, включая альбумин) и *неселективной* (потеря альбумина и более крупных белков, например IgG). Однако селективность экскреции белка, как правило, малоинформативна для клинициста, поскольку одно и то же заболевание почек может сопровождаться как селективной, так и неселективной протеинурией.

### ◆ Бокс 657.1. Причины протеинурии

#### Преходящая протеинурия

- Лихорадка
- Физическая нагрузка
- Обезвоживание
- Охлаждение
- Застойная сердечная недостаточность
- Судороги
- Стресс

#### Орто статическая (постуральная) протеинурия

##### Поражение почечных клубочков

- Острый постинфекционный гломерулонефрит
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз
- Мезангиопролиферативный гломерулонефрит
- Мембранозная нефропатия
- Мезангиокапиллярный гломерулонефрит
- Волчаночный нефрит
- IgA-нефропатия
- Геморрагический васкулит
- Амилоидоз
- Диабетическая нефропатия
- Серповидноклеточная анемия
- Синдром Альпорта

##### Поражение почечных канальцев

- Цистиноз
- Болезнь Вильсона
- Синдром Лоу
- Галактоземия
- Тубулоинтерстициальный нефрит
- Отравление тяжелыми металлами
- Острый канальцевый некроз
- Дисплазия почек
- Поликистоз почек
- Рефлюкс-нефропатия

Клубочковую протеинурию следует подозревать во всех случаях экскреции белка с мочой выше 1 г/сут или протеинурии на фоне артериальной гипертонии, гематурии и нарушения почечной функции. Ее причиной могут быть постинфекционный, мезангиопролиферативный и мезангиокапиллярный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия, волчаночный нефрит, IgA-нефропатия, геморрагический васкулит, амилоидоз, диабетическая нефропатия, серповидноклеточная анемия и синдром Альпорта.

Обследование ребенка с постоянной фиксированной протеинурией начинают с определения уровня креатинина, альбумина и компонента компонента С3 в сыворотке крови и суточной экскреции белка. При бессимптомной низкой протеинурии (150–1000 мг/сут) и нормальном значении всех других показателей биопсию почек можно не проводить, поскольку основной патологический процесс либо преходящий (например, острый постинфекционный гломерулонефрит), либо отсутствуют специфические признаки определенного хронического поражения почек. В таких случаях необходимо продолжать наблюдение за ребенком, периодически осматривая его, определяя АД, креатинин в крови и суточную экскрецию белка с мочой. Показания к биопсии почек: протеинурия более 1000 мг/сут и/или появление гематурии, артериальной гипертонии и снижения почечной функции.

## Литература

- Dodge W. F., West E. F., Smith E. H. et al. Proteinuria and hematuria in school-age children: Epidemiology and early natural history. *J Pediatr* 1976; 88: 327.
- Roy S. Proteinuria. *Pediatr Ann* 1996; 25: 277–82.
- Yoshikawa N., Kitagawa K., Ohta K. et al. Asymptomatic constant isolated proteinuria in children. *J Pediatr* 1991; 119: 375.

## 657.2. КАНАЛЬЦЕВАЯ ПРОТЕИНУРИЯ

Фиксированная низкая протеинурия (обычно менее 1 г/сут) может быть признаком различных нарушений тубулоинтерстициального отдела почек. В норме большое количество белков с молекулярной массой меньше альбумина фильтруется в

клубочках и реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах. Повреждение последних может сопровождаться снижением реабсорбции и потерей этих низкомолекулярных белков с мочой.

Канальцевая протеинурия (см. бокс 657.1) наблюдается при наследственных и приобретенных заболеваниях; ей обычно сопутствуют и другие нарушения функции проксимальных почечных канальцев: глюкозурия, фосфатурия, потеря бикарбоната и аминокислот. Диагностика канальцевой протеинурии редко бывает трудной, поскольку исходное заболевание обнаруживается еще до протеинурии.

Постоянная протеинурия в отсутствие симптомов, как правило, имеет клубочковое, а не канальцевое происхождение. В неясных случаях различить эти две формы протеинурии помогает электрофорез мочи. При канальцевой протеинурии альбумин в моче практически отсутствует, при клубочковой — экскретируется в основном именно альбумин.

## Литература

- Alt J. M., Von der Heyde D., Assel E. et al. Characteristics of protein excretion in glomerular and tubular disease. *Contrib Nephrol* 1981; 24: 115.  
Waller K. V., Ward K. M., Mahan J. D. et al. Current concepts in proteinuria. *Clin Chem* 1989; 35: 755.

## Глава 658

### Нефротический синдром

Нефротический синдром в педиатрической практике встречается в 15 раз чаще, чем у взрослых. Его частота составляет 2–3 случая на 100 000 детей в год, как правило, это чувствительная к кортикостероидам, минимально выраженная форма болезни. Нефротический синдром характеризуется высокой протеинурией ( $> 3,5$  г/сут у взрослых или  $> 40$  мг/м<sup>2</sup>/ч у детей), гипоальбуминемией (уровень альбумина в сыворотке  $< 2,5$  г%), отеками и гиперлиппротеинемией.

**Этиология.** Почти у 90 % больных наблюдается идиопатическая форма нефротического синдрома, связанная с так называемой болезнью минимальных изменений (85 % случаев), пролиферацией мезангиальных клеток (5 %) и фокально-сегментарным

гломерулосклерозом (10 %). У остальных 10 % больных нефротический синдром обусловлен такими заболеваниями почечных клубочков, как мембранозная нефропатия или мезангиокапиллярный гломерулонефрит (табл. 658.1).

**Патофизиология.** В основе нефротического синдрома увеличенная проницаемость стенки клубочковых капилляров, что приводит к массивной протеинемии и гипоальбуминемии. Причина повышения проницаемости капилляров исследована недостаточно. Возможно, что при болезни минимальных изменений нарушается функция Т-лимфоцитов и меняется спектр цитокинов, вследствие чего происходит просачивание отрицательно заряженных гликопротеидов через капиллярную стенку.

При фокально-сегментарном гломерулосклерозе к повышению проницаемости капилляров может приводить фактор плазмы, секретируемый, по всей вероятности, лимфоцитами.

Механизм формирования отеков при нефротическом синдроме также не до конца ясен. В большинстве случаев, по-видимому, потеря белка с мочой приводит к гипоальбуминемии со снижением онкотического давления и трансудации внутрисосудистой жидкости в интерстициальное пространство. Снижение внутрисосудистого объема сопровождается уменьшением перфузионного давления в почках и активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон, что стимулирует канальцевую реабсорбцию натрия. Одновременно снижение внутрисосудистого объема стимулирует секрецию АДГ, который усиливает реабсорбцию воды в собирательных трубочках. Из-за снижения онкотического давления плазмы жидкость перемещается в интерстициальное пространство, усиливая отечность тканей.

Изложенная теория, однако, применима не ко всем больным с нефротическим синдромом, поскольку в ряде случаев наблюдается не снижение, а увеличение внутрисосудистого объема и снижение уровня ренина и альдостерона в плазме. Поэтому в образовании отеков у некоторых больных должны играть роль другие факторы, в том числе задержка натрия и воды в почках.

При нефрозе увеличивается содержание липидов (холестерина, триглицеридов) в сыворотке крови, во-первых, вследствие того, что гипоальбуминемия стимулирует общий синтез белка в печени, включая синтез липопротеидов; во-вторых, в

Таблица 658.1

## Первичные почечные заболевания, проявляющихся идиопатическим нефротическим синдромом

	Болезнь минимальных изменений	Фокально-сегментарный гломерулосклероз	Мембранозная нефропатия	Мезангиокапиллярный гломерулонефрит	
				тип I	тип II
<i>Частота*</i>					
Дети	75 %	10 %	< 5 %	10 %	10 %
Взрослые	15 %	15 %	50 %	10 %	10 %
<i>Клинические проявления</i>					
Возраст (годы)	2–6, иногда у взрослых	2–10, иногда у взрослых	40–50	5–15	5–15
Пол (М/Ж)	2:1	1,3:1	2:1	М=Ж	М=Ж
Нефротический синдром	100 %	90 %	80 %	60 %	60 %
Бессимптомная протеинурия	0	10 %	20 %	40 %	40 %
Гематурия	10–20 %	60–80 %	60 %	80 %	80 %
Артериальная гипертония	10 %	20 %, рано	Редко	35 %	35 %
Прогрессирование до почечной недостаточности	Не прогрессирует	10 лет	50 % в течение 10–20 лет	10–20 лет	5–15 лет
Сопутствующие состояния	Аллергия? Болезнь Ходжкина, обычно нет	Нет	Тромбоз почечных вен, рак, СКВ, гепатит В	Нет	Частичная липодистрофия
<i>Лабораторные данные</i>	Проявления нефротического синдрома ↑ азота мочевины в крови у 15–30 % больных	Проявления нефротического синдрома ↑ азота мочевины в крови у 20–40 % больных	Проявления нефротического синдрома	Снижение уровня компонентов комплемента C1, C4, C3–C9	Нормальный уровень C1, C4; снижение уровня C3–C9
<i>Иммуногенетика</i>	HLA-B8, B12 (3,5)**	Не установлена	HLA-DRw3 (12–32)**	Не установлена	C3-нефритический фактор Не установлена
<i>Патоморфология почек</i>					
Световая микроскопия	Норма	Фокальные склеротические изменения	Утолщение базальной мембраны клубочков, выросты	Утолщение базальной мембраны клубочков, пролиферация	Дольчатость
Иммунофлуоресценция	Отрицательна	IgM, C3 в очагах повреждения	Тонкие гранулярные отложения IgG, C3	Гранулярные отложения IgG, C3	Только C3
Электронная микроскопия	Слияние ножек подоцитов	Слияние ножек подоцитов	Субэпителиальные отложения	Мезангиальные и субэндотелиальные отложения	Плотные отложения
<i>Реакция на кортикостероиды</i>	90 %	15–20 %	Могут замедлять прогрессирование	Не установлена	Не установлена

\* Примерная частота, как и при идиопатическом нефротическом синдроме. Около 10 % случаев нефротического синдрома у взрослых обусловлено различными заболеваниями, обычно проявляющимися острым гломерулонефритом.

\*\* Относительный риск.

Couser W. G. Glomerular disorders. In: Cecil Textbook of Medicine, 19th ed. / J. B. Wingarden, L. H. Smith, J. C. Bennet (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1992. — P. 560; с изменениями.

результате снижения активности липопротеидлипазы в плазме (из-за усиленной потери фермента с мочой) замедляется распад липидов.

## Литература

- Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13: 159.
- Van de Walle J. G. J., Donckerwolcke R. A. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 283.

## 658.1. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

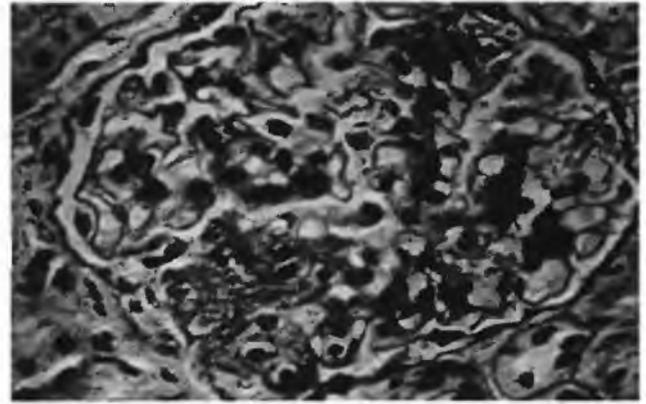
Примерно у 90 % детей с нефротическим синдромом он представляет собой идиопатическое заболевание. Различают три гистологические формы идиопатического нефротического синдрома: болезнь минимальных изменений, пролиферацию мезангия и фокально-сегментарный гломерулосклероз. Некоторые считают, что эти формы являются независимыми заболеваниями со сходными клиническими проявлениями, тогда как другие рассматривают их как варианты одной и той же болезни.

**Патоморфология.** При болезни минимальных изменений (85 % всех случаев) почечные клубочки либо нормальны, либо количество мезангиальных клеток и матрикса в них увеличено минимально. При иммунофлюоресцентном исследовании, как правило, получают отрицательные результаты, а электронная микроскопия выявляет лишь сглаживание ножек подоцитов. Кортикостероидная терапия эффективна более чем у 95 % детей с болезнью минимальных изменений.

**Пролиферация мезангия** (5 % всех случаев) характеризуется диффузным разрастанием мезангиальных клеток и матрикса, обнаруживаемым с помощью световой микроскопии. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются небольшие отложения IgM и/или IgA в мезангии (окраска от следовой до 1+). Под электронным микроскопом видно увеличение числа мезангиальных клеток и разрастание матрикса, а также слияние ножек эпителиальных клеток. Кортикостероидная терапия эффективна примерно у 50 % больных с гистологическими изменениями этого типа.

При **фокально-сегментарном гломерулосклерозе** (10 % всех случаев) световая микроскопия обна-

руживает не только пролиферацию мезангия, но и сегментарное рубцевание ткани (рис. 658.1). Очаги сегментарного склероза окрашиваются на IgM и С3. При электронной микроскопии выявляется сегментарный склероз клубочков с облитерацией капилляров. Сходные изменения наблюдаются при ВИЧ-инфекции, пузырно-мочеточниковом рефлюксе и у наркоманов, внутривенно вводящих себе героин. Примерно 20 % больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом поддаются лечению преднизолом, он нередко прогрессирует, приводя к поражению всех клубочков; в большинстве случаев развивается терминальная стадия почечной недостаточности.



**Рис. 658.1.** Почечный клубочек при стероидрезистентном нефротическом синдроме. Увеличенное количество мезангиальных клеток, участок склероза в нижнем отделе.  $\times 250$

**Клинические проявления.** Идиопатический нефротический синдром отмечается у мальчиков чаще, чем у девочек (2:1), наиболее часто — в возрасте 2–6 лет. Случаи заболевания наблюдаются у детей любого возраста, даже у 6-месячных. Начальному эпизоду и последующим рецидивам может предшествовать легкое инфекционное заболевание, а иногда — укусы насекомых или аллергическая реакция (например, на сок растений рода сумах). Обычно у детей возникают отеки, вначале вокруг глаз и на ногах. Перiorбитальный отек, уменьшающийся в течение дня, можно принять за аллергию. Со временем отеки распространяются на другие части тела, появляется асцит, плевральный выпот и отек наружных половых органов. Обычно отмечаются анорексия, раздражительность, боль в животе и понос. В редких случаях повышается АД,

возникает макрогематурия. Нефротический синдром с выраженными отеками следует отличать от энтеропатии с потерей белка, печеночной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, острого и хронического гломерулонефрита и белковой недостаточности.

**Диагностика.** Протеинурия оценивается в 3+ или 4+ балла. У 20 % больных обнаруживается микрогематурия. У взрослых экскреция белка с мочой превышает 3,5 г/сут, а у детей — 40 мг/м<sup>2</sup>/ч. Отношение белок/креатинин в капле мочи — более 2. Уровень креатинина в сыворотке обычно нормальный, но при снижении перфузии почек (из-за уменьшения внутрисосудистого объема) может и возрастать. Концентрация альбумина в сыворотке крови, как правило, не достигает 2,5 г%; содержание холестерина и триглицеридов повышено. Уровень компонентов комплемента С3 и С4 не меняется. Установление диагноза у большинства детей не требует биопсии почек (см. «Лечение»).

**Лечение.** Детей с первым приступом нефротического синдрома и мало выраженными отеками можно лечить амбулаторно. Посещение школы и занятия физкультурой не запрещаются. Патопизиологию и лечение нефротического синдрома следует подробно обсуждать с родителями больного. В период обострения ограничивают потребление соли. Многие врачи рекомендуют прием диуретиков внутрь, хотя их безопасность и эффективность не доказана. Риск тромбозомболических осложнений обязывает очень внимательно относиться к назначению диуретиков и консультировать ребенка у педиатра-нефролога.

Больные с тяжелыми отеками, включая плевральный выпот, асцит и выраженный отек наружных половых органов, нуждаются в госпитализации. Помимо ограничения соли, в случае гипонатриемии ограничивают и потребление жидкости. Попытки уменьшить отеки верхней части тела с помощью высокого изголовья могут привести к нарастанию отека мошонки. Для увеличения диуреза внутривенно вводят хлоротиазид (по 10 мг/кг каждые 12 ч) или метолазон (по 0,1 мг/кг 2 раза в сутки) и через 30 мин — фуросемид (по 1–2 мг/кг каждые 12 ч).

При использовании этой активной комбинации средств часто приходится внутривенно вводить 25% раствор человеческого альбумина (по 0,5 г/кг каждые 12 ч). Такая терапия требует пристального наблюдения за объемом жидкости, электролит-

ным балансом и функцией почек. Парентеральное введение альбумина может привести к перегрузке объемом с повышением АД и развитием сердечной недостаточности.

Нефротический синдром у детей в возрасте 1–8 лет чаще протекает в форме кортикостероидчувствительной болезни минимальных изменений. Поэтому кортикостероидную терапию можно начинать без биопсии почек. В случаях гематурии, артериальной гипертонии, почечной недостаточности и гипокомплементемии (обычно у детей до 1 года или старше 8 лет) лечению должна предшествовать биопсия почек.

Детям с предполагаемой болезнью минимальных изменений в случае отрицательных туберкулиновых проб вводят преднизон 2–3 раза в день (максимальная суточная доза — 80 мг) на протяжении не менее 4 нед. Согласно некоторым данным, начальный 6-недельный курс кортикостероидной терапии уменьшает вероятность рецидивов, хотя при этом значительно возрастает частота ее побочных эффектов. Терапия эффективна у 80–90 % больных детей (эффективность означает практическое отсутствие протеинурии в течение 3 последовательных дней); ремиссия наступает в среднем через 10 сут, в большинстве случаев — в первые 4 нед.

По окончании начального 4–6-недельного курса дозы преднизона уменьшают до 40 мг/м<sup>2</sup>/сут, вводя их через день однократно по утрам. Дозы продолжают постепенно снижать, и через 2–3 мес препарат полностью отменяют. В случае сохранения протеинурии (2+ или выше) после 8-недельной терапии заболевание считается резистентным к кортикостероидам, что требует биопсии почек.

У многих детей с нефротическим синдромом наблюдается по меньшей мере один рецидив (протеинурия 3–4+ и отеки). В прошлом частота рецидивов достигала 60–80 %, но удлинение начального курса кортикостероидной терапии позволяет снизить ее до 30–40 %.

При рецидивах используют преднизон дробно в тех же суточных дозах, пока не наступит ремиссия (следы или отсутствие белка в моче на протяжении 3 последовательных дней). Затем переходят на режим терапии «через день» и в течение 1–2 мес дозы кортикостероида постепенно снижают.

У некоторых больных рецидив возникает на фоне режима лечения через день или в первый месяц после отмены преднизона, их относят к группе

**кортикостероидзависимых.** Болезнь, поддающуюся лечению преднизолом, но рецидивирующую не менее 4 раз в год, называют *часто рецидивирующей*. Детей, не реагирующих на лечение преднизолом в течение 8 нед. причисляют к группе *кортикостероидрезистентных*.

Этим больным, особенно при появлении токсических эффектов кортикостероидов (кушингоидный облик, артериальная гипертония, катаракта и/или задержка роста), требуются другие методы лечения. При частых рецидивах и кортикостероидзависимом нефротическом синдроме циклофосфамид увеличивает продолжительность ремиссий. Возможные его осложнения (нейтропения, диссеминация вируса ветряной оспы, геморрагический цистит, облысение и в будущем — бесплодие и повышенный риск злокачественных опухолей) необходимо подробно обсуждать с членами семьи больного. Циклофосфамид вводят 1 раз в день в дозе 2–3 мг/кг/сут на протяжении 8–12 нед. Курсы циклофосфамида часто сочетают с введением преднизона по схеме «через день». Ежедневно следует определять общее число лейкоцитов в крови и при его снижении менее 5000 в 1 мкл введение циклофосфамида необходимо прекратить.

При осложненном нефротическом синдроме у детей можно использовать также пульс-терапию метилпреднизолоном в высоких дозах. Обычно первые 6 раз препарат вводят одномоментно через день в дозе 30 мг/кг (максимально 1000 мг); затем на протяжении 18 мес. дозы постепенно снижают. В отдельных случаях к этой схеме можно добавить циклофосфамид.

Ремиссию нефротического синдрома у детей можно поддерживать также длительным введением циклоsporина (3–6 мг/кг/сут), что позволяет обойтись без кортикостероидов. При этом следует быть готовым к побочным эффектам (артериальная гипертония, нефротоксичность, гирсутизм и гипертрофия десен). К сожалению, у большинства детей, поддающихся лечению циклоsporином, после отмены препарата нефротический синдром рецидивирует.

У кортикостероидрезистентных больных в качестве дополнительных средств, снижающих протеинурию, можно использовать ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензина II.

**Осложнения.** Главное осложнение нефротического синдрома — инфекционные заболевания. При рецидивах синдрома у детей из-за потери с

мочой иммуноглобулинов и пропердинового фактора В, нарушения клеточного иммунитета, иммуносупрессивной терапии, нарушений питания и наличия среды для бактерий в виде отеков и асцита возрастает восприимчивость к бактериальным инфекциям. Чаще всего развивается бактериальный перитонит, возможны также сепсис, пневмония, абсцесс и инфекция мочевых путей. Возбудителем перитонита наиболее часто является *Streptococcus pneumoniae*, хотя высевается также грамотрицательная флора (например, *Escherichia coli*). Поскольку на фоне кортикостероидной терапии лихорадка и другие признаки инфекции могут отсутствовать, важнейшее значение приобретают высокая настороженность врача, своевременные исследования (включая посев крови и перитонеальной жидкости) и раннее начало антибиотикотерапии. Профилактическая роль антибиотиков при рецидивах нефротического синдрома остается спорной.

Всем больным детям (если они ранее не были иммунизированы) необходимо вводить поливалентную пневмококковую вакцину, лучше во время ремиссии и в день, свободный от введения преднизона. В отсутствие антител к вирусу ветряной оспы соответствующую вакцину также следует вводить во время ремиссии или на фоне введения низких доз кортикостероидов через день. Неиммунизированные дети, заболевшие ветряной оспой в период ремиссии нефротического синдрома, должны получать иммуноглобулин против вируса varicella-zoster в первые 72 ч после начала заболевания. Вакцинацию против гриппа проводят ежегодно.

При нефротическом синдроме возрастает риск тромбоэмболии. Частота этого осложнения у детей составляет 2–5 %, что гораздо ниже, чем у взрослых больных. Возможен как артериальный, так и венозный тромбоз, включая тромбоз почечных вен, эмболию легочной артерии, тромбоз сагиттального синуса, а также тромбирование постоянных артериальных или венозных катетеров. Риск тромбоза объясняется повышением в крови уровня фибриногена, тромбоцитозом, сгущением крови и постельным режимом, равно как и потерей с мочой таких фибринолитических факторов, как антитромбин III и протеины С и S. Профилактически вводить детям антикоагулянты в отсутствие тромбоэмболических осложнений в анамнезе не рекомендуется. Нельзя чересчур форсировать диурез; следует ограничить и использование постоянных катетеров, так как все это способствует тромбообразованию.

**Прогноз.** У большинства детей с кортикостероидчувствительным нефротическим синдромом наблюдаются рецидивы, но с возрастом их частота снижается.

Предсказать течение болезни в каждом отдельном случае невозможно. Однако у детей, быстро реагирующих на кортикостероидную терапию, а также у тех, у кого в первые 6 мес. после постановки диагноза рецидив отсутствует, заболевание обычно протекает с менее частым рецидивом. Родители больного должны знать, что кортикостероидчувствительный нефротический синдром не приводит к ХПН, что он не наследуется и что фертильность (если только ребенок длительно не получал циклофосфамид) не пострадает. Врачу следует всячески подчеркивать, что в периоды ремиссии к ребенку нужно относиться как к совершенно здоровому, не ограничивать диету и активность и не определять постоянно белок в моче.

У детей со кортикостероидрезистентным нефротическим синдромом чаще всего имеет место фокально-сегментарный гломерулосклероз, прогноз которого гораздо хуже (см. гл. 667): поражение почек прогрессирует, приводя в конце концов к терминальной стадии ХПН, требующей диализа или трансплантации почки. При фокально-сегментарном нефросклерозе у 30–50 % реципиентов почки наблюдается рецидив нефротического синдрома. Снижению протенурии способствуют плазмаферез, иммуносорбция плазмы на колонках с белком А (компонентом клеточной стенки стафилококков), высокие дозы циклоsporина или такролимуса и ингибиторы АПФ.

## Литература

- Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: Comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1102.
- Cattran D. C., Appel G. B., Hebert L. A. et al. For the North America Nephrotic Syndrome Study Group: A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 2220.
- Constantinescu A. R., Shah H. B., Foote E. F. et al. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000; 105: 492–5.
- Durkan A. M., Hodson E. M., Willis N. S. et al. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919–27.

- Eddy A. A., Schnaper H. W. The nephrotic syndrome: From the simple to the complex. *Semin Nephrol* 1998; 18: 304.
- Hogg R., Portman R. J., Milliner D. et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference of Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination. *Pediatrics* 2000; 105: 1242–9.
- Kaysen G. Nonrenal complications of the nephrotic syndrome. *Annu Rev Med* 1994; 45: 201.
- Orth S., Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202.
- Savin V. I., Sharma R., Sharma M. et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 14: 878.
- Tarshish P., Tobin I. N., Bernstein J. et al. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 769–76.
- Tune B. M., Mendoza S. A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome: Regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 824.

## 658.2. ВТОРИЧНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Нефротический синдром может быть также вторичным проявлением многих поражений почечных клубочков: мембранозная нефропатия, мезангиокапиллярный, постинфекционный и волчаночный гломерулонефрит, геморрагический васкулит. Вторичный нефротический синдром следует подозревать у больных старше 8 лет при наличии артериальной гипертензии, гематурии, нарушения функции почек, внепочечных симптомов (сыпь, артралгия и др.) или низкого уровня комплемента в крови.

В некоторых регионах мира ведущими причинами нефротического синдрома являются малярия и шистосомоз. Вызывают нефротический синдром вирусы гепатита В и С, филярии, возбудитель проказы и ВИЧ.

Нефротический синдром сопутствует злокачественным опухолям, особенно у взрослых. У больных с солидными опухолями (например раком легкого, желудка или кишечника) почечная патология часто напоминает мембранозную нефропатию. По-видимому, в этих случаях в почках откладываются комплексы опухолевых антигенов со специфиче-

скими антителами. При лимфомах, особенно лимфоме Ходжкина, поражение почек чаще всего напоминает болезнь минимальных изменений. Предполагается, что продуцируемый лимфомой лимфокин увеличивает проницаемость стенки клубочковых капилляров. Нефротический синдром возможен и до обнаружения опухоли, но исчезает при ее регрессе и возобновляется при рецидиве.

К развитию нефротического синдрома приводит также многочисленные лекарственные средства и химические вещества. Гистологическая картина почек в этих случаях может напоминать мембранозную нефропатию (пенициллин, каптоприл, препараты золота, НПВС, соединения ртути), болезнь минимальных изменений (пробенцид, этосуксимид, метимазол, литий) или мезангиокапиллярный гломерулонефрит (прокаиамид, хлорпропамид, фенитоин, триметадион, параметадион).

## Литература

- Barsoum R. S. Schistosomal glomerulopathies. *Kidney Int* 1993; 44: 1–12.
- Klotman F. E. HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 1161–76.
- Radford M. G. Jr., Holley K. E., Grande J. P. et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996; 276: 466.
- Ronco P. M. Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity. *Kidney Int* 1999; 56: 355–77.
- Šitprija V. Nephropathy in falciparum malaria. *Kidney Int* 1998; 34: 867.

## 658.3. ВРОЖДЕННЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

При развитии нефротического синдрома у детей первых 3 мес. жизни он считается врожденным. Чаще всего наблюдается врожденный нефротический синдром финского типа — аутосомно-рецессивное заболевание, наиболее распространенное среди потомков выходцев из Скандинавии (частота 1:8000). В его основе лежит мутация расположенного на хромосоме 19 гена *NPHS1*, который кодирует белок нефрин (важнейший компонент фильтрационных щелей между ножками подоцитов). Считается, что нефрин определяет нормальную функцию фильтрационного барьера в почечных клубочках. Гистологически синдром характеризуется в основном расширением проксимальных

канальцев, пролиферацией клеток мезангия и склерозом клубочков.

У грудных детей обнаруживаются массивная протеинурия (которую можно определить и внутриутробно по повышению уровня  $\alpha$ -фетопротеина) и отеки. Плацента увеличена. Больные часто рождаются недоношенными с респираторным дистрессом и расхождением швов черепа. Отеки сохраняются, часто возникают инфекционные заболевания, и к 5-летнему возрасту больные обычно погибают от почечной недостаточности. Кортикостероиды и иммуносупрессивные средства неэффективны.

Уменьшить протеинурию и улучшить состояние больных можно с помощью ингибиторов АПФ, индометацина и односторонней нефрэктомии. Однако в этих случаях чаще выполняют двустороннюю нефрэктомию с последующим постоянным диализом и активными диетическими мерами. В конце концов требуется трансплантация почки. В семьях, где имелись или имеются больные с врожденным нефротическим синдромом финского типа, для пренатальной диагностики определяют уровень  $\alpha$ -фетопротеина в амниотической жидкости. Диагноз можно подтвердить данными анализа ДНК.

Другие причины врожденного нефротического синдрома включают врожденные инфекции, такие как сифилис, токсоплазмоз, краснуха и ЦМВ-инфекция, а также ВИЧ и вирус гепатита В. Поражение почек в этих случаях выражено слабее, чем при врожденном нефротическом синдроме финского типа, и излечение основного заболевания смягчает или устраняет почечную патологию.

У небольшого числа больных с врожденным нефротическим синдромом наблюдается *диффузный мезангиальный склероз* с прогрессирующим склерозом мезангия клубочков и быстрым ухудшением функции почек. Терминальная стадия почечной недостаточности развивается за несколько месяцев или лет. Диффузный мезангиальный склероз может быть как отдельным заболеванием, так и проявлением *синдрома Дени–Дрэша* (сочетание нефробластомы с мужским псевдогермафродитизмом). В основе этого синдрома лежит мутация гена опухоли Вильмса (*WT1*) на хромосоме 11.

## Литература

- Habib R. Nephrotic syndrome in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 347.

Holmberg C., Antikainen M., Ronnholm K. et al. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 87.

Lenkkeri U., Mannikko M., McCready R. et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS I) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 51–61.

Mannikko M., Kestila M., Lenkkeri U. et al. Improved prenatal diagnosis of the congenital nephrotic syndrome of the Finnish type based on DNA analysis. *Kidney Int* 1997; 51: 868.

McTaggart S.J., Algar E., Chow C. W. et al. Clinical spectrum of Denys-Drash and Frasier syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 335.

## Раздел 4

# Поражение почечных канальцев

## Глава 659

### Функция канальцев

Кэтрин Мак-Рэе Делл (*Katherine MacRae Dell*), Эллис Д. Авнер (*Ellis D. Avner*)

В почечных клубочках происходит свободная фильтрация воды и электролитов. Поэтому концентрация электролитов в ультрафильтрате, попадающем в начало проксимальных канальцев, сходна с таковой в плазме крови. Окончательное содержание воды и электролитов в моче определяется строго регулируемым процессом канальцевой реабсорбции и/или канальцевой секреции. В целом «грубая» регуляция перемещения растворенных веществ в мочу осуществляется в проксимальных отделах нефрона, а более «тонкая» — в дистальных. Современные успехи молекулярной биологии помогают понять роль отдельных сегментов нефрона в регуляции транспорта ионов и воды и механизм развития заболеваний при нарушении этих процессов. В данной главе приведен обзор данных о нормальной функции почечных канальцев и последствиях ее нарушения (см. также т. 2, гл. 110).

**Натрий.** Натрию отводится важнейшая роль в поддержании объема внеклеточной жидкости. В норме и при различных патологических состояниях почки способны значительно менять количество выводимого с мочой натрия. Транспорт натрия происходит главным образом в четырех сегментах нефрона. Примерно 60 % этого катиона реабсорби-

руется в проксимальных канальцах вместе с глюкозой и аминокислотами, 25 % — в восходящем отделе петли Генле (где действует буметанидчувствительный натрий/калий/2 хлоридный транспортер) и 15 % — в дистальных почечных канальцах (где функционирует тиазидчувствительный котранспортер натрия и хлорида) и собирательных трубочках (эпителиальный натриевый канал). В норме экскреция натрия с мочой примерно равна потреблению этого элемента (80–250 ммоль/сут для взрослого человека) за вычетом 1–2 ммоль/кг/сут, расходуемых в процессе обмена веществ. Однако в условиях снижения общего объема жидкости (обезвоживание, кровопотеря) или уменьшения эффективного объема циркулирующей крови (септический шок, гипоальбуминемия, застойная сердечная недостаточность) экскреция натрия резко падает почти до 1 ммоль/л. Изменения объема воспринимаются барорецепторами аорты, приносящих артериол почек и каротидного синуса, а также macula densa в дистальных канальцах, ощущающей изменения поступающего в них хлорида. К главным гормональным механизмам, поддерживающим баланс натрия, относятся система ренин-ангиотензин-альдостерон, предсердный натрийуретический гормон и норадреналин. Ангиотензин II и альдостерон усиливают реабсорбцию натрия соответственно в проксимальных и дистальных канальцах. Норадреналин, секретируемый в ответ на снижение объема, влияет на механизмы канальцевого транспорта не прямо, а за счет снижения почечного кровотока, что уменьшает поступление натрия в клубочки и соответственно его фильтрацию. Одновременно норадреналин стимулирует секрецию ре-

нина. При более выраженном уменьшении объема секретируется и АДГ (см. гл. 661). Предсердный натрийуретический гормон и угнетение секреции ренина увеличивают экскрецию натрия.

**Калий.** Уровень внеклеточного калия регулируется очень строго, поскольку даже небольшие изменения его концентрации в плазме резко сказываются на функции сердца, нервной системы и нервно-мышечных синапсов. Важно подчеркнуть, что весь фильтруемый калий реабсорбируется в проксимальных канальцах, поэтому экскреция калия с мочой зависит исключительно от его канальцевой секреции калиевыми каналами, локализованными в главных клетках собирательных трубочек. Усиливают секрецию калия альдостерон, увеличенное поступление натрия в дистальные отделы нефрона и повышение объемной скорости мочеиспускания.

**Кальций.** Значительная часть (65 %) профильтрованного кальция реабсорбируется в проксимальных канальцах. Дальнейшая его реабсорбция происходит в восходящем отделе петли Генле за счет пассивного перемещения через межклеточные контакты в ходе процесса, активируемого реабсорбцией хлорида натрия и секрецией калия в просвет канальцев. Поглощение кальция клетками этого отдела нефрона регулируется внеклеточными кальциевыми рецепторами. Паратгормон (ПТГ), секретируемый в ответ на гипокальциемию, тиазидные диуретики и уменьшение объема усиливают реабсорбцию кальция, тогда как повышенное потребление натрия (с пищей или при внутривенной инфузии содержащих натрий растворов) и петлевые диуретики (например, фуросемид) стимулируют экскрецию кальция.

**Фосфат.** Основная часть фильтруемого фосфата реабсорбируется в проксимальных канальцах. Эндогенный или экзогенный кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D) и торможение секреции ПТГ усиливают реабсорбцию этого иона.

**Магний.** Около 25 % фильтруемого магния реабсорбируется в проксимальных канальцах. Изменения экскреции магния с мочой определяются главным образом функцией восходящего отдела петли Генле и в некоторой степени — дистальных извитых канальцев, хотя известны специфические транспортеры магния, но точный механизм их регуляции неясен.

**Механизмы закисления и концентрирования мочи.** Эти механизмы рассматриваются в разделах,

посвященных почечному канальцевому ацидозу и нефрогенному несахарному диабету (см. гл. 660 и 661).

**Созревание канальцевых функций.** Механизмы канальцевого транспорта у новорожденных (особенно недоношенных) и грудных детей в целом функционируют слабее, чем у взрослых. Хотя нефрогенез (образование новых нефронов) завершается примерно к 36-й неделе внутриутробного развития, созревание канальцев продолжается в течение всего грудного периода. Незрелость почечных канальцев, меньшая скорость клубочковой фильтрации, меньший градиент концентраций и меньшая чувствительность к АДГ, характерные для младенцев, определяют частое нарушение у них регуляции водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия, особенно при острых заболеваниях.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jones D. P., Chesney R. W. Tubular function: In: Pediatric Nephrology, 4th ed. / T. M. Barratt, E. D. Avner, W. E. Harmon (eds.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. — P. 59–82.
- Rose B. D., Remke H. G. Renal Pathophysiology — The Essentials. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. — P. 1–15.
- Scheinman S. J., Guay-Woodford L. M., Thakker R. V. et al. Genetic disorders of renal electrolyte transport. N Engl J Med 1999; 340: 1177–87.
- Schrier R. W. (ed.) Renal and Electrolyte Disorders, 4th ed. — Boston: Little, Brown & Company, 1992.
- Van't Hoff W. G. Molecular developments in renal tubulopathies. Arch Dis Child 2000; 83: 189–91.

## Глава 660

### Почечный канальцевый ацидоз

Почечный канальцевый ацидоз — это метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом. В его основе лежит нарушение либо реабсорбции бикарбоната, либо экскреции кислот (водородных ионов). Существуют как врожденные, так и приобретенные первичные и вторичные формы этой патологии. Различают три основные формы почечного канальцевого ацидоза: проксимальноканальцевый (II тип), дистальноканальцевый (I тип) и гиперка-

лиемический (IV тип). Некоторые авторы выделяют и III (смешанный) тип почечного канальцевого ацидоза, при котором имеются элементы ацидоза как I, так и II типа. Он наблюдается главным образом у больных с наследственной недостаточностью карбоангидразы.

**Нормальное закисление мочи.** Закисление мочи определяется двумя процессами: реабсорбцией бикарбоната и экскрецией ионов водорода. Реабсорбция бикарбоната, приводя к уменьшению его содержания в клубочковом фильтрате, сама по себе не означает усиления секреции кислоты. Примерно 85 % фильтруемого бикарбоната реабсорбируется в проксимальных канальцах. У грудных детей этот процесс менее эффективен, поэтому почки могут выводить бикарбонат даже при его концентрации в сыворотке менее 22 ммоль/л. В канальцах не существует специального транспортера бикарбоната, его реабсорбция осуществляется непрямым способом. Проксимальные канальцы секретируют ионы водорода в обмен на ионы натрия. Водородный ион связывается в просвете канальца с бикарбонатом, который под действием карбоангидразы превращается в двуокись углерода и воду. Затем  $\text{CO}_2$  диффундирует в клетки проксимальных канальцев, где в результате ряда химических реакций вновь образуются молекулы бикарбоната (поступающие в околоканальцевые капилляры) и водородные ионы, которые участвуют в дальнейшей нейтрализации бикарбоната в просвете канальца. Оставшиеся 15 % бикарбоната реабсорбируются в дистальных отделах нефрона. В процессе обмена веществ в организме образуется около 1 ммоль/кг/сут кислоты, которая выводится путем секреции водородных ионов (за счет действия  $\text{H}^+$ -АТФазы вставочных клеток собирательных трубочек), а также ионов аммония и титруемых кислот (образующихся при взаимодействии ионов  $\text{H}^+$  с органическими анионами, например фосфатом).

## 660.1. ПРОКСИМАЛЬНО-КАНАЛЬЦЕВЫЙ АЦИДОЗ (II ТИП)

Кэтрин Мак-Рэе Делл (Katherine MacRae Dell), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)

**Патогенез.** Проксимальноканальцевый ацидоз развивается при нарушении реабсорбции бикарбоната в проксимальных канальцах. Встречаются, хотя и

редко, его изолированные врожденные или приобретенные формы. Описана изолированная аутосомно-доминантная форма и аутосомно-рецессивная с нарушением зрения. Гораздо чаще проксимальноканальцевый ацидоз отражает общую дисфункцию проксимальных канальцев, как при синдроме Фанкони, который помимо ацидоза характеризуется низкомолекулярной протеинурией, глюкозурией, фосфатурией и аминацидурией. Встречаются как аутосомно-доминантные, так и аутосомно-рецессивные формы первичного синдрома Фанкони. Кроме того, синдром Фанкони может быть и вторичным при некоторых врожденных нарушениях почечных канальцев или приобретенных заболеваниях. Причины проксимальноканальцевого ацидоза и синдрома Фанкони перечислены в боксе 660.1. Многие из них являются наследственными. Ниже рассматриваются два таких состояния — *цистиноз* и *синдром Лоу*. Другие наследственные формы синдрома Фанкони — *галактоземия* (см. т. 2, п. 135.2), *наследственная непереносимость фруктозы* (см. т. 2, п. 135.3), *тирозинемия* (см. т. 2, п. 133.2) и *болезнь Вильсона* (см. т. 4, п. 439.2) — обсуждаются в специальных разделах. *Болезнь Дента*, или X-сцепленная мочекаменная болезнь, рассматривается в п. 662.3. У детей синдром Фанкони часто развивается при лечении нефробластомы и других солидных опухолей ифосфамидом.

**Цистиноз** — системное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма цистина. Кристаллы цистина накапливаются в большинстве органов (особенно в почках, печени, глазах и головном мозге). Частота цистиноза составляет 1:100 000–1:200 000, но в некоторых популяциях (например, среди канадцев французского происхождения) она значительно выше. Описано по меньшей мере три клинические формы заболевания. Самая тяжелая из них (*младенческая* или *нефротическая*) проявляется у детей первых 2 лет жизни тяжелой дисфункцией почечных канальцев и задержкой роста. В отсутствие лечения терминальная стадия почечной недостаточности развивается уже к 10 годам. Менее тяжелая форма проявляется в подростковом возрасте более медленным прогрессированием почечной недостаточности. При доброкачественной «взрослой» форме почки остаются интактными. В основе цистиноза лежат мутации гена *CTNS*, который кодирует недавно открытый белок цистинозин. Функция цистинозина пока точно не выяснена, но считают, что он представляет собой

## ◆ Бокс 660.1. Классификация почечного канальцевого ацидоза

**Проксимальноканальцевый (II тип)**

- Изолированный
  - Спорадический
  - Наследственный
- Синдром Фанкони
  - Первичный
    - Спорадический
    - Наследственный
      - цистиноз
      - синдром Лоу
      - галактоземия
      - тирозинемия
      - фруктоземия
      - синдром Фанкони-Биккеля
      - болезнь Вильсона
      - митохондриальные болезни
      - болезнь Дента (X-сцепленная мочекаменная болезнь)

**Вторичный**

- Тяжелые металлы
- Просроченный тетрациклин
- Гентамицин
- Ифосфамид
- Циклоспорин/такролимус

**Дистальноканальцевый (I тип)**

- Первичный
  - Спорадический
  - Наследственный
- Вторичный
  - Интерстициальный нефрит
  - Обструкция мочевых путей
  - Пузырно-мочеточниковый рефлюкс

**Пиелонефрит**

- Отторжение трансплантата
- Серповидноклеточная анемия
- Синдром Элерса-Данло
- Волчаночный нефрит
- Нефрокальциноз
- Губчатая почка
- Цирроз печени
- Токсины/лекарственные средства
  - Амфотерицин В
  - Литий
  - Толуол
  - Цисплатин

**Гиперкалиемический (IV тип)****Первичный**

- Спорадический
- Наследственный

**Вторичный**

- Гипоальдостеронизм
  - Первичная надпочечниковая недостаточность
  - Врожденная гиперплазия коры надпочечников
  - Длительная гепаринизация
- Псевдогипоальдостеронизм (I и II типа)
- Обструкция мочевых путей
- Пиелонефрит
- Интерстициальный нефрит
- Сахарный диабет
- Серповидноклеточная анемия
- Триметоприм/сульфаметоксазол
- Ингибиторы АПФ
- Циклоспорин

лизосомный транспортер цистина, активируемый ионами водорода. У больных с тяжелым нефропатическим цистинозом функция цистинозина утрачена полностью, при менее тяжелых формах активность этого белка частично сохранена.

*Клинические проявления* нефропатического цистиноза отражают тяжелое нарушение функции почечных канальцев и включают другие признаки синдрома Фанкони: полиурию, полидипсию, задержку роста и рахит. Нередко наблюдается лихорадка, связанная с обезвоживанием или нарушенным потоотделением. Из-за сниженной пигментации кожа и волосы больных обычно имеют светлую окраску. Отмечаются случаи светобоязни. Тубулоинтерстициальный фиброз всегда завершается почечной недостаточностью. У некоторых больных наблюдается ретинопатия со снижением

остроты зрения, гипотиреоз, гепатоспленомегалия и задержка полового развития.

*Диагноз* предполагают при обнаружении кристаллов цистина в роговице и подтверждают определением уровня цистина в лейкоцитах. В семьях высокого риска возможна пренатальная диагностика цистиноза.

*Лечение* направлено на коррекцию метаболических нарушений, сопровождающих синдром Фанкони или ХПН. Помимо этого существует и специфическое средство — меркаптамин, который связывает цистин, превращает его в цистеин и облегчает транспорт из лизосом, снижая тем самым его содержание в тканях. При приеме меркаптамина внутрь его концентрация в органе зрения оказывается недостаточной; поэтому необходимо еще и закапывать этот препарат в глаза. Раннее назна-

чение меркаптамина может предотвратить или замедлить развитие почечной недостаточности. В тех случаях, когда с помощью меркаптамина не удается нормализовать скорость роста ребенка, можно использовать гормон роста. При почечной недостаточности производят трансплантацию почки, но с увеличением продолжительности жизни больных могут возникать другие осложнения основного заболевания: нарушения ЦНС, мышечная слабость, расстройства глотания и недостаточность поджелудочной железы.

**Синдром Лоу** (называемый также *окулоцереброренальным синдромом*) — это редкое X-сцепленное заболевание с поражением глаз (врожденная катаракта), умственной отсталостью и признаками синдрома Фанкони. В его основе лежит мутация гена *OCRL1*, кодирующего фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат-5-фосфатазу. Считается, что проявления синдрома Лоу обусловлены нарушением транспорта везикул в аппарате Гольджи. При гистологическом исследовании обнаруживаются неспецифические изменения тубулоинтерстициального пространства почек, утолщение базальной мембраны клубочков и изменения митохондрий в клетках проксимальных канальцев.

У больных с синдромом Лоу в младенческом возрасте наблюдаются катаракта, прогрессирующее отставание в росте, артериальная гипотония и признаки синдрома Фанкони. Часто развивается слепота и почечная недостаточность. Характерны поведенческие сдвиги: вспышки раздражения, упрямство, стереотипию и навязчивые состояния. Специфическая терапия почечных и неврологических нарушений не разработана. Катаракту обычно удаляют.

**Клинические проявления проксимальноканальцевого ацидоза и синдрома Фанкони.** У больных с изолированным спорадическим или наследственным проксимальноканальцевым ацидозом в первый год жизни, как правило, наблюдается задержка роста. Могут отмечаться полиурия, обезвоживание (вследствие потерь натрия), анорексия, рвота, запор и артериальная гипотония. Для первичного синдрома Фанкони характерны также симптомы, обусловленные потерей фосфата с мочой (рахит). При системных заболеваниях имеются дополнительные признаки и симптомы, специфичные для каждого из них. Наблюдается метаболический ацидоз без анионного интервала. Анализ мочи больных с изолированным проксимальноканаль-

цевым ацидозом, как правило, неинформативен. Моча имеет кислую реакцию ( $\text{pH} < 5,5$ ), поскольку механизмы ее закисления в дистальных отделах нефрона остаются интактными. В отличие от этого у больных с синдромом Фанкони обнаруживают ту или иную степень фосфатурии, аминоацидурии, глюкозурии, урикозурии и повышенное содержание натрия или калия. При определенных заболеваниях имеются также лабораторные признаки ХПН, включая повышение уровня креатинина в сыворотке крови.

## 660.2. ДИСТАЛЬНОКАНАЛЬЦЕВЫЙ АЦИДОЗ (I ТИП)

*Кэтрин Мак-Рэе Делл (Katherine MacRae Dell), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)*

**Патогенез.** Дистальноканальцевый ацидоз — результат нарушения секреции водородных ионов в дистальных отделах нефрона. Возможны как первичные, так и вторичные нарушения функции транспортеров и белков, участвующих в закислении мочи, включая  $\text{H}^+$ -АТФазу, анионообменник  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  или компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Несмотря на тяжелый метаболический ацидоз,  $\text{pH}$  мочи (из-за нарушения секреции водородных ионов) не бывает ниже 5,5. Потеря бикарбоната натрия с мочой приводит к гиперхлоремии и гипокалиемии. Обычно имеет место гиперкальциурия, которая может стать причиной нефрокальциноза и мочекаменной болезни. При хроническом метаболическом ацидозе нарушается также выведение цитрата с мочой, что еще больше увеличивает отложение кальция в почечных канальцах. Для компенсации метаболического ацидоза кости теряют большое количество органических веществ, в силу чего возрастает риск поражения скелета. Помимо первичных спорадических и наследственных форм дистальноканальцевого ацидоза существуют и вторичные его формы как осложнение врожденных или приобретенных заболеваний с поражением дистальных канальцев.

**Клинические проявления.** Как и при проксимальноканальцевом ацидозе, в этих случаях имеет место метаболический ацидоз без анионного интервала, а также задержка роста. Однако в отличие от проксимальноканальцевого при дистально-

канальцевом ацидозе наблюдаются нефрокальциноз и гиперкальциурия. Гиперфосфатурия и массивная потеря бикарбоната, характерные для проксимальноканальцевого ацидоза, при дистальноканальцевом, как правило, отсутствуют.

Причины первичного и вторичного дистальноканальцевого ацидоза перечислены в боксе 660.1. Несмотря на редкость его наследственных форм, среди них различают три разных типа, в том числе аутосомно-рецессивный с нейросенсорной глухотой.

Редкой патологией у детей (но не у взрослых) является *губчатая почка*, для которой характерны кистозные расширения терминальных отделов собирательных трубочек у места их вхождения в почечные пирамиды. УЗИ часто определяет обызвествление мозгового вещества почек (рис. 660.1). Хотя в детские годы функция почек у этих больных обычно остается нормальной, в дальнейшем развиваются такие осложнения, как мочекаменная болезнь, пиелонефрит, гипостенурия (неспособность концентрировать мочу) и дистальноканальцевый ацидоз. Губчатая почка наблюдается также у больных с синдромом Беквита–Видемана и гемигипертрофией.

### 660.3. ГИПЕРКАЛИЕМИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ (IV ТИП)

Кэтрин Мак-Рэе Делл (*Katherine MacRae Dell*), Эллис Д. Авнер (*Ellis D. Avner*)

**Патогенез.** Поскольку альдостерон непосредственно влияет на активность  $H^+$ -АТФазы, ответственной за секрецию ионов водорода, почечный канальцевый ацидоз IV типа развивается при нарушении либо секреции альдостерона (гипоальдостеронизм), либо реакции почек на этот гормон (псевдогипоальдостеронизм). Альдостерон, кроме того, является мощным стимулятором секреции калия клетками собирательных трубочек, поэтому при отсутствии его эффекта развивается гиперкалиемия, которая усугубляет нарушения кислотно-основного равновесия, так как ингибирует образование ионов аммония и, тем самым, экскрецию водорода. Типичные случаи дефицита альдостерона наблюдаются при нарушении функции над-

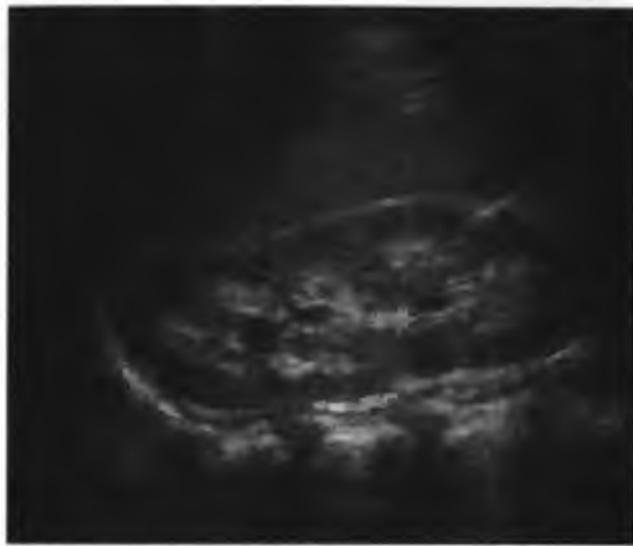


Рис. 660.1. УЗИ-снимок у ребенка с дистальноканальцевым ацидозом, нефрокальцинозом мозгового вещества

почечников — первичной надпочечниковой недостаточности (аддисонова болезнь) или врожденной гиперплазии их коркового слоя. У детей причиной почечного канальцевого ацидоза IV типа чаще служит отсутствие реакции почек на альдостерон. Резистентность почек к действию альдостерона бывает проходящей (как при остром пиелонефрите или острой обструкции мочевых путей) или хронической, особенно у детей с обструкцией мочевых путей в анамнезе. У таких больных может иметь место значительная гиперкалиемия, даже на фоне практически нормальной функции почек. Описаны также редкие случаи наследственной формы почечного канальцевого ацидоза IV типа.

**Клинические проявления.** Как и при других типах почечного канальцевого ацидоза, у больных в первые годы жизни отмечается задержка роста. Обычно имеют место полиурия и обезвоживание (из-за потери соли). В отдельных случаях (особенно при псевдогипоальдостеронизме I типа) гиперкалиемия достигает угрожающего жизни уровня. При обструкции мочевых путей возможен пиелонефрит (лихорадка, рвота и неприятный запах мочи). Лабораторные исследования обнаруживают гиперкалиемический метаболический ацидоз без анионного интервала. Реакция мочи может быть как щелочной, так и кислой. Выпадение эффектов альдостерона проявляется снижением содержания калия в моче.

**Диагностика.** При подозрении на почечный канальцевый ацидоз необходимо убедиться прежде всего в наличии метаболического ацидоза, выяснить его характер, определить электролитные нарушения, оценить функцию почек и исключить другие его причины, например понос. Метаболический ацидоз при обезвоживании вследствие поноса встречается очень часто, и в этих случаях восполнение объема жидкости обычно устраняет его. Однако длительный понос может приводить к истощению общего запаса бикарбоната в организме, и ацидоз будет сохраняться, несмотря на восполнение объема жидкости. У больных, недавно перенесших понос, детальные исследования нужно отложить на несколько дней, чтобы дать время на восстановление общего запаса бикарбоната в организме. Сохранение ацидоза после этого срока требует дополнительных исследований.

Электролиты, азот мочевины, кальций, фосфор, а также креатинин и рН определяют в крови, полученной путем венопункции. Травмирующие манипуляции при взятии крови (например, укол пятки) или ее хранение могут занижать данные определения бикарбоната и завышать — калия. Истинный гиперкалиемический ацидоз свидетельствует о почечном канальцевом ацидозе IV типа, тогда как нормальный или низкий уровень калия в сыворотке характерен для ацидоза I или II типа. Анионный интервал следует рассчитывать по формуле:  $[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$ . Величина ниже 12 указывает на отсутствие анионного интервала, выше 20 — доказывает его наличие. В этих случаях следует предполагать другую патологию (например, лактат-ацидоз, врожденные дефекты обмена веществ или потребление определенных веществ). При одышке исследуют газы артериальной крови, чтобы исключить первичный дыхательный алкалоз в качестве причины компенсаторного метаболического ацидоза. При первичном метаболическом ацидозе реакция крови должна быть кислой. Важно тщательно изучить анамнез, обращая особое внимание на рост и развитие больного ребенка, недавние или частые заболевания с поносом, а также семейные случаи умственной отсталости, нарушений развития, ХПН, мертворождаемости и выкидышей. При физикальном обследовании определяют параметры роста больного, обращая внимание на признаки обезвоживания и дизморфии, характерные для определенных синдромов. Убедившись в наличии метаболического ацидоза

без анионного интервала, определяют рН мочи, что помогает отличить дистальноканальцевый ацидоз от проксимальноканальцевого: рН ниже 5,5 свидетельствует о проксимальноканальцевом ацидозе, при дистальноканальцевом этот показатель обычно превышает 6,0. Для подтверждения диагноза дистальноканальцевого ацидоза иногда рассчитывают анионный интервал мочи  $[Na^+ + K^+] - [Cl^-]$ . Положительная величина этого интервала указывает на недостаточность образования ионов аммония, т. е. на возможность дистальноканальцевого ацидоза. Отрицательная величина интервала характерна для нарушения реабсорбции бикарбоната в проксимальных канальцах (или его потери через ЖКТ). Проверяют также наличие глюкозурии, протеинурии и гематурии, что может говорить о более общих повреждениях почечных канальцев. Определение кальция и креатинина в суточной моче позволяет выявить гиперкальциурию, а УЗИ — обструкцию мочевых путей и нефрокальциноз.

**Лечение и прогноз.** Основой терапии всех форм почечного канальцевого ацидоза является восполнение бикарбоната. При проксимальноканальцевом ацидозе часто требуется большое количество бикарбоната (до 20 ммоль/кг/сут), вводимого в виде растворов бикарбоната или цитрата натрия. Базовые потребности при дистальноканальцевом ацидозе обычно составляют 2–4 ммоль/кг/сут, хотя могут колебаться. При синдроме Фанкони, как правило, необходимо добавлять фосфат. У больных с дистальноканальцевым ацидозом нужно периодически проверять экскрецию кальция с мочой. При появлении симптомов гиперкальциурии (например, повторного эпизода гематурии), нефрокальциноза или мочекаменной болезни применяют тиазидные диуретики, чтобы снизить выведение кальция. При почечном канальцевом ацидозе IV типа для снижения гиперкалиемии иногда приходится постоянно использовать ионообменные смолы (полистиролсульфонат натрия).

При вторичном почечном канальцевом ацидозе прогноз в большой степени зависит от природы основного заболевания. Лечение изолированного проксимально- или дистальноканальцевого ацидоза обычно приводит к нормализации роста больных, если удается поддерживать нормальный уровень бикарбоната в сыворотке. При системных заболеваниях и синдроме Фанкони отставание в росте может сохраняться, появляются признаки рахита, а также симптомы основного заболевания.

## Литература

- Battle D., Flores G.* Underlying defects in distal renal tubular acidosis: New understandings. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 896–915.
- Baum M.* The Fanconi syndrome of cystinosis: Insights into the pathophysiology. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 492–7.
- Chan J. C. M., Scheinman J. I., Roth K. S.* Renal tubular acidosis. *Pediatr Rev* 2001; 22: 277–86.
- Charnas L. R., Bernardini I., Rader I.* et al. Clinical and laboratory findings in the oculocerebral syndrome of Lowe, with special reference to growth and renal function. *N Engl J Med* 1991; 324: 1318–25.
- Kalatzis V., Cherqui S., Antignac C.* et al. Cystinosin, the protein defective in cystinosis, is a H<sup>(+)</sup>-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J* 2001; 20: 5940–9.
- Rodriguez-Soriano J.* New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis – from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1121–36.
- Suchy S. F., Olivos-Glander I. M., Nussbaum R. L.* Lowe syndrome, a deficiency of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 5-phosphatase in the Golgi apparatus. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2245–50.
- Wuhl E., Haffner D., Offner G.* et al. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr* 2001; 138: 880–7.

#### 660.4. РАХИТ ПРИ ПОЧЕЧНОМ КАНАЛЬЦЕВОМ АЦИДОЗЕ

*Рассел У. Чесни (Russell W. Chesney)*

Первичный почечный канальцевый ацидоз, особенно проксимальноканальцевый (II тип), может проявляться рахитом (см. т. 4, п. 386.10 и гл. 697). Эти состояния, сопровождаясь гипофосфатемией и фосфатурией, характеризуются гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, бикарбонатурией той или иной степени, а также часто гиперкальциурией и гиперкалиурией. При дистальноканальцевом ацидозе (I тип) обычно наблюдается деминерализация костей без явного рахита. Метаболическая спондилопатия проявляется болью в костях, задержкой роста, остеопенией, а иногда и патологическим переломом. При остром метаболическом ацидозе у животных нарушается превращение 25(OH)D в 1,24(OH)<sub>2</sub>D и снижается уровень этого активного метаболита. Однако у людей с почечным канальцевым ацидозом любого типа содержание 1,24(OH)<sub>2</sub>D в крови обычно остается нормальным. Его снижение отмечается лишь при азотемии и уменьшении массы почек.

Деминерализация костной ткани при дистальноканальцевом ацидозе связана, вероятно, с необходимостью мобилизации костного карбоната кальция для нейтрализации избытка водородных ионов.

Введение бикарбоната в количестве, устраняющем метаболический ацидоз, останавливает растворение костной ткани; исчезает и гиперкальциурия, характерная для дистальноканальцевого ацидоза. При проксимальноканальцевом ацидозе коррекция костной патологии требует не только введения бикарбоната, но и приема фосфата внутрь в дозе, сходной с применяемой при семейной гипофосфатемии или синдроме Фанкони (см. т. 3, гл. 356). Для компенсации вторичного гиперпаратиреоза, который развивается при терапии фосфатом, используют витамин D.

## Глава 661

### Нефрогенный несахарный диабет

*Кэтрин Мак-Рэе Делл (Katherine MacRae Dell), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)*

Врожденный нефрогенный несахарный диабет — это редкое нарушение водного обмена из-за неспособности почек концентрировать мочу даже в присутствии АДГ. Заболевание чаще наследуется как X-сцепленный рецессивный признак. Оно может быть и у девочек, вероятно, в результате нарушения инактивации X-хромосомы. Описаны также редкие аутосомно-рецессивные формы нефрогенного несахарного диабета, одинаково частые у мальчиков и девочек. Клинический фенотип этих форм болезни неотличим от фенотипа при X-сцепленной форме. При нарушении функции почечных канальцев (обструкция мочевых путей, острая или хроническая почечная недостаточность, поликистоз почек, интерстициальный нефрит, нефрокальциноз или токсическая нефропатия вследствие гипокалиемии, гиперкальциемии, введения лития или амфотерицина В) может развиваться вторичный (приобретенный) нефрогенный несахарный диабет, частичный или полный.

**Патогенез.** Концентрирование мочи (т. е. реабсорбция воды) происходит лишь при наличии

концентрационного градиента в мозговом веществе почек и сохраненной способности собирательных трубочек менять свою проницаемость для воды. Последнее опосредуется АДГ (называемым также аргинин-вазопрессинном), который синтезируется в гипоталамусе и запасается в задней доле гипофиза. В исходной ситуации собирательные трубочки непроницаемы для воды. Однако при возрастании осмолярности сыворотки (что воспринимается осморецепторами гипоталамуса) и/или резком снижении объема жидкости в организме АДГ выделяется в кровь. Связываясь со своими рецепторами (V2) на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек, он активирует цАМФ-зависимый каскад внутриклеточных реакций. Это приводит к перемещению преформированных водных каналов (аквапорина 2) к люминальной мембране клеток собирательных трубочек, обуславливая их проницаемость для воды. В основе самой частой X-цепленной формы нефрогенного несахарного диабета лежит дефект гена рецептора V2 (*AVPR2*). У больных с более редкой аутосомно-рецессивной формой заболевания выявлены мутации гена аквапорина 2 (*AQP2*). В семьях с высоким риском X-сцепленного нефрогенного несахарного диабета возможна пренатальная диагностика болезни. Резистентность к АДГ при вторичных формах этого заболевания (например, литиевая интоксикация) связана с нарушением экспрессии аквапорина. Однако более часто причиной вторичного нефрогенного несахарного диабета служит потеря гипертоничности мозгового вещества почек (т. е. отсутствие концентрационного градиента) вследствие осмотического диуреза или повреждения канальцев с утратой их способности реабсорбировать натрий или мочевины.

**Клинические проявления.** При врожденном нефрогенном несахарном диабете у новорожденных наблюдаются массивная полиурия, уменьшение объема жидкости, гипернатриемия и гипертермия. Ребенок раздражителен, часто плачет, плохо прибавляет в массе тела, страдает запором. Множественные эпизоды гипернатриемического обезвоживания приводят к задержке физического и умственного развития. Большое количество мочи обуславливает ее недержание. Потребление огромных объемов воды снижает аппетит и вызывает отказ от приема пищи. Однако даже при достаточном потреблении калорий, рост больных отстает от нор-

мы. Характерны и отклонения в поведении, связанные с гиперактивностью и нарушением кратковременной памяти. Приобретенный нефрогенный несахарный диабет проявляется позднее и характеризуется главным образом гипернатриемией и полиурией; задержка развития и поведенческие сдвиги наблюдаются реже.

**Диагностика.** Заподозрить нефрогенный несахарный диабет позволяет полиурия, гипернатриемия и разведенная моча у грудного ребенка-мальчика. Необходимо определить осмолярность сыворотки крови и мочи. При осмолярности сыворотки 290 мосмоль/кг и выше, а мочи — ниже 290 мосмоль/кг, проба с лишением жидкости не нужна. Нефрогенный несахарный диабет отличаются от центрального (отсутствие АДГ) с помощью вазопрессиновой пробы (10–20 мкг интраназально или 0,1–0,2 ЕД/кг внутримышечно), при которой в течение 4 ч проводят серийное определение осмолярности мочи и сыворотки крови. При подозрении на «частичный» или вторичный несахарный диабет, в тех случаях, когда исходная осмолярность сыворотки крови превышает 290 мосмоль/кг, показана проба с лишением жидкости. Пить не дают и периодически определяют осмолярность сыворотки крови и мочи до тех пор, пока осмолярность сыворотки остается выше 290 мосмоль/кг. Затем проводят пробу с вазопрессинном (как описано выше). При снижении массы тела на 3 % пробу с лишением жидкости необходимо прекратить. В случаях нефрогенного несахарного диабета подробно выясняют анамнез (чтобы оценить возможность токсического воздействия), исследуют функцию почек (по уровню креатинина и азота мочевины в крови) и проводят УЗИ (чтобы исключить обструкцию мочевых путей или поликистоз почек). Из-за огромного объема мочи у больных с нефрогенным несахарным диабетом возможен необструктивный гидронефроз.

**Лечение и прогноз.** Лечение нефрогенного несахарного диабета включает:

- 1) достаточное потребление жидкости и свободный доступ к чистой воде;
- 2) уменьшение объема мочи за счет диеты с низким содержанием натрия;
- 3) использование медикаментозных препаратов, снижающих объем мочи.

Лучше всего кормить ребенка грудным молоком или смесями с низким содержанием растворенных

веществ (Similas PM 60/40). В большинстве случаев только гастростомия или назогастральный зонд позволяют постоянно вводить жидкость днем и ночью грудному ребенку. В более позднем возрасте потребление натрия не должно превышать 0,7 ммоль/кг/сут. Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид в дозе 2–3 ммоль/кг/сут) усиливают выведение натрия и одновременно стимулируют реабсорбцию воды в проксимальных почечных канальцах. Зачастую используют калийсберегающие диуретики, в частности амилорид (20 мг/1,73 м<sup>2</sup>/сут). При недостаточной эффективности одних только диуретических средств дополнительно назначают индометацин (2 мг/кг/сут), эффект которого в ряде случаев суммируется с эффектом диуретиков, при этом необходимо тщательно следить за состоянием почек, поскольку постоянное применение индометацина может приводить к снижению их функции. При вторичном нефрогенном несахарном диабете можно обойтись без лекарственной терапии, но ни в коем случае нельзя ограничивать воду. При этом требуется тщательное наблюдение за уровнем электролитов в сыворотке крови и ОЦК, особенно при интеркуррентных острых заболеваниях.

Профилактика эпизодов обезвоживания и гипонатриемии при врожденном нефрогенном несахарном диабете значительно улучшает общее и умственное развитие больных детей. Однако отклонения в поведении могут сохраняться. Кроме того, постоянное применение НПВС у таких больных повышает риск почечной недостаточности. При вторичном нефрогенном несахарном диабете прогноз обычно зависит от характера основного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bichet D. G., Oksche A., Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1997; 1951–8.
- Knoers N., Monnens L. A. H. Amiloride-hydrochlorothiazide versus indomethacin-hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *J Pediatr* 1990; 117: 499–502.
- Saborio P., Tipton G. A., Chan J. C. M. Diabetes insipidus. *Pediatr Rev* 2000; 21: 122–9.
- Van Lieburg A. F., Knoers N., Monnens L. A. H. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1958–64.
- Yamamoto T., Sasaki S. Aquaporins in the kidneys: Emerging new aspects. *Kidney Int* 1998; 54: 1041–51.

## Глава 662

### Синдромы Бартера, Гительмана и другие врожденные нарушения транспорта в почечных канальцах

Кэтрин Мак-Рэе Делл (Katherine MacRae Dell), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)

Врожденные нарушения транспорта в почечных канальцах формируют спектр редких состояний, при каждом из которых поражаются определенные сегменты нефрона. Успехи генетики и молекулярной биологии позволили расшифровать патогенез многих таких заболеваний и углубили наши представления о регуляции водно-электролитного обмена в норме.

#### 662.1. СИНДРОМ БАРТЕРА

Эта редкая форма гипокалиемического метаболического алкалоза с гиперкальциурией наследуется аутосомно-рецессивно. Различают два клинических подтипа синдрома Бартера. Антенатальный синдром Бартера (называемый также синдромом гиперпродукции простагландина E) обычно проявляется у новорожденных и протекает тяжелее, чем классический синдром Бартера; он включает многоводие в анамнезе, потерю соли и выраженное обезвоживание. Более легкий классический фенотип проявляется позднее задержкой развития ребенка и частыми эпизодами обезвоживания в анамнезе. Фенотипически сходный синдром Гительмана обусловлен другим генетическим дефектом (см. п. 662.2). Описан также вариант антенатального синдрома Бартера с нейросенсорной глухотой и ХПН, имеющий другую генетическую основу.

**Патогенез.** Биохимические сдвиги при синдроме Бартера (гипокалиемический метаболический алкалоз с гиперкальциурией) напоминают последствия применения петлевых диуретиков и отражают нарушение транспорта натрия, хлорида и калия в восходящем отделе петли Генле. Потеря натрия и хлорида, приводящая к уменьшению

внутрисосудистого объема, стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и секрецию калия, тем самым усугубляя гипокалиемию. Он усиливает также секрецию ионов водорода в дистальных отделах нефрона, что усугубляет метаболический алкалоз. Гипокалиемия стимулирует синтез простагландинов, которые еще больше активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В основе синдрома Бартера лежат три разных генетических дефекта транспортеров, функционирующих на уровне петли Генле. Каждый из них тем или иным образом участвует в транспорте натрия и хлорида. При антенатальном синдроме Бартера обнаруживаются мутации гена, кодирующего натрий/калий/2 хлоридный транспортер NKCC2 (объект действия фуросемида), или гена люминальных калиевых каналов (ROMK), тогда как для классического синдрома характерны дефекты базолатеральных хлоридных каналов (ClC-Kb).

**Клинические проявления.** Как выясняется из анамнеза, при беременности было многоводие. У новорожденного возможна дизморфия, например треугольное лицо, оттопыренные уши, косоглазие и опущение углов рта. Родственная связь между родителями указывает на аутосомно-рецессивное наследование синдрома. Для более позднего возраста характерны повторные эпизоды обезвоживания, задержка развития и биохимические нарушения. При синдроме Бартера всегда имеют место гипокалиемия и метаболический алкалоз. Содержание кальция в моче обычно повышено. Часто значительно повышен уровень ренина, альдостерона и простагландина E в сыворотке крови, особенно при тяжелой антенатальной форме синдрома. АД в большинстве случаев нормальное, хотя обезвоживание при выраженной потере соли у больных с антенатальной формой синдрома может приводить к артериальной гипотонии. Функция почек, как правило, сохранена. При УЗИ иногда обнаруживается нефрокальциноз как следствие гиперкальциурии.

**Диагностика.** Диагноз устанавливают на основании клинической картины и лабораторных данных. У новорожденных о синдроме Бартера свидетельствует гипокалиемия (обычно ниже 2,5 ммоль/л) на фоне метаболического алкалоза. В типичных случаях отмечается гиперкальциурия. Гипомагниемию обнаруживают лишь у немногих больных; она более характерна для синдрома Гительмана.

Поскольку проявления напоминают последствия продолжительного использования петлевых диуретиков, всегда необходимо выяснить, применялись ли эти средства (даже у маленьких детей). Аналогичная клиническая картина имеет место при хронической рвоте, но при этом содержание хлорида в моче снижено, тогда как при синдроме Бартера оно повышено. При гистологическом исследовании почек находят гиперплазию юкстагломерулярного аппарата. Однако диагностическая биопсия при синдроме Бартера выполняется редко.

**Лечение и прогноз.** Терапия синдрома Бартера направлена на предотвращение обезвоживания, поддержание питания и коррекцию гипокалиемии. Зачастую требуются очень большие дозы калия, но и в этих случаях его уровень в сыворотке не всегда удается нормализовать, особенно у новорожденных. Грудные и маленькие дети могут нуждаться и в добавках натрия. Эффективен также индометацин, ингибирующий синтез простагландинов. При внимательном отношении к электролитному балансу, объемному статусу и росту ребенка долгосрочный прогноз обычно благоприятный. Однако хроническая гипокалиемия, нефрокальциноз и длительное введение индометацина могут иногда приводить к развитию интерстициального нефрита и ХПН.

## 662.2. СИНДРОМ ГИТЕЛЬМАНА

Синдром Гительмана (часто называемый вариантом синдрома Бартера) также представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание с гипокалиемическим метаболическим алкалозом. Отличительная особенность синдрома — гипокальциурия и гипомагниемия, в типичных случаях он проявляется в позднем детском или раннем зрелом возрасте.

**Патогенез.** Биохимические сдвиги при синдроме Гительмана напоминают таковые при постоянном применении тиазидных диуретиков. Эти средства действуют на натрий-хлоридные котранспортеры, NCCT, локализованные в дистальных извитых канальцах. Генетические исследования обнаруживают у больных дефекты гена, кодирующего NCCT.

**Клинические проявления.** Синдром Гительмана, как правило, проявляется в более позднем возрасте, чем синдром Бартера. В анамнезе больных часто имеются мышечные судороги и спазмы,

обусловленные, вероятно, низким уровнем магния в сыворотке. Повторные эпизоды обезвоживания обычно отсутствуют. Биохимические сдвиги включают гипокалиемию, метаболический ацидоз и гипомагниемию. Уровень кальция в моче резко снижен (в отличие от синдрома Бартера), а содержание магния повышено. Уровень ренина и альдостерона, как правило, в норме; не увеличивается и секреция простагландина E. Отставание в росте выражено слабее, чем при синдроме Бартера.

**Диагностика.** Синдром Гительмана диагностируют у подростков или взрослых при наличии гипокалиемического метаболического алкалоза, гипомагниемии и гипокальциурии.

**Лечение.** Для коррекции гипокалиемии и гипомагниемии используют калиевые и магниевые добавки. Добавки натрия или ингибиторы синтеза простагландинов обычно не требуются, так как ни гиповолемия, ни повышение экскреции простагландина E у больных, как правило, не наблюдаются.

### 662.3. ДРУГИЕ ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ КАНАЛЬЦЕВОГО ТРАНСПОРТА

В настоящее время охарактеризованы врожденные дефекты различных транспортеров, функционирующих в разных отделах нефрона. Почечный канальцевый ацидоз и нефрогенный несахарный диабет подробно рассматривались соответственно в гл. 660 и 661. Аутосомно-рецессивная *цистинурия* наблюдается главным образом у выходцев со Среднего Востока. Она характеризуется повторным образованием мочевых камней и обусловлена дефектом высокоаффинного транспортера L-цистина и двухосновных аминокислот в проксимальных почечных канальцах.

Для *X-сцепленной мочекаменной болезни (болезни Дента)* также характерно повторное образование камней и прогрессирование до синдрома Фанкони. В соответствии со своим X-сцепленным наследованием заболевание наблюдается почти исключительно у мальчиков. В его основе лежит мутация гена, кодирующего потенциалзависимые хлорные каналы, CLN5, присутствующие во всех отделах нефрона. Активирующие или инактивирующие мутации гена кальциевых рецепторов (через которые ПТГ усиливает реабсорбцию кальция в

петле Генле) обуславливают соответственно тяжелый гипо- или гиперпаратиреоз.

Активирующие мутации гена эпителиальных натриевых каналов, функционирующих в собирательных трубочках, лежат в основе наследственной формы артериальной гипертонии, *синдрома Лиддла*. У больных с этим синдромом конститутивно активирована реабсорбция натрия в собирательных трубочках, снижен уровень калия в сыворотке и подавлена секреция альдостерона. Инактивирующие мутации этого гена лежат в основе псевдогипоальдостеронизма, проявляющегося резкой потерей натрия и гиперкалиемией. Один из вариантов этого состояния характеризуется системными нарушениями, включая выделение хлорида с потом, и может напоминать муковисцидоз.

### ЛИТЕРАТУРА

- Dell K. M., Guay-Woodford L. M. Inherited tubular transport disorders. *Semin Nephrol* 1999; 19: 364–73.
- Jeck N., Reinalter S. C., Henne T. et al. Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics* 2001; 108: E5.
- Kurtz I. Molecular pathogenesis of Banter's and Gitelman's syndromes. *Kidney Int* 1998; 54: 1396–410.
- Langlois V., Bernard C., Scheinman S. J. et al. Clinical features of X-nephrolithiasis in childhood. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 625–9.
- Zelkovic I. Molecular pathophysiology of tubular transport disorders. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 919–35.

## Глава 663

### Тубулоинтерстициальный нефрит

Кэтрин Мак-Рэе Делл (Katherine MacRae Dell), Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)

*Тубулоинтерстициальным* (или *интерстициальным*) *нефритом* называют воспаление и повреждение канальцев и интерстициальной ткани почек при относительной сохранности клубочков и сосудов. Существуют не только первичные формы острого и хронического интерстициального нефрита, но и его вторичные формы с первичным поражением клубочков и при системных заболеваниях.

## Острый тубулоинтерстициальный нефрит

**Патогенез и патоморфология.** Основными отличительными признаками острого тубулоинтерстициального нефрита являются лимфоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани, отек и повреждение канальцев. В инфильтратах могут присутствовать эозинофилы, особенно при лекарственном тубулоинтерстициальном нефрите, иногда — гранулемы. Патогенез выяснен не до конца. Постулируется участие Т-клеточных иммунных механизмов. К агентам, вызывающим заболевание, относят медикаментозные средства, особенно

### ◆ Бокс 663.1. Причины интерстициального нефрита

#### Острый интерстициальный нефрит

- Лекарственные средства
  - Производные пенициллина
  - Цефалоспорины
  - Сульфаниламиды
  - Триметоприм/сульфаметоксазол
  - Ципрофлоксацин
  - Тетрациклины
  - Производные эритромицина
  - Амфотерицин В
  - Противосудорожные средства
  - Диуретики
  - Аллопуринол
  - Циметидин
  - Циклоспорин
  - НПВС
  - Ингибиторы ВИЧ-протеазы
- Инфекции
  - Бактерии, вызывающие острый пиелонефрит
  - Стрептококки
  - ЦМВ
  - Вирус Эпштейна–Барр
  - Вирус гепатита В
  - ВИЧ
  - Хантавирусы
  - Аденовирусы
  - Toxoplasma gondii*
- Заболевания
  - Гломерулонефрит (например, при СКВ)
  - Острая реакция отторжения трансплантата
  - Синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита
  - Саркоидоз
- Идиопатический острый интерстициальный нефрит

#### Хронический интерстициальный нефрит

- Лекарственные средства и токсины

антимикробные, противосудорожные и анальгетики (бокс 663.1), а также инфекции, первичные клубочковые и системные заболевания (например, СКВ).

**Клинические проявления.** Классическими признаками тубулоинтерстициального нефрита являются лихорадка, сыпь и артралгия на фоне повышенного уровня креатинина в сыворотке крови. Однако такая типичная триада проявлений имеет место далеко не у всех больных. Сыпь часто бывает преходящей и разной по виду — от пятнисто-папулезной до крапивницы. Нередки неспецифические симптомы: тошнота, рвота, слабость, потеря массы тела. Увеличение почек, приводя к растяжению по-

- Анальгетики
- Циклоспорин
- Литий
- Тяжелые металлы
- Инфекции (см. Острый интерстициальный нефрит)
- Заболевания
  - Метаболические/наследственные
    - цистиноз
    - оксалоз
    - болезнь Фабри
    - болезнь Вильсона
    - серповидноклеточная нефропатия
    - синдром Альпорта
    - ювенильный нефронофтиз/медуллярная кистозная болезнь
    - поликистоз почек
  - Иммунные
    - СКВ
    - хроническая реакция отторжения трансплантата
    - синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита
  - Урологические
    - клапаны задней части мочеиспускательного канала
    - синдром «чернослива» (синдром триады)
    - обструкция устья мочеточников
    - пузырно-мочеточниковый рефлюкс
  - Прочие
    - балканская эндемическая нефропатия
    - нефропатия китайских трав
    - ионизирующая радиация
    - саркоидоз
    - опухоли
- Идиопатический хронический интерстициальный синдром

почечной капсулы, обычно вызывает боль в поясничной области. При остром тубулоинтерстициальном нефрите — осложнении других болезней (например, СКВ) — обычно наблюдаются специфические признаки основного заболевания. В отличие от поражения клубочков, для которого характерна острая почечная недостаточность с олигурией, у 30–40 % больных с острым тубулоинтерстициальным нефритом олигурия отсутствует. При лекарственном нефрите отмечается периферическая эозинофилия. Во всех случаях имеет место микрогематурия той или иной степени, но макрогематурия или протеинурия, как правило, отсутствует. Исключение составляют больные с нефритом, вызванным приемом НПВС, у которых возможен нефротический синдром. В моче лейкоциты и зернистые цилиндры, но эритроцитарные цилиндры, характерные для клубочковых заболеваний, наблюдаются редко. Наличие эозинофилов в моче не является специфическим признаком.

**Диагностика.** Диагноз устанавливают на основании клинической картины и лабораторных данных. Крайне важно выяснить временную зависимость начала заболевания от приема тех или других лекарственных средств. Поскольку в патогенезе тубулоинтерстициального нефрита принимают участие иммунные механизмы, его признаки и симптомы обычно появляются спустя 1–2 нед. после воздействия лекарственных средств. У детей причиной заболевания часто являются антимикробные препараты, а также НПВС. Необходимо периодически проводить анализ мочи и следить за уровнем креатинина и электролитов в сыворотке крови. Данные УЗИ почек не имеют диагностического значения, но при нем можно обнаружить их увеличение и повышенную эхогенность. Улучшение почечной функции после устранения всех возможных причинных факторов служит убедительным доказательством правильности диагноза, и дальнейших исследований обычно не требуется. В более сложных случаях, когда причина остается неясной или почечная функция у больного быстро ухудшается, показана биопсия почек.

**Лечение и прогноз.** Симптоматическое лечение направлено на устранение осложнений острой почечной недостаточности, таких как гиперкалиемия и перегрузка объемом. Некоторые данные указывают на эффективность кортикостероидов при выраженном нарушении функции почек. В случаях быстрого самопроизвольного улучшения про-

гноз весьма благоприятный. Однако у больных с длительно сохраняющейся почечной недостаточностью прогноз неясен. Тяжелый острый тубулоинтерстициальный нефрит любого генеза нередко переходит в хроническую форму.

### Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

У детей это состояние чаще всего развивается при врожденной почечной патологии, например обструкции мочевых путей или пузырно-мочеточниковом рефлюксе (см. бокс 663.1). Хронический тубулоинтерстициальный нефрит может быть идиопатическим, хотя это более характерно для взрослых. Аналогичные гистологические изменения наблюдаются при наследственных заболеваниях, называемых *комплексом ювенильный нефронофтиз/медуллярная кистозная болезнь*. Ювенильный нефронофтиз наследуется как аутосомно-рецессивный признак. В США он встречается редко, но в странах Европы обуславливает 10–20 % случаев терминальной стадии ХПН. У больных, как правило, имеет место полиурия, задержка роста, необъяснимая анемия; ХПН развивается в позднем детском или подростковом возрасте. К вариантам ювенильного нефронофтиза с внепочечными проявлениями относят *синдром Сениора–Локена* (пигментная дегенерация сетчатки), *синдром Жобера* и окуломоторную апраксию типа Когана. *Медуллярный кистозный комплекс* — аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся только в зрелом возрасте. Преимущественно у девочек-подростков встречается редкий аутоиммунный синдром *тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом*, при котором, кроме хронического тубулоинтерстициального нефрита и иридоциклита, обнаруживаются костномозговые гранулемы. Наконец, хронический тубулоинтерстициальный нефрит наблюдается при любых формах прогрессирующей болезни почек, независимо от ее причины, и наиболее важным предиктором развития терминальной стадии почечной недостаточности является тяжесть поражения интерстициальной ткани.

**Патогенез и патоморфология.** Патогенез хронической формы этой патологии, как и острой, остается неясным, но имеющиеся данные свидетельствуют о роли иммунных механизмов. Макроскопически почки бледные и уменьшенны. При микроскопическом исследовании обнаруживаются

атрофия канальцев и фиброз интерстициальной ткани с очагами лимфоцитарного воспаления. При ювенильном нефронофтизе часто находят мелкие кисты на границе коркового и мозгового вещества почек. При первичном хроническом тубулоинтерстициальном нефрите до поздних стадий болезни клубочки остаются относительно сохранными. Когда тубулоинтерстициальный нефрит является следствием поражения клубочков, имеются признаки первичного заболевания.

**Клинические проявления.** Клинические проявления хронического тубулоинтерстициального нефрита часто неспецифичны и просто отражают ХПН. Характерны задержка роста, полиурия, полидипсия и недержание мочи. Часто наблюдается анемия, особенно при ювенильном нефронофтизе. Поражение канальцев обычно сопровождается потерей соли, поэтому высокое АД отмечается редко.

**Диагностика.** На хронический тубулоинтерстициальный нефрит указывают признаки и симптомы повреждения почечных канальцев, такие как полиурия и повышение уровня креатинина в сыворотке в сочетании с анамнестическими данными, свидетельствующие о хроническом течении болезни (длительный период недержания мочи или анемия, резистентная к препаратам железа). УЗИ позволяет получить дополнительные данные о хронической природе заболевания (маленькие почки с повышенной эхогенностью, кисты в корково-мозговом веществе, характерные для ювенильного нефронофтиза, или признаки обструкции мочевых путей). При цистоуретрографии можно обнаружить пузырно-мочеточниковый рефлюкс или аномалии мочевого пузыря. При неясной причине болезни не исключена биопсия почек. Однако на поздних стадиях она не имеет диагностического значения, так как в терминальной стадии ХПН гистологические изменения (фиброз и воспаление канальцев) одинаковы при различных заболеваниях.

**Лечение и прогноз.** Лечение направлено на поддержание водно-электролитного обмена и устранение нефротоксичных агентов. При обструктивной уропатии могут потребоваться солевые добавки и применение связывающей калий смолы. Профилактика инфекций с помощью антибиотиков в этих случаях замедляет развитие почечной патологии. Прогноз при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите в значительной степени зависит от характера основного заболевания. У больных с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом степень повреждения канальцев может быть разной; соответственно и болезнь имеет различное течение: ХПН может достичь терминальной стадии как через месяцы, так и через годы. При ювенильном нефронофтизе эта стадия всегда развивается уже к подростковому возрасту.

## ЛИТЕРАТУРА

- Dell K. M., Kaplan B. S., Meyers C. M.* Tubulointerstitial nephritis. In: *Pediatric Nephrology*, 4th ed. / T. M. Barratt, E. D. Avner, W. E. Harmon (eds.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. — P. 823–34.
- Ellis D., Fried W. A., Yunis E. J., Blau E. B.* Acute interstitial nephritis in children: A report of 13 cases and review of the literature. *Pediatrics* 1981; 67: 862–70.
- Hildebrandt F., Omram H.* New insights: Nephronophthisis-medullary cystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 168–76.
- Rossert J.* Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804–17.
- Ruffing K. A., Hoppes P., Blend D.* et al. Eosinophils in the urine revisited. *Clin Nephrol* 1994; 41: 161–6.
- Schaller S., Kaplan B. S.* Acute nonoliguric renal failure in children associated with nonsteroidal antiinflammatory agents. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14: 416–8.
- Vohra S., Eddy A., Levin A. V.* et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in children and adolescents: Four new cases and a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 426–32.

## Раздел 5

# Токсическая нефропатия — почечная недостаточность

### Глава 664

## Токсическая нефропатия

Бет А. Вогт (Beth A. Vogt),  
Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)

Лекарственные средства, йодированные контрастные среды для рентгенологического исследования и химические вещества могут влиять на почки как прямо (снижая почечный кровоток, вызывая острый канальцевый некроз или обструкцию канальцев), так и опосредованно (индуцируя аллергические реакции или гиперчувствительность в сосудах или интерстициальной ткани). Агенты, часто оказывающие нефротоксическое действие, и клинические последствия их применения перечислены в боксе 664.1. При устранении повреждающих агентов обычно исчезает и их нефротоксический эффект.

Потенциальная нефротоксичность не должна служить поводом для отказа от применения необходимых лекарственных средств. Однако риск нефротоксичности можно снизить, руководствуясь следующими правилами:

- 1) у больных с заболеваниями почек рентгенологические исследования с контрастом следует заменять УЗИ, МРТ или радионуклидной скинтиграфией;
- 2) по возможности следует выбирать лекарственные вещества, не обладающие нефротоксической активностью;
- 3) нужно использовать наименьшие эффективные дозы нефротоксичных средств, следя за их уровнем в крови;
- 4) у больных с почечной недостаточностью следует снижать дозы применяемых средств, используя для этого существующие номограммы;
- 5) нельзя одновременно применять несколько нефротоксичных средств.

### ЛИТЕРАТУРА

- Aronoff G. R., Berns J. S., Brier M. E. et al. (eds.) Drug Prescribing in Renal Failure, 4<sup>th</sup> ed. — Philadelphia: American College of Physicians, 1999.
- Cayco A. V., Perazella M. A., Hayslett J. P. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: A report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1788.
- De Vriese A. S., Robbrecht D. L., Vanholder R. C. et al. Rifampicin-associated acute renal failure: Pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 108.
- Meyer K. B., Madias N. E. Cisplatin nephrotoxicity. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 201.
- O'Brien K. L., Selanikio J. D., Hecdivert C. et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *JAMA* 1998; 279: 1175.
- Perazella M. A. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med* 1999; 106: 459.
- Schwartz A., Perez-Canto A. Nephrotoxicity of anti-infective drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 35: 164–7.
- Soloman R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230.
- Sturmer T., Elseviers M. M., De Broe M. E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 161–3.
- Timmer R. H., Sands J. M. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 666–74.

### Глава 665

## Некроз коркового вещества почек

Бет А. Вогт (Beth A. Vogt),  
Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)

Некроз коркового (а зачастую и мозгового) вещества почек — это общий конечный результат различных почечных заболеваний. Обычно он по-

◆ **Бокс 664.1.** Почечные синдромы, вызываемые нефротоксичными агентами**Нефротический синдром**

- Ингибиторы АПФ
- Соли золота
- Интерферон
- Соединения ртути
- НПВС
- Пеницилламин

**Нефрогенный несахарный диабет**

- Амфотерицин В
- Колхицин
- Демеклоциклин
- Литий
- Метоксифлуран
- Пропоксифен
- Винбластин

**Почечный васкулит**

- Гидралазин
- Изониазид
- Пропилтиоурацил
- Сульфаниламиды
- Многие другие средства, вызывающие реакцию гиперчувствительности

**Нефрокальциноз или мочекаменная болезнь**

- Аллопуринол
- Буметанид
- Этиленгликоль
- Фуросемид
- Метоксифлуран
- Топирамат
- Витамин D

**Острая почечная недостаточность**

- Ацетаминофен
- Ацикловир
- Аминогликозиды
- Амфотерицин В
- Ингибиторы АПФ
- Цисплатин
- Циклоспорин
- Этиленгликоль
- Галотан
- Тяжелые металлы
- Ифосфамид
- Литий
- Метоксифлуран
- НПВС
- Рентгеноконтрастные средства
- Такролимус
- Ванкомицин

**Синдром Фанкони**

- Аминогликозиды
- Цисплатин
- Тяжелые металлы (кадмий, свинец, ртуть и уран)
- Ифосфамид
- Лизол
- Просроченный тетрациклин

**Почечный канальцевый ацидоз**

- Амфотерицин В
- Литий
- Толуол

**Интерстициальный нефрит**

- Амидопирин
- *p*-аминосалицилат
- Четыреххлористый углерод
- Цефалоспорины
- Циметидин
- Цисплатин
- Колистин
- Медь
- Циклоспорин
- Этиленгликоль
- Фоскарнет
- Гентамицин
- Соли золота
- Индометацин
- Интерферон- $\alpha$
- Железо
- Канамицин
- Литий
- Маннитол
- Соли ртути
- Митомицин С
- Неомицин
- НПВС
- Пенициллины (особенно метициллин)
- Пентамидин
- Фенацетин
- Фенилбутазон
- Ядовитые грибы
- Полимиксин В
- Рентгеноконтрастные средства
- Рифампицин
- Салицилаты
- Стрептомицин
- Сульфаниламиды
- Такролимус
- Тетрахлорэтилен
- Триметоприм/сульфаметоксазол

ражает обе почки и бывает как очаговым, так и захватывающим все корковое вещество.

**Этиология.** У новорожденных некроз коркового вещества почек чаще всего происходит из-за их ишемического инфаркта, обусловленного перинатальной асфиксией, преждевременной отслойкой плаценты и фето-фетальной или плодово-материнской трансфузией, а также вследствие тромбоза почечных вен и тяжелых врожденных пороков сердца. В дальнейшем некроз коркового вещества почек у детей обычно связан с септическим шоком или тяжелым ГУС, а у подростков — с острой почечной недостаточностью при беременности. Реже корковый некроз возникает при укусах ядовитых змей, инфекционном миокардите и лечении цефуроксимом или антифибринолитическими средствами (транексамовая кислота).

**Патоморфология.** В пораженных участках коркового вещества обнаруживаются инфаркты с застойными явлениями в клубочках, тромбозом артериол и некрозом канальцев.

**Патогенез.** Некроз коркового вещества развивается при повреждении эндотелиальных клеток в сочетании со снижением почечного кровотока. Токсины и медиаторы, предположительно, образующиеся при шоке, ГУС или сепсисе, могут повреждать клетки эндотелия и инициировать свертывание крови в почечных сосудах, приводя к их тромбозу и некрозу коркового вещества.

**Клинические проявления.** Корковый некроз сопровождается острой почечной недостаточностью. Диурез падает, возникает макро- или микрогематурия. АД обычно повышается, а вследствие повреждения микроциркуляторного русла почек возможна тромбоцитопения.

**Диагностика.** На ранних стадиях УЗИ обнаруживает нормальные или увеличенные почки без признаков обструкции мочевых путей. В дальнейшем почки значительно уменьшаются, что отражает их атрофию. При радионуклидной скintiграфии почек снижена или полностью отсутствует перфузия с прекращением их функции. Дифференциальную диагностику проводят с почечной недостаточностью, обусловленной другими причинами (см. бокс 666.1).

**Лечение и прогноз.** Симптоматическая терапия сводится к восполнению объема жидкости, устранению асфиксии и лечению сепсиса. Могут потребоваться средства лечения осложнений острой почечной недостаточности и диализ. Функ-

ция почек у детей может восстанавливаться лишь частично или вовсе не восстанавливаться, прогноз зависит от объема сохранившейся ткани коркового вещества. При неполном восстановлении возрастает риск развития в дальнейшем хронической почечной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА

- Agraharkar M., Fahlen M., Siddiqui M. et al.* Waterhouse-Friderichsen syndrome and bilateral renal cortical necrosis in meningococcal sepsis. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 396–400.
- Chevalier R. L., Campbell F., Brenbridge A. N. A. G.* Prognostic factors in neonatal acute renal failure. *Pediatrics* 1984; 74: 265.
- Lerner G. R., Kurnetz R., Bernstein J. et al.* Renal cortical and renal medullary necrosis in the first 3 months of life. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 516.
- Manley H. J., Bailie G. R., Eisele G.* Bilateral renal cortical necrosis associated with cefuroxime axetil. *Clin Nephrol* 1998; 49: 268–70.
- Palapattu G. S., Barbaris Z., Raijfer J.* Acute bilateral renal cortical necrosis as a cause of postoperative renal failure. *Urology* 2001; 58: 281.

## Глава 666

### Почечная недостаточность

Бет А. Вогт (Beth A. Vogt),  
Эллис Д. Авнер (Ellis D. Avner)

#### 666.1. ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая почечная недостаточность — это клинический синдром, при котором внезапное ухудшение функции почек лишает их способности обеспечивать водно-электролитный баланс в организме. Острая почечная недостаточность диагностируется у 2–3 % детей, поступающих в крупные лечебные учреждения, и у 8 % в отделениях реанимации новорожденных.

**Патогенез.** Принято различать преренальную, ренальную (паренхиматозную) и постренальную острую почечную недостаточность (бокс 666.1).

◆ **Бокс 666.1.** Частые причины острой почечной недостаточности

**Преренальная**

- Обезвоживание
- Кровотечение
- Сепсис
- Гипоальбуминемия
- Сердечная недостаточность

**Ренальная**

- Гломерулонефрит
  - Постинфекционный/постстрептококковый
  - Волчаночный
  - Геморрагический васкулит
  - Мезангиокапиллярный
  - Антитела к базальной мембране клубочков
- Гемолитико-уремический синдром
- Острый канальцевый некроз
- Некроз коркового вещества
- Тромбоз почечных вен
- Рабдомиолиз
- Острый интерстициальный нефрит
- Опухолевая инфильтрация
- Синдром распада опухоли

**Постренальная**

- Клапаны задней части мочеиспускательного канала
- Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента
- Обструкция устья мочеточников
- Уретероцеле
- Опухоль
- Мочекаменная болезнь
- Геморрагический цистит
- Нейрогенный мочевой пузырь

*Преренальная острая почечная недостаточность* (или преренальная азотемия) характеризуется снижением эффективного ОЦК, обусловливающим недостаточную перфузию почек, и СКФ. Признаки поражения самих почек отсутствуют. Частые причины преренальной острой почечной недостаточности: обезвоживание, сепсис, кровотечение, выраженная гипоальбуминемия и сердечная недостаточность. Своевременное устранение недостаточной перфузии почек приводит к полному восстановлению почечной функции. Если же недостаточное кровоснабжение почек сохраняется, это может привести к повреждению почечной паренхимы и развитию ренальной почечной недостаточности.

*Ренальная острая почечная недостаточность* может быть следствием многих нарушений, приводящих к повреждению паренхимы почек, в том чис-

ле при длительной их ишемии. Ренальную острую почечную недостаточность могут вызвать различные формы гломерулонефрита — постинфекционного, волчаночного, мезангиокапиллярного, нефрита при геморрагическом васкулите и образовании антител к базальной мембране клубочков.

В Северной Америке ренальная острая почечная недостаточность чаще всего развивается при ГУС (см. гл. 649). Важнейшие проявления этого синдрома помимо острой почечной недостаточности включают микроангиопатическую гемолитическую анемию и тромбоцитопению. ГУС может иметь множество причин, но в развитых странах наиболее распространенным предрасполагающим фактором является геморрагический колит, вызываемый токсином *Escherichia coli* (O157:H7).

**Острый канальцевый некроз** наиболее часто встречается у тяжело больных новорожденных и детей после воздействия нефротоксичных агентов и/или ишемии. В типичных случаях наблюдается некроз канальцевых клеток, но значительные гистологические изменения в почках могут и отсутствовать. К механизмам развития острого канальцевого некроза относятся нарушение внутрипочечной гемодинамики, обструкция канальцев и пассивная утечка клубочкового фильтрата через поврежденные клетки канальцев в перитубулярные капилляры.

Специфической причиной острой почечной недостаточности является **синдром распада опухоли** при спонтанном или вызванном химиотерапевтическими средствами лизисе опухолевых клеток у больных лейкозом. При этом обычно возникает обструкция канальцев кристаллами мочевой кислоты (см. т. 4, гл. 588 и 592).

Все чаще причиной острой почечной недостаточности становится острый интерстициальный нефрит как проявление реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам или различным инфекционным агентам (см. гл. 663).

*Постренальная острая почечная недостаточность* возникает при различных состояниях, приводящих к обструкции мочевых путей. У новорожденных в ее основе чаще всего лежат врожденные аномалии, такие как клапаны задней части мочеиспускательного канала и двусторонняя обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента. У старших детей и подростков ее причиной могут быть мочекаменная болезнь, опухоли (интраабдоминальные или мочевых путей), геморрагический цистит и

нейрогенный мочевой пузырь. При двух функционирующих почках к острой почечной недостаточности может приводить только двусторонняя обструкция мочевых путей. Устранение обструкции, как правило, сопровождается восстановлением почечной функции. Исключения составляют больные с дисплазией почек или длительной обструкцией мочевых путей.

#### Клинические проявления и диагностика.

Установить причину острой почечной недостаточности помогает тщательное выяснение анамнеза. У грудного ребенка с 3-дневным анамнезом рвоты и поноса, скорее всего, имеется преренальная острая почечная недостаточность, связанная со снижением ОЦК. У 6-летнего ребенка, недавно перенесшего фарингит, у которого наблюдаются периорбитальный отек, артериальная гипертония и макрогематурия, острая почечная недостаточность чаще всего ренальная, обусловленная постинфекционным гломерулонефритом. У тяжело больного ребенка с длительной артериальной гипотонией, принимавшего нефротоксичные препараты, обычно развивается острый канальцевый некроз. У новорожденных с пренатально выявленным (при УЗИ) гидронефрозом и пальпируемым мочевым пузырем, острая почечная недостаточность связана, по всей вероятности, с врожденной обструкцией мочевых путей (чаще всего с наличием клапанов задней части мочеиспускательного канала).

При физикальном обследовании следует обращать особое внимание на степень обезвоживания. На снижение ОЦК, позволяющее предполагать преренальную острую почечную недостаточность, указывает тахикардия, сухие слизистые оболочки и слабое наполнение пульса. Периферические отеки, хрипы в легких и сердечный ритм галопа свидетельствуют о перегрузке объемом и возможности ренальной острой почечной недостаточности вследствие гломерулонефрита или острого канальцевого некроза. Сыпь и артрит характерны для нефрита при СКВ или геморрагическом васкулите. Пальпируемые образования в боковых отделах живота могут указывать на тромбоз почечных вен, опухоли, поликистоз почек или обструкцию мочевых путей.

**Лабораторные исследования.** При лабораторном исследовании можно обнаружить анемию (дислоцированную или гемолитическую, как при СКВ, тромбозе почечных вен или ГУС), лейкопению (при СКВ), тромбоцитопению (при СКВ, тром-

бозе почечных вен и ГУС), гипонатриемия (при разведении крови), метаболический ацидоз, повышение концентрации азота мочевины, креатинина, мочевой кислоты, калия и фосфата в сыворотке (вследствие снижения почечной функции) и гипокальциемия (при гиперфосфатемии).

При постинфекционном, волчаночном и мезангиокапиллярном гломерулонефрите снижается уровень компонента комплемента С3 в сыворотке крови. В ней могут быть антитела — антистрептококковые (при постстрептококковом гломерулонефрите), антинуклеарные (при СКВ), к цитоплазме нейтрофилов (при гранулематозе Вегенера, узелковом полиартериите) или к антигенам базальной мембраны клубочков (при болезни Гудпасчера).

Гематурия, протеинурия и эритроцитарные или зернистые цилиндры в моче указывают на ренальную острую почечную недостаточность, в частности на поражение клубочков. Лейкоциты и лейкоцитарные цилиндры в моче при незначительной гематурии и протеинурии характерны для тубулоинтерстициального нефрита. При лекарственном тубулоинтерстициальном нефрите у детей в моче могут быть эозинофилы.

Данные анализа мочи помогают отличить преренальную острую почечную недостаточность от ренальной (табл. 666.1). При относительной плотности мочи выше 1,020, осмоляльности выше 500 мосмоль/кг, содержании натрия ниже 20 ммоль/л и экскретируемой фракции натрия (ЭФ Na) ниже 1 % острая почечная недостаточность, скорее всего, преренальная. В тех же случаях, когда удельный вес и осмоляльность мочи низкие (соответственно < 1,010 и < 350 мосмоль/кг), а уровень натрия и ЭФ Na повышены (соответственно > 40 ммоль/л и > 2 % у новорожденных > 10 %), по всей вероятности, имеет место ренальная острая почечная недостаточность. ЭФ Na рассчитывают по формуле:

$$\text{ЭФ Na (\%)} = \frac{\text{натрий в моче} \times \text{креатинин в плазме}}{\text{натрий в плазме} \times \text{креатинин в моче}} \times 100.$$

При рентгенографии грудной клетки можно обнаружить кардиомегалию и застой в легких, свидетельствующие о перегрузке объемом, а при УЗИ почек — гидронефроз и/или гидроуретер, отражающие обструкцию мочевых путей. В сомнительных случаях для уточнения характера острой почечной недостаточности (преренальной или ренальной) приходится проводить биопсию почек.

Таблица 666.1

## Лабораторные показатели при преренальной и ренальной острой почечной недостаточности

Показатель	Преренальная	Ренальная
Удельный вес мочи	> 1,020	< 1,010
Осмоляльность мочи (мос-моль/кг)	> 500	< 350
Содержание натрия в моче (ммоль/л)	< 20	> 40
Экскретируемая фракция натрия (%)	< 1	> 2
Отношение азота мочевины к креатинину в крови	> 20	< 20

## Лечение

**Медикаментозное лечение.** При обструкции мочевых путей у маленьких детей (например, у новорожденных с подозрением на наличие клапанов в задней части мочеиспускательного канала) сразу же вводят катетер в мочевой пузырь. Катетеризацию мочевого пузыря осуществляют и у подростков, находящихся на постельном режиме, чтобы точно определять диурез при острой почечной недостаточности.

Уже при начальном обследовании больных крайне важно выяснить наличие гипо- или гиперволемии. Если нет признаков перегрузки объемом или сердечной недостаточности, то внутривенно вводят изотонический солевой раствор (20 мл/кг в течение 30 мин). В отсутствие кровопотери или гипопроteinемии коллоидные растворы не нужны. При выраженной гиповолемии может потребоваться дополнительное одномоментное введение жидкости (см. т. 2, п. 122.2). В сомнительных случаях оценить ОЦК помогает определение ЦВД. После восстановления внутрисосудистого объема диурез обычно возобновляется в первые 2 ч. В противном случае у больного, по-видимому, ренальная или постренальная острая почечная недостаточность.

Диуретики можно применять только после восстановления ОЦК. Однократно внутривенно вводят фуросемид (2–4 мг/кг) или буметанид (0,1 мг/кг). В отсутствие эффекта возможна длительная инфузионная диуретическая терапия. Для увеличения кровотока в корковом веществе почек многие клиницисты дополнительно вводят дофамин (2–3 мкг/кг/мин), хотя целесообразность его не доказана.

Если диурез не восстанавливается, диуретики отменяют. В таких условиях необходимо ограни-

чить прием жидкости. При относительно нормальном внутрисосудистом объеме потребление жидкости вначале ограничивают 400 мл/м<sup>2</sup> в сутки (для восполнения неощутимых потерь) плюс количество, равное суточному диурезу. Внепочечные потери жидкости (кровотечение, понос) необходимо восполнять соответствующими растворами с точностью до миллилитра. При выраженной гиперволемии ограничение жидкости должно быть более строгим. Для поддержания объема обычно используют раствор глюкозы без электролитов; состав растворов подбирают в соответствии с электролитным балансом. Количество потребляемой жидкости, ее потерю с мочой и стулом, массу тела и содержание химических веществ в сыворотке следует определять ежедневно.

Быстро развивающаяся при острой почечной недостаточности *гиперкалиемия* (> 6 ммоль/л) может приводить к нарушению ритма сердца, его остановке и смерти. Первый ЭКГ-признак развивающейся гиперкалиемии — появление остrokонечных зубцов *T*. Затем следуют расширение комплекса *QRS*, депрессия сегмента *ST*, желудочковые аритмии и остановка сердца.

При возрастании уровня калия в сыворотке до 6 ммоль/л принимают меры к его снижению. Калий исключают как из диеты, так и из растворов для внутривенного введения. Внутрь или в клизме назначают ионообменную смолу, эффект которой проявляется через несколько часов. При однократном введении смолы в дозе 1 г/кг можно ожидать снижения уровня калия в сыворотке крови примерно на 1 ммоль/л. Смолу можно вводить каждые 2 ч; частота ее введения ограничивается главным образом риском перегрузки натрием.

При высоком уровне калия в сыворотке (выше 7 ммоль/л), особенно если при этом возникают изменения ЭКГ, помимо ионообменных смол используют:

- 1) 10% раствор глюконата кальция (1 мл/кг), вводимый за 3–5 мин;
- 2) бикарбонат натрия (1–2 ммоль/кг внутривенно), вводимый за 5–10 мин;
- 3) обычный инсулин (0,1 ЕД/кг) с 50% глюкозой (1 мл/кг), вводимый в течение 1 ч.

Глюконат кальция препятствует вызываемому калием повышению возбудимости миокарда, но не снижает уровень калия в сыворотке крови. Бикарбонат натрия и инсулин с глюкозой способствуют перемещению калия из внеклеточного простран-

ства во внутриклеточное. Поскольку эффект всех этих мероприятий наступает лишь через несколько часов, для устранения сохраняющейся гиперкалиемии проводят диализ.

Вследствие задержки в организме ионов водорода, фосфата и сульфата обычно развивается легкий *метаболический ацидоз*, который, однако, редко требует лечения. При выраженном ацидозе (рН артериальной крови  $< 7,15$ ; уровень бикарбоната  $< 8$  ммоль/л) внутривенно вводят бикарбонат. Повышение его уровня в сыворотке примерно до 12 ммоль/л увеличивает рН артериальной крови до 7,2. Дальнейшую коррекцию ацидоза после нормализации уровня кальция и фосфора в сыворотке крови можно проводить, назначая бикарбонат внутрь. Быстрое устранение ацидоза внутривенным введением бикарбоната сопряжено с риском развития тетании, так как при этом снижается концентрация ионизированного кальция (см. также т. 2, п. 113.9).

При *гипокальциемии* прежде всего снижают уровень фосфата в сыворотке. За исключением случаев тетании, внутривенно вводить кальций не следует, чтобы избежать отложения его солей в мягких тканях. Нужно придерживаться диеты с низким содержанием фосфора и принимать связывающие фосфат средства, препятствующие всасыванию и способствующие его выведению с калом. Обычно назначают карбонат кальция (в таблетках или в виде суспензии), ацетат кальция и севеламер (ренагел), начиная с приема 1–3 таблеток во время еды. Суточную дозу постепенно увеличивают, пока уровень фосфора в сыворотке крови не придет в норму. Ранее широко применявшиеся соединения алюминия должны быть исключены, так как алюминий обладает токсическим свойством.

Вследствие разведения крови обычно развивается *гипонатриемия*, устранения которой следует добиваться ограничением жидкости, а не введением натрия хлорида. Гипертонический (3%) солевой раствор можно вводить лишь при появлении симптомов гипонатриемии (судороги, сонливость) или при уровне натрия в сыворотке крови ниже 120 ммоль/л. Для быстрого доведения этого уровня до 125 ммоль/л используют следующую формулу:

$$\text{Нужное количество NaCl (ммоль)} = 0,6 \times \text{масса тела (кг)} \times [125 - \text{уровень Na в сыворотке (ммоль/л)}].$$

Тромбоцитопения, стресс и гепарин (используемый при гемодиализе) увеличивают у больных вероятность *желудочно-кишечных кровотечений*. Для профилактики этого осложнения обычно применяют  $H_2$ -блокаторы (ранитидин) внутрь или внутривенно.

Первичный патологический процесс и/или увеличение внеклеточного объема жидкости могут обуславливать гиперренинэмию с *повышением АД*. Артериальная гипертензия чаще всего наблюдается у больных с острым гломерулонефритом или ГУС. Важнейшее значение в этих условиях приобретает ограничение жидкости и соли; можно вводить и диуретики (см. т. 4, гл. 538). Артериальное давление относительно быстро снижается под действием исадипина (разовая доза 0,05–0,15 мг/кг, максимум 5 мг 4 раза в сутки) или нифедипина (0,25–0,5 мг/кг внутрь, максимум 10 мг каждые 2–6 ч). Для поддержания давления на должном уровне применяют антагонисты кальция (амлодипин, 0,1–0,6 мг/кг/сут в 1–2 приема),  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол — 0,5–8 мг/кг/сут в 2–3 приема; лабеталол — 4–40 мг/кг/сут в 2–3 приема). Детям с тяжелыми симптомами артериальной гипертензии, требующим неотложной помощи, проводят длительные инфузии нитропрусида натрия (0,5–10 мкг/кг/мин), лабеталола (0,25–3,0 мг/кг/ч) или эсмолола (150–300 мкг/кг/мин) и после стабилизации давления назначают гипотензивные средства внутрь.

*Неврологическая симптоматика* острой почечной недостаточности включает головную боль, судороги, сонливость и затемнение сознания. Причиной этого может быть гипонатриемия, гипокальциемия, артериальная гипертензия, кровоизлияние в мозг, васкулит с поражением сосудов головного мозга и уремия. Лучшим средством для устранения судорог является диазепам. Лечение должно быть направлено на коррекцию провоцирующих изменений.

*Анемия* обычно выражена слабо (уровень гемоглобина 90–100 г/л) и обусловлена в основном разведением крови. Однако при ГУС, СКВ, кровотечениях или при длительной острой почечной недостаточности, если уровень гемоглобина падает ниже 70 г/л, может потребоваться переливание эритроцитарной массы. При гиперволемии переливание крови сопряжено с риском дальнейшего увеличения внутрисосудистого объема, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и отека

легких. Медленное (в течение 4–6 ч) переливание эритроцитной массы (10 мл/кг) уменьшает этот риск. Использование свежих отмытых эритроцитов сводит к минимуму и риск гиперкалиемии. При выраженной гиперволемии или гиперкалиемии переливания крови безопаснее всего производить во время диализа.

Особое значение имеет *питание* больных. В большинстве случаев необходимо ограничивать содержание натрия, калия и фосфора в диете. Потребление белка следует ограничивать не слишком строго; уменьшить накопление азотистых шлаков можно с помощью высококалорийной диеты. Больных с острой почечной недостаточностью, находящихся в критическом состоянии, переводят на парентеральное питание, обогащенное незаменимыми аминокислотами.

**Диализ.** Показания к диализу при острой почечной недостаточности включают:

1) перегрузку объемом с артериальной гипертензией и/или отеком легких, не устранимыми диуретиками;

- 2) сохраняющуюся гиперкалиемию;
- 3) тяжелый метаболический ацидоз, не устранимый лекарственными средствами;
- 4) неврологические симптомы (нарушения психики, судороги);
- 5) уровень азота мочевины в крови выше 100–150 мг% (или ниже, если быстро возрастает);
- 6) нарушение кальций-фосфорного баланса с гипокальциемической тетанией.

Кроме того, диализ показан при невозможности обеспечить достаточное питание в условиях резкого ограничения жидкости. Длительность диализа при острой почечной недостаточности колеблется от нескольких дней до 12 нед. Многие больные нуждаются в нем на протяжении 1–3 нед. В табл. 666.2 перечислены преимущества и недостатки трех видов диализа, используемых в настоящее время.

**Периодический гемодиализ** проводят у больных с относительно стабильной гемодинамикой. С помощью экстракорпорального замкнутого контура с насосом и катетеризации крупных вен за 3–4 сеанса удаётся выводить из организма боль-

Таблица 666.2

**Перитонеальный диализ (ПД), периодический гемодиализ (ПГД) и хроническая почечная заместительная терапия (ХПЗТ)**

	ПД	ПГД	ХПЗТ
<i>Преимущества</i>			
Удаление жидкости	+	++	++
Удаление мочевины и креатинина	+	++	+
Удаление калия	++	++	+
Удаление токсинов	+	++	+
<i>Осложнения</i>			
Боль в животе	+	–	–
Кровотечение	–	+	+
Нарушения равновесия	–	+	–
Нарушение электролитного баланса	+	+	+
Необходимость гепаринизации	–	+	+
Гипергликемия	+	–	–
Артериальная гипотония	+	++	+
Гипотермия	–	–	+
Инфицирование крупных сосудов	–	+	+
Грыжа (паховая, передней брюшной стенки)	+	–	–
Перитонит	+	–	–
Потеря белка	+	–	–
Угнетение дыхания	+	–	–
Тромбоз сосудов	–	+	+

шое количество жидкости и электролитов. Перитонеальный гемодиализ проводят 3–7 раз в неделю, руководствуясь состоянием водно-электролитного обмена у больного.

**Перитонеальный диализ** используют в основном у новорожденных и грудных детей, хотя его можно проводить в любом возрасте. В брюшную полость через разрез или чрескожный катетер вводят гипертоническую жидкость, оставляют ее там на 45–60 мин, а затем удаляют мануально или с помощью насоса. С диализатом удаляются вода и электролиты. Такие циклы повторяют ежедневно в течение 8–24 ч под контролем водно-электролитного баланса у больного.

Введения антикоагулянтов не требуется. При поражении органов брюшной полости перитонеальный диализ противопоказан.

**Хроническую почечную заместительную терапию** проводят у больных с нестабильной гемодинамикой, сепсисом или множественным поражением внутренних органов в отделениях реанимации. При этом с помощью специальной помпы из крови удаляются жидкость, электролиты и другие растворенные вещества малого и среднего размера непрерывно на протяжении всех суток. Обычно катетер с двумя просветами помещают в подключичную, внутреннюю яремную или бедренную вену, подсоединяя его к экстракорпоральному контуру с высокопроницаемым фильтром, через который насос прогоняет кровь больного.

Хроническую почечную заместительную терапию можно проводить тремя разными способами. При непрерывной веновенозной гемофильтрации большое количество жидкости под давлением проходит через фильтр, оставляя на нем молекулы мочевины, креатинина, фосфора и мочевой кислоты. Объем крови восполняют внутривенным введением растворов нужного состава. Непрерывный веновенозный гемодиализ основан на принципе диффузии диализата через мембрану; ультрафильтрат возвращается в кровь. Восполнения жидкости при этом не требуется. Наиболее эффективным способом удаления растворенных веществ из крови является гемодиализ с одновременной плазмафильтрацией.

**Прогноз.** Летальность детей с острой почечной недостаточностью зависит от природы основного патологического процесса, а не от самой почечной недостаточности. При постинфекционном гломерулонефрите она достаточно мала (< 1%), тогда

при множественном поражении внутренних органов она превышает 90%.

Прогноз в отношении восстановления функции почек также зависит от заболевания, вызвавшего острую почечную недостаточность. При прerenальной острой почечной недостаточности, ГУС, остром канальцевом некрозе, остром интерстициальном нефрите или синдроме распада опухоли можно ожидать восстановления функции почек. С другой стороны, в случаях острой почечной недостаточности при большинстве форм быстро прогрессирующего гломерулонефрита, двустороннем тромбозе почечных вен или двустороннем некрозе коркового вещества на это рассчитывать не приходится.

Продолжительным может быть медикаментозное лечение последствий острой почечной недостаточности — ХПН, артериальной гипертонии, почечного канальцевого ацидоза и нарушения концентрационной способности почек.

## Литература

- Aligren R. L., Marbury T. C., Noor Rahman S. et al.* Anaritide in acute tubular necrosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 828.
- Bellomo R., Chapman M., Finfer S. et al.* Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomized trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139–43.
- Brater D. C.* Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387.
- Denton M. D., Chertow G. M., Brady H. R.* «Renal-dose» dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996; 49: 4.
- Gouyon J. B., Guignard J.-P.* Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1037–44.
- Jones D. P., Mahmoud H., Chesney R. W.* Tumor lysis syndrome: Pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 206–12.
- Manns M., Sigler M. H., Teehan B. P.* Continuous renal replacement therapies: An update. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 185–207.
- Mindell J. A., Chertow G. M.* A practical approach to acute renal failure. *Med Clin North Am* 1997; 81: 731.
- Niaudet P., Haj-Ibrahim M., Gagnadoux M.-F. et al.* Outcome of children with acute renal failure. *Kidney Int* 1985; 17 (Suppl.): 148.
- Thadhani R., Pascual M., Bonventre J. V.* Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448.
- Toth-Heyn, Drukker A., Guignard J.-P.* The stressed neonatal kidney: From pathophysiology to clinical management of

neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 227–39.

## 666.2. ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая почечная недостаточность — состояние необратимого снижения СКФ. Среди детей ХПН встречается с частотой 18:1 000 000. За последние 40 лет благодаря активным диетическим мероприятиям, применению рекомбинантных эритропоэтина и гормона роста, улучшению методов диализа и трансплантации почек прогноз ХПН стал гораздо более благоприятным.

**Этиология.** ХПН у детей может быть следствием врожденных, приобретенных, наследственных или метаболических заболеваний, поражающих почки; возраст пациентов, в котором она развивается, зависит от характера основного заболевания. У детей до 5 лет ХПН чаще всего является следствием врожденных аномалий, таких как гипоплазия и/или дисплазия почек и обструкция мочевых путей.

После 5-летнего возраста среди причин ХПН преобладают приобретенные (различные формы гломерулонефрита) и наследственные заболевания (семейная ювенильная мочекаменная болезнь, синдром Альпорта). ХПН, обусловленная метаболическим расстройством (цистиноз, гипероксалурия) и некоторыми наследственными болезнями (поликистоз почек), может возникать у детей любого возраста.

**Патогенез.** ХПН может развиваться даже после устранения первоначальной причины поражения почек. Нарастание степени повреждения почечной функции зависит от увеличения нагрузки на нефроны, сохраняющейся протеинурии, повышения системного или внутрипочечного АД, отложения солей кальция в почках и гиперлиппротеидемии.

Считается, что повышенная нагрузка является общим конечным звеном патогенеза повреждения клубочков независимо от исходной причины почечной патологии. По мере потери части нефронов кровотоков в сохранившихся клубочках возрастает, что увеличивает фильтрационную нагрузку на них и приводит к их структурной и функциональной гипертрофии. Ускорение фильтрации на время компенсирует снижение общей функции почек. Однако повышение гидростатического давления непосредственно повреждает стенки клубочковых

капилляров. Токсическое влияние оказывает, вероятно, и возрастание белковой нагрузки на механизмы фильтрации. Со временем количество нормальных нефронов все более уменьшается, нагрузка на них продолжает возрастать — формируется порочный круг, приводящий к снижению почечной функции.

В прогрессировании ХПН могут принимать участие и другие факторы, в частности протеинурия; исследования показывают, что снижение протеинурии замедляет развитие ХПН. Белки, проходящие сквозь стенку клубочковых капилляров, помимо своего прямого токсического эффекта, привлекают в нефрон моноциты/макрофаги, которые ускоряют склероз клубочков и фиброз тубулоинтерстициальной ткани. Ускорение этих процессов происходит и под влиянием артериальной гипертензии, которая способствует повреждению стенки почечных артериол и увеличивает фильтрационную нагрузку в сохранившихся клубочках.

Гиперфосфатемия с отложением кальциевых солей в интерстициальной ткани почек и стенках сосудов также ускоряет развитие ХПН. Наконец, гиперлиппротеидемия, характерная для больных с ХПН, оказывает повреждающее действие на функцию клубочков за счет своего прооксидантного свойства.

Таким образом, ХПН можно рассматривать как процесс непрерывного нарастания биохимических сдвигов и клинических симптомов. Патофизиологические проявления ХПН перечислены в табл. 666.3. Многие клиницисты различают дисфункцию почек следующих степеней.

- Легкая хроническая дисфункция: СКФ 50–75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
- Умеренная хроническая дисфункция: СКФ 25–50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
- Хроническая почечная недостаточность: СКФ 10–25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
- Терминальная стадия ХПН: СКФ < 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Клинические проявления.** Клинические проявления ХПН крайне разнообразны и зависят от причины повреждения почек. Если причиной является гломерулонефрит и нефротический синдром, то развиваются отеки, повышение АД, гематурия и протеинурия. У детей с врожденными аномалиями (дисплазия почек или обструкция мочевых путей) уже в неонатальном периоде отмечают задержку развития, обезвоженность, инфекции мочевых пу-

Таблица 666.3

## Патофизиология ХПН

Проявление	Механизм
Накопление азотистых шлагов	Снижение СКФ
Ацидоз	Снижение синтеза аммиака Нарушение реабсорбции бикарбоната Снижение экскреции кислоты
Задержка натрия	Повышение продукции ренина Олигурия
Потеря натрия	Осмотический диурез Повреждение канальцев
Нарушение концентрационной способности	Осмотический диурез Повреждение канальцев
Гиперкалиемия	Снижение скорости клубочковой фильтрации Метаболический ацидоз Избыточное потребление калия Гипорениновый гипоальдостеронизм
Почечная остеодистрофия	Нарушение продукции 1,25-дигидроксиголекальциферола в почках Гиперфосфатемия Гипокальциемия Вторичный гиперпаратиреоз
Задержка роста	Недостаточная калорийность питания Почечная остеодистрофия Метаболический ацидоз Анемия Резистентность к гормону роста

тей или явную почечную недостаточность. Широкое использование дородового УЗИ позволяет пренатально выявлять многие из этих нарушений, что способствует раннему началу лечения. Проявления семейного ювенильного нефронофтиза могут быть очень скудными; неспецифические симптомы включают головную боль, утомляемость, сонливость, анорексию, рвоту, полидипсию, полиурию и задержку роста на протяжении ряда лет.

Дети с ХПН выглядят бледными, их кожа имеет желтоватый оттенок. Для больных с длительной ХПН, не получающих лечения, характерны низкорослость и костные нарушения (почечная остеодистрофия) (см. также пп. 670.3 и 660.5). Признаки увеличения объема внеклеточной жидкости (отеки, артериальная гипертензия и др.) наблюдаются при ХПН любой этиологии.

При лабораторном исследовании повышен уровень азота мочевины и креатинина в сыворотке

Проявление	Механизм
Анемия	Снижение продукции эритропоэтина Дефицит железа Недостаточность фолатов Недостаточность витамина В <sub>12</sub> Уменьшение срока жизни эритроцитов
Кровоточивость	Нарушение функции тромбоцитов
Инфекции	Нарушение функции гранулоцитов Нарушение клеточного иммунитета Использование катетеров для диализа
Неврологические симптомы (утомляемость, нарушение концентрации внимания, головная боль, сонливость, потеря памяти, судороги, периферическая невропатия)	Уремический фактор Токсическое влияние алюминия Артериальная гипертензия
Желудочно-кишечные расстройства	Гастроэзофагеальный рефлюкс Замедление моторики кишечника
Артериальная гипертензия	Перегрузка объемом Повышение продукции ренина
Гиперлиппротеидемия	Снижение активности липопротеидлипазы в плазме
Перикардит/кардиомегалия	Уремический фактор Артериальная гипертензия Перегрузка объемом
Нарушение толерантности к глюкозе	Инсулинорезистентность тканей

крови. Степень дисфункции почек оценивают по следующей формуле:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{k \times \text{рост (см)}}{\text{креатинин сыворотки (мг\%)}}$$

где  $k = 0,33$  для детей до 1 года с малой массой тела при рождении,  $0,45$  — для детей до 1 года с нормальной массой тела,  $0,55$  — для детей и подростков-девочек и  $0,70$  — для подростков-мальчиков.

Можно обнаружить также гиперкалиемию, гипонатриемию (при перегрузке объемом), ацидоз, гипокальциемию, гиперфосфатемию и повышенную концентрацию мочевой кислоты. При тяжелой протеинурии отмечается гипоальбуминемия. Обычно имеет место нормохромная нормоцитарная анемия, а также повышение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке. При ХПН вследствие гломерулонефрита наблюдается гематурия и протеинурия. При ХПН на почве врожденных

аномалий (дисплазии почек) изменения мочи, не считая ее низкой относительной плотности, минимальны.

**Лечение.** Лечение ХПН направлено на замещение отсутствующей или сниженной функции почек (которая ухудшается параллельно снижению СКФ) и на замедление прогрессирования почечной дисфункции. Детей с ХПН следует лечить в крупных медицинских центрах, где имеются врачи разных специальностей и возможны надлежащий уход, социальная, диетологическая и психологическая поддержка.

Необходимо пристально следить за клиническим состоянием и лабораторными показателями больного. Анализы крови должны включать определение уровня гемоглобина и электролитов, азота мочевины, креатинина, кальция, фосфора, альбумина, активности ЩФ. Периодическое определение ПТГ (с помощью методов, позволяющих отличить интактный гормон от его С-концевого фрагмента) и рентгенография дают возможность выявить ранние признаки почечной остеодистрофии. Периодически проводят также ЭхоКГ, позволяющую определить гипертрофию левого желудочка и нарушение функции сердца.

**Нарушения водно-электролитного обмена.** Потребление нужного количества натрия с пищей обеспечивает нормальный баланс натрия и воды в большинстве случаев ХПН. Однако при дисплазии почек полиурия сопровождается потерей большого количества натрия. В таких случаях показана низкокалорийная диета большого объема с добавками натрия. С другой стороны, дети с высоким АД, отеками или сердечной недостаточностью нуждаются в ограничении натрия и диуретической терапии. Ограничение жидкости обычно показано лишь в терминальной стадии ХПН, требующей диализа.

Калиевый баланс обычно также нарушается лишь на требующей диализа стадии ХПН. Однако если ребенок потребляет избыточное количество калия с пищей либо у него имеется выраженный ацидоз или гипорениновый гипоальдостеронизм (вследствие деструкции юкстагломерулярного аппарата, секретирующего ренин), гиперкалиемия развивается даже на фоне умеренной дисфункции почек. При гиперкалиемии ограничивают потребление калия, назначают внутрь подщелачивающие средства и/или ионообменную смолу (каексалат).

**Ацидоз.** Метаболический ацидоз (из-за снижения экскреции кислоты) наблюдается практи-

чески у всех детей с ХПН. Для поддержания концентрации бикарбоната в сыворотке крови выше 22 ммоль/л применяют бицитру (1 ммоль цитрата натрия/мл) или таблетки бикарбоната натрия (659 мг эквивалентны 8 ммоль щелочи).

**Питание.** По мере снижения функции почек больные обычно нуждаются во все большем ограничении различных компонентов диеты. Потребление фосфора, калия и натрия ограничивают с учетом данных лабораторных исследований и состояния водного обмена. Для кормления грудных детей с ХПН, как правило, используют смеси со сниженным содержанием фосфата (Similac PM 60/40).

Оптимальная калорийность диеты при ХПН не определена, но считается, что она должна соответствовать рекомендованной суточной потребности в калориях для данного возраста. Потребление белка должно составлять 2,5 г/кг/сут; рекомендуются белки с высокой биологической ценностью, которые содержат в основном незаменимые аминокислоты и при распаде которых образуется мало азотистых шлаков. Такие белки содержатся в основном в яйцах и молоке, а также в мясе, рыбе и птице.

Диету (при консультации с диетологом) составляют с учетом вкусов больного и степени дисфункции почек. Потребление калорий у грудных детей можно увеличить, добавляя смеси с тем или иным содержанием углеводов, жиров (триглицеридов со среднецепочечными жирными кислотами) и белков. В более позднем возрасте можно использовать специальные продукты, имеющиеся в продаже. Если с помощью диеты не удается обеспечить достаточного потребления калорий и/или прибавки массы тела и нормальной скорости роста, можно прибегнуть к питанию через назогастральный или назоудоденальный зонд. Иногда приходится устанавливать гастростому. Питательные растворы обычно вводят в течение всей ночи.

У детей с ХПН возможен гиповитаминоз из-за недостаточного содержания водорастворимых витаминов в диете или их потерь во время диализа, поэтому необходимы соответствующие витаминные добавки. Препараты цинка и железа назначают лишь при подтверждении их дефицита в организме. Дополнительного приема жирорастворимых витаминов А, Е и К, как правило, не требуется.

**Рост.** Одним из наиболее значительных последствий ХПН является отставание в росте. Это связано главным образом с развитием резистент-

ности к гормону роста; его уровень в крови повышен, но из-за дефекта ИФР-связывающих белков содержание ИФР-1 снижено.

Детям, рост которых (несмотря на достаточную калорийность питания, устранение анемии и метаболического ацидоза) остается ниже нормы более чем на 2 SD, могут помочь фармакологические дозы рекомбинантного человеческого гормона роста. Начинают с подкожного введения этого препарата в суточной дозе 0,05 мг/кг; в дальнейшем дозу корректируют, добиваясь нормализации скорости роста для данного возраста.

Лечение рекомбинантным человеческим гормоном роста продолжают до тех пор, пока пациент не достигнет 50-го перцентилиа усредненного роста родителей или прогнозируемого окончательного роста. После трансплантации почки лечение гормоном роста отменяют. Длительное применение этого препарата нормализует окончательный рост у большинства больных.

**Почечная остеодистрофия.** Почечная дистрофия — это поражение костей при ХПН. Причиной почечной остеодистрофии у детей чаще всего является вторичный гиперпаратиреоз, характеризующийся фиброзно-кистозным оститом.

На ранних стадиях ХПН, когда СКФ снижается примерно на 50 %, уменьшение функционирующей массы почек приводит к снижению активности почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы и синтеза активной формы витамина D (1,25-дигидроксиголекальциферола). Дефицит этого витамина сопровождается нарушением всасывания кальция в кишечнике, гипокальциемией и повышением активности окоцитовидных желез. Повышенная секреция ПТГ в какой-то степени компенсирует гипокальциемию за счет увеличения резорбции костной ткани. На более поздних этапах ХПН (при снижении СКФ на 75–80 %) механизмы компенсации гиперфосфатемии (усиление экскреции фосфата) оказываются несостоятельными, уровень фосфата в крови повышается, что усугубляет гипокальциемию и еще больше усиливает секрецию ПТГ.

**Клинические проявления** почечной остеодистрофии включают мышечную слабость, боль в костях и переломы, возникающие уже при небольшой травме. У растущих детей наблюдаются признаки рахита, варусная и вальгусная деформация длинных костей и остеохондропатия головок бедренных костей. Уровень кальция в сыворотке крови снижен, увеличено содержание фосфора, повышена

активность ЩФ. Уровень ПТГ может быть нормальным. На рентгенограммах предплечий, запястий и голеней видны признаки поднадкостичной резорбции костей с расширением метафизов.

**Лечение** направлено на предотвращение костной деформации и нормализацию скорости роста с помощью диетических мер и медикаментозных средств. Дети и подростки должны получать диету с низким содержанием фосфора, а грудные дети — смеси с низким содержанием фосфора, например Similac PM 60/40. Поскольку полностью исключить потребление фосфора невозможно, применяют связывающие средства, повышающие его выведение с калом. Чаще всего с этой целью используют карбонат и ацетат кальция, хотя все большее применение находят новые, не содержащие кальция вещества (севеламер), особенно у больных с гиперкальциемией.

Алюминий всасывается в ЖКТ и обладает токсическим свойством, поэтому содержащие алюминий связывающие вещества применять нельзя.

Основой лечения почечной остеодистрофии является витамин D. Витаминотерапия показана больным, у которых уровень ПТГ более чем в 3 раза превышает норму или гипокальциемия сохраняется, несмотря на концентрацию фосфора в сыворотке ниже 6 мг%. Начинают с введения кальцитриола в дозе 0,01–0,05 мкг/кг/сут (капсулы по 0,25 мкг или суспензия 1 мкг/мл). В редких случаях используют раствор дигидротрахистерола (0,05–0,20 мг/сут). Все большее применение находят новые аналоги витамина D, не повышающие уровень кальция в крови (паракальцитол и доксеркальциферол), особенно у больных с предрасположенностью к гиперкальциемии. Дозы связывающих фосфат веществ и витамина D следует подбирать так, чтобы поддерживать содержание ПТГ на в 2–3 раза выше нормы, а концентрацию кальция и фосфора в сыворотке — на нормальном для данного возраста уровне. Произведение показателей кальция и фосфата ( $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ ) должно быть ниже 55, чтобы свести к минимуму риск отложения фосфорно-кальциевых солей в мягких тканях.

**Апластическая остеопатия.** При ХПН часто развивается апластическая остеопатия (поражение костей с замедлением их обмена) — остеомаляция, обусловленная чрезмерным подавлением секреции ПТГ, вероятно, вследствие широкого использования кальцийсодержащих веществ, связывающих фосфат, и аналогов витамина D.

**Анемия.** Анемия при ХПН, обусловленная главным образом недостаточной почечной продукцией эритропоэтина, возникает при падении СКФ ниже 35 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

К другим возможным факторам патогенеза анемии относятся дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В<sub>12</sub> и уменьшение срока жизни эритроцитов. В прошлом больные с ХПН нуждались в частом переливании крови, но применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина резко снизило потребность в этой процедуре. Эритропоэтин обычно начинают вводить, когда концентрация гемоглобина составляет менее 100 г/л. Препарат вводят подкожно в дозе 50–150 мг/кг 1–3 раза в неделю. Дозу подбирают с таким расчетом, чтобы концентрация гемоглобина составляла 110–120 г/л. Всем больным, получающим эритропоэтин, необходимо назначать внутрь или внутривенно препараты железа. При неэффективности эритропоэтина следует исключить наличие дефицита железа, скрытой кровопотери, хронической инфекции или воспаления, недостаточности витамина В<sub>12</sub> или фолата, а также фиброза костного мозга (из-за гиперпаратиреоза). Эффект лечения эритропоэтином представлен в боксе 666.2.

◆ **Бокс 666.2.** Оценка терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином

**Преимущества**

- Отказ от переливания компонентов крови или его уменьшение
- Исключение опасности переливания иногруппной крови
- Уменьшение возможности заражения
- Исключение возможности хронической перегрузки железом
- Улучшение аппетита
- Повышение физической работоспособности
- Улучшение сна
- Улучшение самочувствия

**Возможные осложнения**

- Дефицит железа
- Повышение АД
- Судороги
- Тромбоз
- Парциальная красноклеточная аплазия (у взрослых вследствие образования антиэритропоэтиновых антител)

**Артериальная гипертензия.** Из-за перегрузки объемом и/или повышенной продукции ренина у детей с ХПН возможна постоянная артериальная

гипертензия. При перегрузке объемом ограничивают потребление соли (2–3 г в сутки) и применяют петлевые диуретики (фуросемид). При протеинурии средством выбора являются ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл), поскольку они замедляют развитие терминальной стадии ХПН. Антагонисты ангиотензина II (лозартан) эффективно снижают АД и замедляют прогрессирование почечной патологии у больных с диабетической нефропатией. Однако при использовании этих средств необходимо уделять пристальное внимание функции почек и электролитному балансу, особенно у детей с поздней стадией ХПН. При сохранении высокого АД (несмотря на ограничение натрия, прием диуретиков и ингибиторов АПФ) можно использовать антагонисты кальция (амлодипин, нифедипин), средства центрального действия (клонидин) и β-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол).

**Вакцинация.** Детям с ХПН проводят все обычные прививки по той же схеме, что и здоровым детям. Исключение составляет вакцинация живыми вакцинами у больных с гломерулонефритом, получающих иммуносупрессивные средства. Необходимо, однако, изыскивать любую возможность для введения живых вирусных вакцин (против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы) до трансплантации почки, поскольку на фоне иммуносупрессивной терапии такие вакцины вводить не рекомендуется. Всех детей с ХПН следует ежегодно вакцинировать против гриппа.

Реакция детей с ХПН на вакцинацию ослаблена.

**Дозирование лекарственных средств.** Поскольку многие лекарственные вещества выводятся через почки, при ХПН их дозы следует подбирать так, чтобы обеспечить максимальную эффективность и в то же время свести к минимуму риск токсических эффектов (см. т. 2, гл. 144). С этой целью увеличивают интервал между введением лекарственных средств и/или снижают их дозы.

**Прогрессирование болезни.** Улучшить функцию почек при ХПН практически невозможно, однако существующие методы помогают замедлить прогрессирование почечной патологии. Во всех случаях крайне важно поддерживать АД ниже 75-го перцентиля его нормального распределения. При артериальной гипертензии у детей с хронической протеинурией средством выбора являются ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II, показанные при значительной протеинурии, даже е

отсутствие артериальной гипертензии. Необходимо поддерживать концентрацию фосфора в сыворотке крови на нормальном для данного возраста уровне; во избежание отложения фосфатов кальция в тканях кальций-фосфорное произведение должно быть ниже 55. Быстрое лечение инфекционных заболеваний и обезвоживания также способствует сохранению почечной паренхимы.

Другие профилактические мероприятия включают устранение анемии с помощью эритропоэтина, отказ от курения и частого использования НПВС, а также нормализацию уровня липопротеидов в сыворотке. Взрослым пациентам помогает ограничение белка в диете, но для детей это не подходит, так как вредно сказывается на их росте и развитии.

### 666.3. ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Терминальная стадия ХПН — это состояние, при котором дисфункция почек достигла той степени, когда уже невозможно поддерживать жизнь больного даже с помощью максимального медикаментозного лечения, и возникает необходимость в заместительной терапии (диализ или трансплантация почки). В конце концов трансплантация почки становится неизбежной (см. гл. 667), поскольку только она может обеспечить больным детям и их родителям более или менее нормальный образ жизни. Однако судя по североамериканской статистике, 75 % детей с терминальной стадией ХПН перед трансплантацией почки нуждаются в более или менее длительном диализе.

Оптимальный срок для начала диализа определяют с учетом биохимических показателей и клинического состояния больного. Общепринято, что заместительную почечную терапию следует начинать при снижении СКФ (по клиренсу креатинина) до 10–15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, включая перегрузку объемом, нарушение электролитного баланса, ацидоз, отставание в росте и симптомы уремии (утомляемость, тошнота и снижение школьной успеваемости), которые не удается устранить другим способом. Летальность детей и молодых людей с терминальной стадией ХПН примерно на 25 % связана с сердечно-сосудистыми нарушениями. Большинство нефрологов стараются начинать диализ достаточно рано, чтобы предотвратить развитие

резких нарушений водно-электролитного обмена, истощения и уремии.

При выборе метода диализа следует учитывать индивидуальные потребности больного ребенка. В Северной Америке в  $\frac{2}{3}$  случаев проводят перитонеальный диализ, в  $\frac{1}{3}$  — гемодиализ. Определяет выбор метода диализа возраст: у 88 % детей до 5 лет используется перитонеальный диализ, у 54 % детей старше 12 лет — гемодиализ.

При перитонеальном диализе мембраной служит брюшина. Избыток воды удаляется из организма по осмотическому градиенту, создаваемому высокой концентрацией глюкозы в диализирующем растворе; шлаки через капилляры брюшины попадают в диализат. Раствор в брюшную полость вводят через специальный катетер.

Используют либо постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, либо один из способов постоянного циклического перитонеального диализа (с помощью автоматического насоса). В Северной Америке чаще всего проводят постоянный циклический диализ во время сна, что освобождает ребенка и его родителей от процедуры в дневное время и уменьшает риск перитонита и других осложнений. Поскольку перитонеальный диализ менее эффективен, чем гемодиализ, его следует проводить не 3 раза в неделю (как гемодиализ), а ежедневно (бокс 666.3).

#### ◆ Бокс 666.3. Оценка перитонеального диализа у детей с терминальной стадией ХПН

##### Преимущества

- Возможность проведения на дому
- Техническая простота (по сравнению с гемодиализом)
- Возможность проживания вдали от медицинского учреждения
- Возможность посещать школу и заниматься внешкольными делами
- Необходимость менее строгой диеты
- Менее дорог, чем гемодиализ

##### Недостатки

- Возможная непроходимость катетера
- Возможная инфекция (в месте введения катетера)
- Снижение аппетита (из-за переполнения брюшной полости)
- Неприятный вид
- Нагрузка на лиц, обслуживающих больного

В отличие от перитонеального гемодиализа обычно проводится в клинике. Как правило, тре-

буется 3 сеанса в неделю, каждый из которых занимает 3–4 ч. Для доступа к кровотоку больного используют хирургически созданный артериовенозный шунт, сосудистый трансплантат или катетеры, вводимые в подключичную или внутреннюю яремную вену.

## Литература

- Aronoff G. R., Berns J. S. et al. (eds.) Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults, 4th ed. — Philadelphia: American College of Physicians, 1999.
- Brouhard B. H., Donaldson L. A., Lawry K. W. et al. Cognitive functioning in children on dialysis and post-transplantation. *Pediatr Transplant* 2000; 4: 261–7.
- Fischbach M., Terzic J., Menouer S. et al. Hemodialysis in children: Principles and practice. *Semin Nephrol* 2001; 21: 470–9.
- Fivush B. A., Neu A. M. Immunization guidelines for pediatric renal disease. *Semin Nephrol* 1998; 3: 256–63.
- Goodman W. G., Goldin J., Kuizon B. D. et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83.
- Haffner D., Schaefer F., Nissel R. et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 923–30.
- Hebert L. A., Wilmer W. A., Falkenhain M. E. et al. Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int* 2001; 59: 1211–26.
- Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
- Lerner G. R., Warady B. A., Sullivan E. K. et al. Chronic dialysis in children and adolescents: The 1996 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 404–17.
- Parekh R. S., Carroll C. E., Wolfe R. A. et al. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002; 141: 197–207.
- Parekh R. S., Flynn J. T., Smoyer W. E. et al. Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2418–26.
- Pastan S., Bailey J. Dialysis therapy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1428.
- Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359–64.
- Salusky I. B., Goodman W. G. Adynamic renal osteodystrophy: is there a problem? *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1978–85.

- Sanchez C. P. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 2001; 21: 441–50.
- Scharer K., Schmidt K. G., Soergel M. Cardiac function and structure in patients with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 951–65.
- Schwartz G. J., Brion L. P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–90.
- Valderrabano F., Jofre R., Lopez-Gomez J. M. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 443–64.
- Warady B. A., Alexander S. R., Watkins S. et al. Optimal care of the pediatric end-stage renal disease patient on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 567–83.
- Warady B. A., Belden B., Kohaut E. Neurodevelopmental outcome of children initiating peritoneal dialysis in early infancy. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 759–65.

## Глава 667

### Трансплантация почки

Родриго Э. Урицар (*Rodrigo E. Urizar*)

Дети с терминальной стадией ХПН, которым длительно проводят диализ, часто отстают в общем и половом развитии и испытывают трудности в общении с окружающими. Поэтому оптимальным способом их лечения является ранняя трансплантация почки от живого родственника или трушной почки (последняя — с меньшим успехом).

**Эпидемиология.** В США ежегодно регистрируется 20 новых случаев терминальной стадии ХПН на 1 млн детей, преимущественно в возрасте 11–15 лет. Среди детей до 1 года этот показатель составляет 0,2:1 000 000. В США и Канаде к январю 2001 г. было зарегистрировано и наблюдалось более 80 % детей с ХПН, находящихся на диализе, перенесших трансплантацию почки или лечатся по поводу осложнений трансплантации. С начала регистрации (1987) одна трансплантация была произведена 6878 (57,44 %) из 11 973 детей, в 667 случаях (из 7545 трансплантаций, или 63 %) производилась повторная трансплантация одному и тому же больному. Из оставшегося числа детей с ХПН (3271, или 27,3 %) 1340 (11,2 %) ожидали трансплантацию. В 22 % случаев родственная

трансплантация осуществлялась без предварительного диализа (бокс 667.1).

◆ **Бокс 667.1.** Условия и показания к трансплантации почки (от живых родственников или трупов) у детей

- ХПН любой этиологии или ее терминальная стадия
- Подбор взрослого донора по возрасту и массе тела
- Хороший питательный статус
- Отсутствие:
  - активного инфекционного процесса;
  - выраженной умственной отсталости;
  - обструкции мочевых путей (во многих случаях приходится накладывать обходные анастомозы толстой кишки и производить пластику мочевого пузыря);
  - заболеваний ЖКТ, печени, поджелудочной железы, сердечно-сосудистой патологии;
  - тяжелых психических и поведенческих нарушений или нежелания соблюдать лечебный режим и диету;
  - сенсбилизации реципиента антигенами HLA;
  - выраженного ожирения.

*Mawrer S. M., Nevins T. E., Ascher N. Renal transplantation in children. In: Pediatric Kidney Disease / C. M. Edelman Jr. (ed.) — Boston: Little, Brown & Company, 1992. — P. 941–81.*

Хорошее функционирование трансплантата (от живых родственников или трупа) может полностью восстанавливать здоровье реципиента. Тем не менее больной и его родственники должны отдавать себе отчет в том, что трансплантация почки не гарантия здоровья. Плохое функционирование трансплантата (хроническая реакция отторжения) сопряжено с ростом заболеваемости, смертности и с возвращением к длительному диализу. Недолговечность трансплантированной почки обуславливает необходимость нескольких трансплантаций одному и тому же больному, чему препятствует ограниченное число подходящих трупных почек. Последнее может быть связано с неопределенностью законодательства и позиции профессионального сообщества по отношению к забору органов от трупа. Ежегодная потребность в трансплантации почки почти в 3 раза превышает число проводимых операций. По расчетам в США для 180 000 больных, находящихся на диализе, требуется 100 000 почек, что в настоящее время невозможно, поэтому

приходится брать почки у детей моложе 15 лет после смерти мозга. Попытки ксенотрансплантации (от других видов) в настоящее время проводятся лишь в эксперименте.

Причины терминальной стадии ХПН у больных разного возраста различны: врожденная патология почек (53 %), гломерулонефрит (20 %), фокально-сегментарный гломерулосклероз (12 %), метаболические (10 %) и другие (5 %) заболевания (табл. 667.1 и бокс 667.2). Хотя значительный процент случаев приходится на долю гломерулопатий (особенно среди больных в возрасте 13–17 лет), у детей моложе 5 лет преобладают врожденная патология и обструктивные процессы.

◆ **Бокс 667.2.** Наиболее частые наследственные метаболические заболевания у детей, приводящие к терминальной стадии ХПН

- Нефронофтиз — медуллярная кистозная болезнь
- Врожденный нефротический синдром
- Синдром Альпорта
- Нефропатический и ювенильный цистиноз
- Первичный оксалоз с оксалурией
- Поликистоз почек (младенческая и взрослая форма)
- Синдром ногтя–надколенника (остеоониходисплазия)

**Техника.** Детям с массой тела ниже 15–20 кг почку трансплантируют в брюшную полость, более 20 кг — ретроперитонеально в правую подвздошную область. Почечные сосуды соединяют с подвздошными сосудами реципиента; мочеточник имплантируют в мочевой пузырь (уретероцистостомия). Ретроперитонеальное расположение почки облегчает ее чрескожную биопсию, возможную в дальнейшем. Объем клинико-лабораторных исследований донора и реципиента перед трансплантацией почки отражен в боксе 667.3. Препятствием для трансплантации может быть очень маленький возраст реципиента. У детей до 2 лет трансплантированная почка (от живых родственников или трупов) отторгается раньше, чем в более позднем возрасте, хотя в ряде медицинских центров почки от взрослых доноров пересаживают даже 5–6-месячным детям с массой тела 5–6 кг. Кроме того, маленькие дети после трансплантации развиваются хуже, чем ожидается. При трансплантации трупной почки от донора до 6 лет срок ее функционирования также укорачивается.

Таблица 667.1

## Гломерулопатии у детей, приводящие к терминальной стадии ХПН

Заболевание	Клинические проявления
Идиопатический быстро прогрессирующий гломерулонефрит (с полулуниями, иммунокомплексный)	Острая прогрессирующая почечная недостаточность
IgA-нефропатия (болезнь Берже, геморрагический васкулит)	Хронический активный гломерулонефрит, нефротический синдром, иногда быстро прогрессирующий гломерулонефрит
Мезангиокапиллярный гломерулонефрит (идиопатический I, II и III типов)	Острый и хронический нефритический синдром, иногда быстро прогрессирующий гломерулонефрит
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	Нефротический синдром, прогрессирующая почечная недостаточность острый или хронический активный прогрессирующий гломерулонефрит, иногда быстро прогрессирующий гломерулонефрит
Волчаночный гломерулонефрит (типы 3 и 4 по классификации ВОЗ)	То же
Микроангиопатии (гемолитическая, уремическая и тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура)	Острый, хронический и иногда быстро прогрессирующий гломерулонефрит
Васкулит (узелковый полиартериит и гранулематоз Вегенера)	То же
Антитела к базальной мембране клубочков (синдром Гудпасера и идиопатический быстро прогрессирующий гломерулонефрит)	Острая, прогрессирующая почечная недостаточность и быстро прогрессирующий гломерулонефрит с легочно-почечным синдромом или без него

Почки, трансплантированные от живых родственников, функционируют значительно дольше, чем трупные. Примерно 90 % из них сохраняет свою функцию в течение года и 80 % — в течение 3 лет, трупные почки — 72 и 65 % соответственно. Как правило, трансплантация трупной почки детям оказывается менее успешной, чем взрослым. У реципиентов до 1 года 2-летний срок жизни трансплантата меньше, чем в более позднем возрасте. В течение 39 мес. сохраняет свою функцию 80 % почек, взятых у живых родственников, и 58 % — от трупов.

Примерно в 50 % случаев несостоятельность трансплантата обусловлена реакцией отторжения. В 26 % наблюдается острая реакция отторжения, в 7 % — возобновление исходного заболевания реципиента. В трансплантированной почке могут развиваться практически все гломерулопатии, но чаще всего — фокально-сегментарный гломерулосклероз (табл. 667.2). В 15 % случаев трансплантат перестает функционировать из-за тромбоза сосудов. При трансплантации почки от живых родственников тромбоз особенно часто возникает у очень маленьких реципиентов, вероятно, в силу нарушений гемодинамики или технических трудностей в процессе операции. Напротив, при трансплантации трупной почки частота тромбоза зависит от возраста не реципиента, а донора. У детей старшего возраста причиной острой почечной недостаточности

часто является некроз канальцев, который может играть роль и в прекращении функционирования трансплантата. В целом к известным факторам риска потери трансплантата у детей относятся возраст реципиента до 2 лет, возраст донора трупной почки до 6 лет, предшествующая трансплантация почки, задержка функционирования трансплантата (острый канальцевый некроз) и отсутствие антилимфоцитарной терапии (антитимоцитарным гамма-глобулином или моноклональными антителами ОКТ3).

**Тканевая совместимость.** Гены главного комплекса гистосовместимости, расположенные на коротком плече хромосомы 6, кодируют антигены лейкоцитов человека (HLA) (рис. 667.1). HLA включают белки класса I — HLA-A, -B и -C; белки класса II, контролирующие индукцию иммунного ответа, — HLA-DP, -DQ и -DR и белки класса III — ФНО и компоненты комплемента (C2 и C4). Каждая хромосома 6 содержит гены белков всех трех классов. Для каждого белка существует множество кодоминантных аллелей (полиморфизм): 23 — для HLA-A, 47 — для HLA-B, 8 — для HLA-C, 19 — для HLA-D, 16 — для HLA-DR, 3 — для HLA-DQ и 6 — для HLA-DP. Наиболее важными в клинической трансплантологии считаются белки A, B и DR. Гены HLA сконцентрированы в одной области хромосомы 6 и наследуются как единое целое (гаплотип). Каждый ребенок наследует гаплотипы

◆ **Бокс 667.3.** Клинико-лабораторные исследования будущего донора и реципиента при трансплантации почки от живого родственника

**Реципиент**

- Анамнез и физикальное обследование — самые последние сведения об иммунизации, включая пневмококковую вакцину и вакцину против гепатита В
- Обсуждение предстоящей операции с участием больного (если он достаточно взрослый), его родителей, будущего донора, хирурга, нефролога и социального работника
- Лабораторные данные
  - Группа крови (ABO)
  - Тканевое типирование (HLA-A, -B, -C, -D/DR), реакция смешанной культуры лимфоцитов
  - Титры антител к антигенам вирусов гепатита, ЦМВ, вируса ветряной оспы, вируса Эпштейна–Барр
  - Анализ крови с подсчетом форменных элементов, компоненты комплемента (C3, C4), антигуклеарные антитела, количественное определение иммуноглобулинов
  - Уровень креатинина, электролитов и холестерина в крови, биохимические показатели функции печени, коагулограмма, сахар крови
  - Анализ мочи, посев мочи и мазка из зева
  - Рентгенография грудной клетки (в двух позициях), кистей рук для определения костного возраста (если не производился раньше)
  - Консультация невропатолога, ЭЭГ и КТ головного мозга (у грудных детей)
  - Стоматологическое обследование

Посевы с места введения катетера и перитонеальной жидкости у больных, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе

Полное урологическое обследование больных с обструкцией мочевых путей или их врожденной патологией

Суточная экскреция белка

**Донор**

- Анамнез и физикальное обследование
- Рентгенография грудной клетки
- ЭКГ
- УЗИ почек (при необходимости — экскреторная урография)
- Лабораторные данные
  - Анализ крови с подсчетом форменных элементов, СОЭ, группа крови (ABO), HLA и реакция смешанной культуры лимфоцитов
  - Коагулограмма
  - Уровень креатинина, электролитов и холестерина в сыворотке крови, биохимические показатели функции печени, сахар крови
  - Анализ мочи, посев мочи, суточная экскреция белка, экскреция креатинина
  - Титры антител к антигенам вирусов гепатита, ЦМВ, ВПГ, вируса Эпштейна–Барр
  - Ангиография почек

*Maurer S. M., Nevoins T. E., Ascher N. Renal transplantation in children. In: Pediatric Kidney Disease / C. M. Edelman Jr. (ed.) — Boston: Little, Brown & Company, 1992. — P. 941–81.*

генов HLA от обоих родителей, и оба этих гаплотипа определяют набор генов HLA у потомства. Если донором для своего ребенка является один из родителей, то набор генов HLA у них должен совпадать на 50 %. Ребенок получает по одному антигену каждого класса от матери и отца, тогда как у сиблингов общими могут быть 2 общих гаплотипа, 1 общий гаплотип или 0 общих гаплотипов. В отсутствие рекомбинации генов ребенок обладает одним общим гаплотипом с каждым из родителей, и передача (наследование) гаплотипов осуществляется по кодоминантному менделевскому типу (рис. 667.2). У генетически близких пар донор/реципиент вероятность совпадения HLA возрастает, а риск потери трансплантата уменьшается.

Экспрессия антигенов классов I и II на клетках тканей значительно возрастает при воспалении и под действием лимфокинов (ИЛ-2, -4 и -5), секре-

тируемых Т-лимфоцитами. Маркеры CD4 (хелперов) и CD8 Т-лимфоцитов (супрессоров) обладают высоким сродством к HLA I класса и при контакте с клетками, несущими на своей поверхности эти антигены, получают сигнал к синтезу цитокинов или лизису соответствующих клеток. При острой или хронической реакции отторжения в повреждении клеток трансплантата принимают участие как клеточные, так и гуморальные механизмы иммунитета, тогда как ускоренная (сверхострая) реакция отторжения обуславливается либо предсуществующими, либо образующимися под действием Т-хелперов антителами (рис. 667.3). Инфильтрация трансплантата Т-хелперами, Т-супрессорами, В-лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками и моноцитами сопровождается кровоизлиянием, отеком, накоплением в нем нейтрофилов и активированных тромбоцитов и тромбозом сосудов.

Таблица 667.2

## Частота возобновления гломерулопатий в аллотрансплантатах и потери трансплантатов

Гломерулопатия	Возобновление (%)	Повреждение/потеря трансплантата (%)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз (с нефротическим синдромом)	20–40	25
IgA-нефропатия	50	5–10
Геморрагический васкулит	30–80	10
Мембранозная нефропатия	20	5–10
Мезангиокапиллярный гломерулонефрит I типа	25	5–10
Мезангиокапиллярный гломерулонефрит II типа	90	20
ГУС	10–50	10–50
Гранулематоз Вегенера	5–20	5–20
Антитела к базальной мембране клубочков	< 10 (у детей редко)	< 1 (неизвестен)
Волчаночный гломерулонефрит	5–10	< 5
Гипероксалоэ/оксалурия	Высокий	Частая потеря
Цистиноз	Цистиновая нагрузка на трансплантат	Потеря вследствие реакции отторжения
Идиопатический гломерулонефрит (мезангиокапиллярный гломерулонефрит <i>de novo</i> )	Неизвестен	Неизвестен

Denton M. C., Singh A. K. Recurrent and de novo glomerulonephritis in the renal allograft. *Semin Nephrol* 2000; 20: 164–75;

Maurer S. M., Nevins T. E., Ascher N. Renal transplantation in children. In: *Pediatric Kidney Disease* / C. M. Edelman Jr. (ed.) — Boston: Little Brown & Company, 1992. — P. 941–81; с изменениями.



**Рис. 667.1.** Организация главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6-. В локусе класса I расположены гены, кодирующие HLA-A, -B и -C, в локусе класса II (ближе к центромере) — HLA-DR, -DQ и -DP, а между этими локусами — гены так называемого класса III, которые кодируют некоторые белки комплемента и некоторые цитокины (Grimm P. C., Laufer J., Ettenger R. B. The immunobiology of renal transplantation. In: *Pediatric Kidney Disease* / C. M. Edelman Jr. (ed.) — Boston: Little, Brown & Company, 1992)

Реакция отторжения клинически проявляется отеком и болезненностью трансплантата, лихорадкой, олигурией, повышением АД и прогрессирующим нарастанием концентрации креатинина в сыворотке. При УЗИ можно обнаружить увеличение почки с усилением эхогенности коркового вещества, а при скинтиграфии — снижение почечного

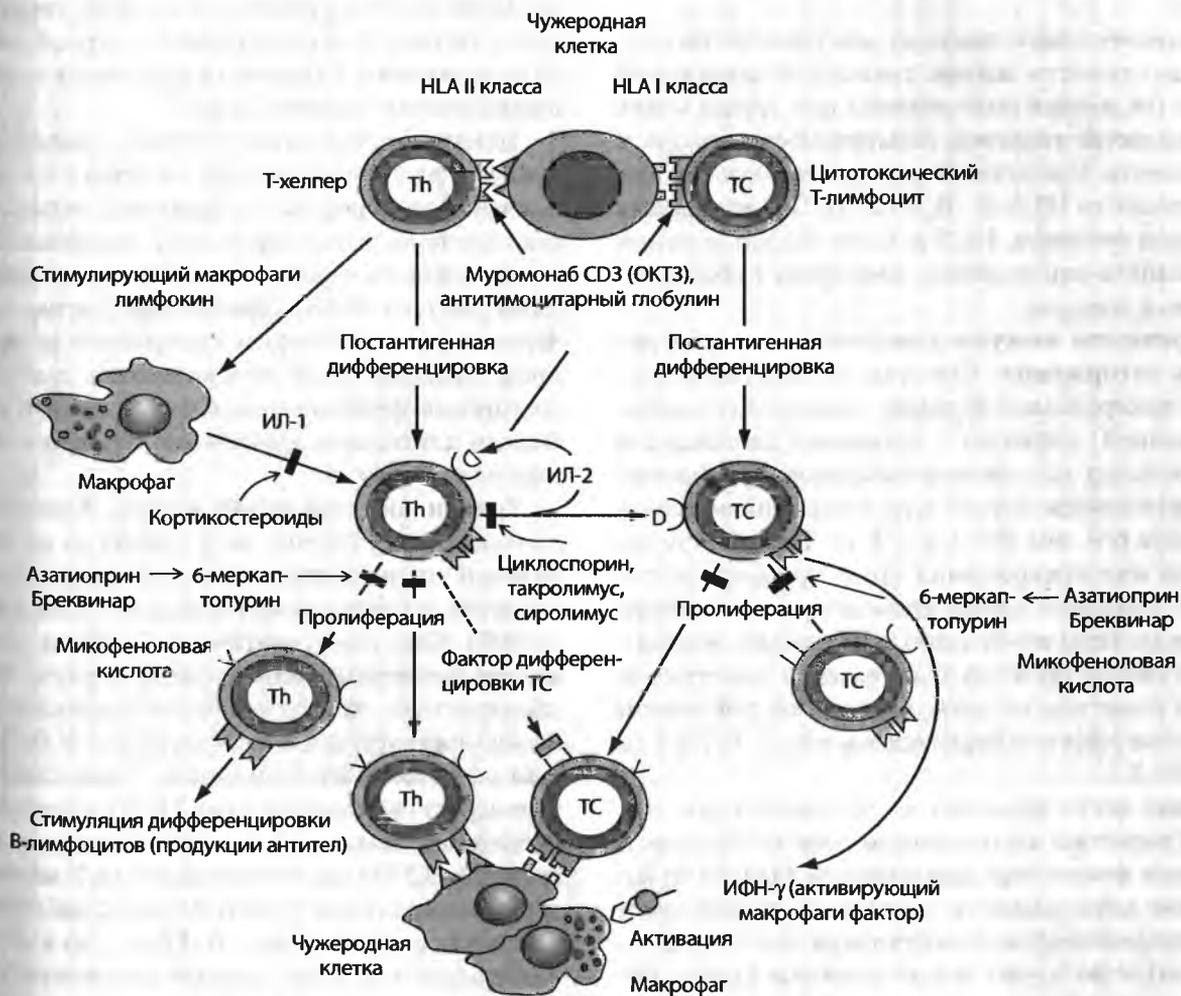
кровотока. В биоптате — признаки отторжения с относительной интактностью клубочков, небольшие ультраструктурные изменения и отсутствие отложений иммуноглобулинов в клубочках. Биопсия необходима для того, чтобы отличить реакцию отторжения от острого канальцевого некроза, цитотоксического действия циклоспорина или воз-

Мать			Отец		
A	B	DR	A	B	DR
2	44	15	3	13	5
1	8	4	11	21	7

Сиблинг 1			Сиблинг 2			Сиблинг 3			Сиблинг 4		
A	B	DR									
2	44	15	2	44	15	1	8	4	1	8	4
3	13	5	11	21	7	3	13	5	11	21	7

**Рис. 667.2.** Возможное наследование гаплотипов и HLA-гаплотипы у четырех сиблингов. Сиблинг 1 обладает одним общим гаплотипом с сиблингами 2 и 3 и не имеет общих гаплотипов с сиблингом 4 (Terasaki P. L., Park M. S., Danovitch G. M. Histocompatibility testing, crossmatching and allocation of cadaverickidney transplants. In: Handbook of Kidney Transplantation / G. M. Danovitch (ed.). — Boston: Little, Brown & Company, 1992)



**Рис. 667.3.** Схема отторжения аллотрансплантата и предполагаемые места действия иммунодепрессантов (Shafer M. S., Collier D. S. Immunosuppression for solid organ transplantation. Dialysis Transplant 1993; 22: 542)

обновления в трансплантате исходного заболевания реципиента. В редких случаях вследствие неправильного подбора донора и исходного присутствия у реципиента анти-HLA антител развивается *ускоренная (сверхострая) реакция отторжения*. В этих условиях резко возрастает васкуляризация почки, она становится темной и мягкой. Анти-HLA антитела связываются эндотелиальными клетками, и в почечных сосудах образуются тромбы, нарушающие целостность клубочковых и перитубулярных капилляров. При хронической реакции отторжения поражаются преимущественно артерии и артериолы; их стенка утолщается и закрывает просвет. Наблюдаются ишемия и сморщивание базальной мембраны клубочков, инфильтрация интерстициальной ткани лимфоцитами и макрофагами, а также отложение иммуноглобулинов в стенке артериол.

Первостепенное значение для увеличения продолжительности жизни трансплантированной почки (от живого родственника или трупа) имеет исследование тканевой совместимости донора и реципиента. Наилучший результат получают при идентичности HLA-A, -B, -C и -D/DR реципиента и донора-сиблинга. На 2-м месте трансплантация от сиблинга или родителя, имеющего 1 общий гаплотип с донором.

**Принципы иммуносупрессии и лечения реакции отторжения.** Стимуляция иммунной системы чужеродными белками (трансплантированной почкой) приводит к активации клеточных и гуморальных механизмов иммунного воспаления с повреждением клеток или отторжением трансплантата (см. рис. 667.3 и т. 3, гл. 194). Для ослабления или прекращения этого процесса (который в противном случае приведет к острой потере трансплантата) необходимо использовать иммуносупрессивные средства. Применяемые в настоящее время вещества, их дозы, механизмы действия и побочные эффекты перечислены в табл. 667.3 и на рис. 667.3

Чаще всего проводят последовательную иммуносупрессию азатиоприном, циклоспорином и низкими дозами кортикостероидов. Однако во избежание заболеваемости, связанной с преднизолоном или преднизолоном, и нефротоксичности (циклоsporин) используют новые лечебные схемы. Реакция отторжения развивается у 15 % детей после трансплантации почки от живых родственников и у 65 % после трансплантации трупной почки (с од-

ним или несколькими острыми эпизодами в большинстве случаев); 62 % первых эпизодов успешно лечится, но восстановить функцию трансплантата после 4 кризов и более удается лишь в 30 % случаев. Реакция хронического отторжения не поддается лечению. Кроме того, одновременно развивающиеся осложнения увеличивают риск потери трансплантата и гибели больного. Если возникают осложнения иммуносупрессивной терапии, то все усилия следует направить на их устранение, «забыв» о судьбе трансплантата. Профилактическое введение антилимфоцитарного иммуноглобулина и ОКТЗ в ближайшем послеоперационном периоде улучшает кратковременный результат трансплантации трупной почки у 50 % детей. В течение 6 мес. после трансплантации почек от живых родственников или трупов в этих случаях регистрируется меньший уровень креатинина в крови, увеличивается интервал между операцией и первой реакцией отторжения и улучшается показатель годичной выживаемости трансплантата.

Толерантность к аллоантигенам, возникающая в процессе развития иммунной системы у плода или под влиянием средств, блокирующих нормальную реакцию полностью созревших Т-лимфоцитов, обусловлена не иммуносупрессией, а иными механизмами (см. табл. 677.3). Обеспечение постоянной толерантности к некоторым чужеродным антигенам представляется более обоснованным подходом к сохранению функции трансплантированной почки, нежели длительное применение опасных медикаментозных средств.

**Трансплантация почки и рост.** Хроническая почечная недостаточность и диализ на ее терминальной стадии сопровождаются замедлением роста детей и (хоть и реже) явным истощением (см. гл. 666). Хотя симптоматическое лечение поддерживает жизненные силы пациента и улучшает его самочувствие, только успешная трансплантация почки может устранить эти нарушения. У большинства детей до 5 лет, ожидающих трансплантации почки, рост оказывается ниже 2,8 SD; у детей, перенесших несколько трансплантаций, задержка роста достигает 3,2 SD для данного возраста. У маленьких детей после первой трансплантации наблюдается ускорение роста в течение 6–12 мес., но в отношении подростков такие данные отсутствуют. В то же время их масса тела за 2–3 года нормализуется. Ежедневное применение кортикостероидов, даже в малых дозах, сопровождается задержкой роста. На-

## Иммунодепрессивные средства

Вещество	Механизм действия	Доза	Побочный эффект
<i>Неселективные ингибиторы пролиферации</i>			
Азатиоприн (имуран)	Ингибирует ферменты синтеза пуриновых нуклеотидов, 6-тиогуанин включается в ДНК как ложное основание	Один: 2–3 мг/кг/сут, в комбинации: 1–2 мг/кг/сут, выводится не через почки	Угнетение костного мозга, повреждение клеток печени, разрушение хромосом и стимуляция роста опухолей
Циклофосфамид (цитоксан)	Радиомиметическое – алкилирующее средство, которое перекрестно связывается с ДНК и приводит к гибели быстроделющихся клетки	1–2 мг/кг/сут внутрь. В/в по 750 мг/м <sup>2</sup> при нормальной СКФ; при уменьшении СКФ дозы снижают до 500 мг/м <sup>2</sup>	Угнетение костного мозга, инфекции, желудочно-кишечные расстройства, облысение, геморрагический цистит, опухоли
Микофеноловая кислота	Препятствует синтезу пуринов. Останавливает деление активированных Т- и В-лимфоцитов на S-фазе клеточного цикла. Может также изменять N-гликозилирование гликопротеидов клеточной мембраны	1–3 г в сутки внутрь; обычно сочетают с преднизолоном и циклоспорином А	Желудочно-кишечные расстройства: эзофагит, гастрит, понос и кровотечения; повышенная восприимчивость к ЦМВ-инфекции, опухоли
<i>Селективные ингибиторы</i>			
Ингибиторы кальциневрина Циклоспорин А (неорал)	Блокирует кальциневрин и ингибирует синтез цитокинов; селективный ингибитор синтеза ИЛ-2 Т-лимфоцитами	4 мг/кг/сут (с последующим изменением дозы в соответствии с уровнем в крови)	Гирсутизм, гипертрофия десен, повышение АД, почечный артериолонекроз, немиелодепрессивный тремор (токсичен для ЦНС)
Такролимус (програф)	Тот же	0,15–0,20 мг/кг дробно, каждые 12 ч	То же – нефротоксичность, посттрансплантационный сахарный диабет типа 1 (чаще у афроамериканцев)
Сиролимус (рапамидин), SDZ-RAD	Блокирует влияние цитокинов на пролиферацию и созревание клеток	7,5 мг/м <sup>2</sup> в течение 5 дней и 5 мг/м <sup>2</sup> в сочетании с другими средствами	Тромбоцитопения, гиперлиппротеидемия
Поликлональные антилимфоцитарные антитела (лошадиный антилимфоцитарный иммуноглобулин и кроличий тимоглобулин)	Связываясь с рецепторами клеточной поверхности, антитела опсонизируют клетки, облегчая вызываемый комплементом лизис/фагоцитоз клеток	Антилимфоцитарный иммуноглобулин: инфузируют в течение 4 ч только в центральную вену в течение 14–21 дня; тимоглобулин: в периферическую вену в течение 6 ч, 1,5 мг/кг/сут в течение 14–21 дня	Глубокая иммуносупрессия: < 50–150 Т-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови, озноб, лихорадка, артралгия, тромбоцитопения и лейкопения, ЦМВ-инфекция, опухоли
Моноклональные антитела (ОКТ3 ортоклон)	Продуцируются гибридомами/клетками селезенки мышей, иммунизированных лимфоцитами человека. Связывают CD3-рецептор на Т-лимфоцитах: модулируют и иммунологически инактивируют CD3	В качестве индукционной терапии и восстановления эффекта кортикостероидов при реакции отторжения, однократно в дозе 1–5 мг/сут	Синдром гиперсекреции цитокинов: ФНО, ИЛ-2, ИФН-γ; лихорадка, озноб, тремор, боль в груди, стридор, тошнота и рвота
Моноклональные антитела к рецептору ИЛ-2	Блокируют рецептор ИЛ-2 и препятствуют активации клеток; не вызывают синдрома гиперсекреции цитокинов; не индуцируют синтез нейтрализующих антител	Базиликсимаб: 20 мг в/в в день операции и на 4-й день Дакликсимаб: 1 мг/кг в/в в 1-е сутки после трансплантации, затем ту же дозу каждые 2 нед. 5 раз	Иммуносупрессия
Базиликсимаб			
Дакликсимаб			

Вещество	Механизм действия	Доза	Побочный эффект
<i>Стимуляторы В- и Т-лимфоцитов</i>			
Ингибитор киназы Януса (JAK3) (AG490) и специфический ингибитор C-RAF изофермента	Ингибирует рецепторы ИЛ-2	Клинические данные отсутствуют	—
<i>Ингибиторы тканевого повреждения, вызываемого ишемией/реперфузией</i>			
Блокаторы селектина	Препятствуют эффекту молекул адгезии (селектина, интегрина, ICAM-1, VCAM и VLA-4)	Клинические данные отсутствуют	—
Антитела KPL1 (TBC-1269 и CY 1503)	Моноклональные антитела к селектину; ингибируют рекрутмент лейкоцитов	—	Увеличение АЧТВ, небольшая активация комплемента
Антисмысловые олигонуклеотиды молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) ISIS 2302	Ингибируют образование ICAM-1 и блокируют клеточную адгезию	—	—
FTY 720 (сфингозиноподобное соединение)	Направляет лейкоциты в лимфоидные ткани, «отвлекая» их от трансплантата; ингибирует рецепторы лейкоцитов и блокирует их взаимодействие с интегринами	0,25–3,5 мг (однократно)	Лимфопения, брадикардия
Повышение трансплантационной толерантности	—	—	—
Индукция анергии путем инактивации или делеции клеток, реагирующих на антигены	—	—	—
Потеря чувствительности к аллоантигенам	—	—	—
Костимуляция Т-лимфоцитов (CTLA-4 Ig: конкурентный ингибитор поверхностных маркеров Т-лимфоцитов)	Недостаточно клинических данных	—	—
Аллохимерные молекулы (состоящие из HLA I и II классов)	Недостаточно клинических данных	—	—
Генная терапия	Недостаточно клинических данных	—	—

значение преднизона по схеме через день во многих трансплантационных центрах не приветствуется, поскольку это якобы может вызвать реакцию отторжения. Тем не менее целесообразность использования кортикостероидов у детей по такой схеме многократно доказана. Их можно применять ежедневно в течение 6 мес. в постепенно снижающихся дозах, а затем — через день, продолжая снижать разовую дозу до 0,5–0,2 мг/кг.

Осторожное использование рекомбинантного человеческого гормона роста до и после трансплантации почки значительно ускоряет рост детей, но при этом существует вероятность ухудшения функции трансплантата.

**Осложнения.** Осложнения, которые могут развиться после трансплантации почки, перечислены в боксе 667.4. Самой частой причиной смерти в течение первого года после трансплантации является инфекция, особенно цитомегаловирусная. Определение титра антицитомегаловирусных антител должно входить в обязательную программу обследования донора и реципиента. ЦМВ-инфекция может быть как первичной (т. е. передаваться реципиенту с трансплантированной почкой или компонентами крови), так и связанной с реактивацией вируса у реципиента с положительными результатами серологических проб вследствие иммуносупрессивной терапии (табл. 667.4). В последнем случае заболевание проявляется через 1–3 мес. после трансплантации. Примерно 90 % больных удается справиться с инфекцией, и симптомы у них отсутствуют, но в 5–10 % случаев она приводит к смерти. Прямое вирусное поражение трансплантата может вызвать его потерю. Кроме того, ЦМВ-инфекция обычно способствует развитию реакции отторжения. Это создает серьезную терапевтическую проблему. Хотя иммуносупрессия может привести к реактивации вируса, она совершенно необходима для приживления трансплантата. Для подавления инфекции снижают дозы иммунодепрессантов, используя одновременно противовирусные препараты (ганцикловир и внутривенно антицитомегаловирусный иммуноглобулин). Следить за развитием реакции отторжения помогает биопсия почки. При системной ЦМВ-инфекции (с поражением легких, головного мозга и печени) от иммуносупрессивной терапии необходимо отказаться. Если с реакцией отторжения справиться не удастся, то почку следует удалить. Другие вирусные инфекции (вирусы varicella-zoster, Эпштейна–Барр, ВПГ, гепатита)

также следует выявлять и лечить. Благодаря профилактическому применению триметоприм/сульфаметоксазола в настоящее время практически исчезла инфекция *Pneumocystis carinii*; эти средства предотвращают также бактериальные инфекции мочевых путей. Летальность детей после трансплантации почки составляет 4–4,5 %, причем 40–45 % из них обусловлено инфекцией. Показатель 2-летней выживаемости больных после трансплантации почки от живых родственников или трупов составляет соответственно 95 и 92 %.

#### ◆ Бокс 667.4. Посттрансплантационные осложнения у детей

- Острый канальцевый некроз
- Реакция отторжения
- Связанные с техникой операции сосудистые и урологические осложнения
- Возобновление в трансплантате исходного заболевания почек
- Лекарственная токсичность (иммунодепрессанты, антибиотики)
- Инфекции (особенно системные вирусные), инфицирование операционной раны или мочевых путей
- Кровотечение
- Панкреатит
- Кистозная лимфангиома
- Мочевой затек
- Кишечная непроходимость

Mauer S. M., Nevins T. E., Ascher N. Renal transplantation in children. In: Pediatric Kidney Disease / C. M. Edelman Jr. (ed.) — Boston: Little, Brown & Company, 1992. — P. 941–81.

Иммуносупрессия остается необходимым условием трансплантации. К сожалению, применение иммунодепрессантов может вызывать репликацию вируса Эпштейна–Барр с развитием потенциально смертельного посттрансплантационного лимфо-пролиферативного заболевания в 1–2 % случаев. В 2001 г. в Северной Америке это наблюдалось у 121 из 7545 детей, которым с 1987 по 2000 г. проводилась трансплантация почки (1,7 %). Однако обследование на ВИЧ-инфекцию не проводилось. По данным одного французского центра, посттрансплантационное лимфо-пролиферативное заболевание наблюдалось у 16 из 1420 взрослых больных, не инфицированных ВИЧ (1,1 %; средний возраст — 45,5 года (27–64 лет)). Лимфо-пролиферативный процесс у маленьких детей в тече-

Таблица 667.4

## Типы ЦМВ-инфекции у детей после трансплантации почки

Тип инфекции	Серологический тип	Наличие симптомов	Профилактика
Первичный	Серонегативный при серопозитивности почки, трансфузии лейкоцитов, препаратов крови	60 %	Подбор реципиента без ЦМВ-инфекции или активная его иммунизация (живая ослабленная вакцина на основе штамма Towne; малоэффективно)
Реактивация вируса	Серопозитивный до трансплантации	< 20 %	Пассивная иммунизация человеческим анти-ЦМВ иммуноглобулином с созданием его высокого уровня в крови
Суперинфекция	Серопозитивный, получивший ЦМВ при трансплантации почки	40 %	Введение концентрированных препаратов человеческого IgG

Snydman D. R. Prevention of cytomegalovirus-associated diseases with immunoglobulin Transplant Proc 1991; 23: 131.

ние первого года после трансплантации остается основной причиной тяжелой заболеваемости и смертности. Его необходимо диагностировать по возможности раньше, обращая пристальное внимание на лихорадку, лимфаденопатию, симптомы со стороны ЖКТ (объемные образования в животе, кровотечения, боль, непроходимость, перфорация, асцит), судороги и другие нарушения ЦНС, а также бессимптомные объемные образования в грудной клетке и средостении у перенесших трансплантацию больных. Помимо клинического обследования требуются биопсия тканей и все возможные лабораторные исследования: определение РНК вируса Эпштейна–Барр и ЦМВ в крови (с помощью ПЦР и саузерн-блоттинга), а также определение скрытой экспрессии мембранного белка 1 на парафиновых или замороженных тканевых срезах. Клинические последствия посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания и его факторы риска перечислены в боксе 667.5.

Лимфопролиферативное заболевание, возникшее менее чем через 1 год после трансплантации, обычно имеет более благоприятный прогноз и при снижении доз или отмене иммунодепрессантов может регрессировать. Из упомянутых выше 16 больных с тяжелым лимфопролиферативным заболеванием в поздние сроки после трансплантации 11 получали полную химиотерапию (протокол СНОР: циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон), у 6 пациентов наблюдалась полная и постоянная ремиссия. Лечение по этому протоколу не оказывало нефротоксического действия, и в тех случаях, когда после противоопухолевой терапии приходилось кратковременно снижать дозы или отменять иммунодепрессанты, реакция отторжения трансплантата не развивалась.

◆ **Бокс 667.5.** Последствия размножения вируса Эпштейна–Барр и факторы высокого риска посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания у больных, получающих иммуносупрессивную терапию

## Клинические синдромы

- Мононуклеоз
- Менингоэнцефалит
- Волосатая лейкоплакия рта
- Гладкомышечные опухоли
- Т-клеточные лимфомы
- Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (бесконтрольная поли-, олиго- или моноклональная пролиферация инфицированных вирусом Эпштейна–Барр и трансформированных В-лимфоцитов)
- Неходжкинские лимфомы

## Факторы высокого риска посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания

- Наличие большого количества вирусов Эпштейна–Барр
- Первичное заражение вирусом Эпштейна–Барр
- Высокие дозы иммунодепрессантов (циклоsporин А, такролимус, антилимфоцитарные антигены и импульсное введение кортикостероидов, одних или в сочетании с другими средствами)
- Применение сердечно-сосудистых средств

**Трансплантация почки ВИЧ-инфицированным больным.** Улучшение прогноза для ВИЧ-инфицированных больных (в результате создания средств эффективной специфической терапии) позволяет рассматривать возможность трансплантации почки и им. Однако это требует соблюдения определенных условий. В течение 2 лет до трансплантации у ВИЧ-инфицированного больного не должно быть никаких оппортунистических ин-

Таблица 667.5

## Фокально-сегментарный гломерулосклероз: клинические проявления и влияние на аллотрансплантат

Влияние на собственную почку	Влияние на аллотрансплантат	Лечение
Тяжелый фокально-сегментарный гломерулосклероз и гиперплазия. Клинически — нефротический синдром, ХПН, в 60 % случаев прогрессирующая до терминальной стадии	В 20–40 % случаев возобновление гистологических признаков фокально-сегментарного гломерулосклероза. Возобновление нефротического синдрома; терминальная стадия ХПН в 25 % случаев	Исключение живых родственников из числа возможных доноров почки и отказ от применения высоких доз циклоспорина А. Использование обменного плазмафереза с иммуносорбцией, циклофосамида и ОКТЗ. Двустороннюю нефрэктомия перед трансплантацией проводить не следует. Любое лечение остается паллиативным
Необходимы диализ и трансплантация почки	<i>Способствуют возобновлению:</i> возраст < 6 лет, прогрессирующая почечная недостаточность, гиперплазия клубочков, возобновление процесса при предшествующей трансплантации, высокая степень сходства HLA у донора (живого родственника), семейные случаи фокально-сегментарного нефросклероза, высокий уровень фактора проницаемости в крови реципиента	

фекций, его состояние должно быть стабильным, он должен хорошо переносить специфическую терапию. Обязательные условия включают также строгое соблюдение врачебных рекомендаций, отсутствие вирусной РНК в крови, достаточное количество CD4-лимфоцитов и отсутствие осложнений.

**Возобновление патологии клубочков в трансплантированной почке.** В трансплантате возможны любые рекуррентные гломерулопатии (см. табл. 667.2), и в 5–10 % случаев потеря аллотрансплантатов происходит именно по этой причине. Наиболее часто, по-видимому, возобновляется фокально-сегментарный гломерулосклероз — с трудом поддающееся лечению заболевание, механизм развития которого остается неизвестным (табл. 667.5).

ГУС не возобновляется, но может быть возникать *de novo*. В 1–3 % случаев его причиной является семейный вариант неинфекционного ГУС (вероятно, наследственный), в остальных — использование ингибиторов кальциневрина (циклоспорина и др.). Однако это более характерно для трансплантации костного мозга, чем почки. Факторами риска неинфекционного ГУС после трансплантации почки является семейное заболевание (аутосомно-доминантное или рецессивное наследование), проведение трансплантации ранее 0,5–1 года после полной ремиссии заболевания у реципиента и использование циклоспорина (если этот синдром развился при предыдущей трансплантации, то рекомендуется применять лишь низкие дозы цикло-

спорина). Известны также случаи *de novo* развития этого синдрома после трансплантации почки от живых родственников с семейным нарушением синтеза простаглицина, после приема оральных контрацептивов и при посттрансплантационном лечении антилимфоцитарным иммуноглобулином и ОКТЗ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Abramowicz D., Wissing K. M., Broeders N.* Immunosuppressive strategies in renal transplantation at the beginning of the third millennium. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2000; 30: 9–28.
- Bartosh S. M., Aronson A. J., Swanson-Prewitt E. E. et al.* OKT3 induction in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 45.
- Broyer M.* Results and side effects of treating children with growth hormone after kidney transplantation — a preliminary report. *Acta Pediatr* 1996; 417 (Suppl.): 76.
- Denton M. D., Singh A. K.* Recurrent and de novo glomerulonephritis in the renal allograft. *Semin Nephrol* 2000; 20: 164–75.
- Droupy S., Blanchet P., Eschwege P. et al.* Functional results in kidneys procured from pediatric cadavers. *Transplant Proc* 2000; 32: 2767–8.
- First M. R.* Long-term complications after transplantation. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 477.
- Fisher R., Gaynor E., Dahlberg S. et al.* Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2000; 328: 1002–6.

- Grinyo J. M.* Overcoming toxicities: New regimens. *Transplant Proc* 2001; 33 (Suppl. 3A): 45–65.
- Gudmundsdotir H., Turka L. A.* Transplantation tolerance: Mechanisms and strategies? *Semin Nephrol* 2000; 20: 209–16.
- Hancock W. W.* Xenotransplantation: Is this the future? *Semin Nephrol* 2000; 20: 217–29.
- Harmon W. E., Alexander S. R., Tejari A.* et al. The effect of donor age on graft survival in pediatric cadaver renal transplant recipients. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1992; 54: 232.
- Hong J. C., Kahan B. D.* Immunosuppressive agents in organ transplantation: Past, present and future? *Semin Nephrol* 2000; 20: 108–12.
- Mamzer-Brunzel M.-F., Lome C., Morelon E.* et al. Durable remission after aggressive chemotherapy for very late post-kidney transplant lymphoproliferation: A report of 16 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3622–32.
- North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2001 report. *Renal Transplantation, Dialysis, Chronic Renal Insufficiency. Data coordination center / D. M. Stablein, M. Ho.* The Emmes Corporation: 401 North Washington Street, Suite 700, Rockville Maryland 20850.
- Rieu P., Noel L. H., Droz D.* et al. Glomerular involvement in lymphoproliferative disorders with hyperproduction of cytokines (Castleman, POEMS). *Adv Nephrol Necker Hosp* 2000; 30: 305–31.
- Sahota A., Gao S., Hayes J.* et al. Microchimerism and rejection: A meta-analysis. *Clin Transplant* 2000; 14(4 pt. 1): 345–50.
- Sollinger H.* Is tolerance a clinical reality? *Transplant Proc* 2000; 32 (Suppl. 1A): 135.
- Starzl T. E., Murase N.* Microchimerism and tolerance. *Clin Transplant* 2000; 14(4 pt. 1): 351–4.
- Tolkoff-Rubin N., Rubin R. H.* Recent advances in the diagnosis and management of infection in the organ transplant recipient. *Semin Nephrol* 2000; 20: 148–63.
- Vincenti F., Kirkman R., Light S.* et al. Interleukin-2 receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338: 161.

Джек С. Элдер (Jack S. Elder)

## Глава 668

### Врожденные аномалии и дисгенезия почек

Почка образуется из метанефрогенного тяжа и зачатка мочеточника. Последний возникает на 5-й неделе беременности из мезонефрального (вольфова) протока и проникает в метанефрогенный тяж — область недифференцированной мезенхимы на нефрогенном гребне. Зачаток мочеточника в процессе развития проделывает приблизительно 15 разветвлений и к 20-й неделе образует всю собирательную систему почки — мочеточник, почечную лоханку, чашечки, сосочковые протоки и собирательные трубочки. Под индуцирующим влиянием зачатка мочеточника на 7-й неделе беременности начинается дифференцировка нефрона. К 20-й неделе, т. е. к моменту образования собирательной системы, имеется около 30 % нефронов. Скорость их образования можно описать экспоненциальной функцией. К 36-й неделе оно полностью завершается.

Роль почек плода в поддержании его водно-солевого баланса невелика. Диурез плода по мере увеличения срока беременности постепенно возрастает и к 40-й неделе составляет, по опубликованным данным, 51 мл/ч, СКФ — 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Далее она увеличивается втрое каждые 3 мес. Повышение

СКФ обусловлено уменьшением внутривисцерального сосудистого сопротивления и перераспределением кровотока в корковый слой, где располагается большая часть нефронов.

Различные нарушения внутриутробного развития почек, в том числе аплазию, дисплазию, гипоплазию и множественные кисты, объединяют термином «дисгенезия».

**Агенезия почек.** Двусторонняя агенезия почек несовместима с жизнью во внеутробный период. Вскоре после рождения дети погибают от гипоплазии легких. Сочетание агенезии почек и гипоплазии легких известно под названием *синдрома Поттера*. Этот синдром сопровождается характерной лицевой дизморфией. «Лицо Поттера» (рис. 668.1) включает гипертелоризм, эпикант, низкое расположение ушных раковин, широкий сплюснутый нос, микрогнатию. Кроме того, наблюдаются аномалии конечностей. О двусторонней агенезии почек следует подумать, если при УЗИ определяется маловодие и не удается визуализировать почки и мочевой пузырь плода. Двусторонняя агенезия почек встречается с частотой 1:3000 новорожденных, что составляет 20 % фенотипа Поттера. Он наблюдается также при кистозной дисплазии почек и obstructивной уропатии, реже при аутосомно-рецессивном (младенческом) поликистозе, гипоплазии или медуллярной дисплазии почек.

Агенезия — врожденное отсутствие почки вследствие аномалии зачатка мочеточника. Ее следует отличать от аплазии — крайней формы дис-



**Рис. 668.1.** Мертворожденный с агенезией и с характерным «лицом Поттера» (Фото любезно предоставлено Barbara Burke, MD, Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota Hospital, Minnesota.)

плазии, при которой бугорок нефункционирующей ткани покрывает нормальный или аномальный мочеточник. Однако клинически дифференцировать их трудно. Термин «наследственная адисплазия почек» относят к случаям, когда в нескольких поколениях одной и той же семьи наблюдается агенезия, дисплазия, мультикистозная дисплазия или их сочетание. «Адисплазия» почек наследуется аутосомно-доминантно с пенетрантностью 50–90 % и вариабельной экспрессией. Наследственная «адисплазия» и двусторонняя агенезия почек сопровождаются пороками развития заднего прохода и прямой кишки, сердечно-сосудистой системы и скелета.

Односторонняя агенезия почки обычно выявляется при обследовании по поводу других пороков развития или заболеваний мочевой системы. Частота односторонней агенезии почек повышена у новорожденных с единственной почечной артерией. При истинной односторонней агенезии отсутствует мочеточник с той же стороны и соответствующая половина треугольника мочевого пузыря. Имеющаяся почка подвергается компенсаторной

гипертрофии, отчасти пренатально, но преимущественно постнатально. Приблизительно в 15 % случаев со стороны единственной почки имеется пузырно-мочеточниковый рефлюкс. У мужчин односторонняя агенезия почки в большинстве случаев сопровождается отсутствием вольфова протока и, соответственно, семявыносящего протока с той же стороны. Поскольку вольфов проток тесно связан с мюллеровым, у девочек односторонняя агенезия почки нередко сопровождается пороками развития половых органов, в частности синдромом *Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера*: односторонняя агенезия или эктопия почки, порок развития маточных труб и матки и агенезия влагалища. Диагноз односторонней агенезии почки обычно ставят на основании того, что почка не визуализируется при УЗИ и экскреторной урографии. В части случаев при этом имеет место гипоплазия или мультикистозная дисплазия почки с последующим полным кистозным перерождением. В клинических условиях особой необходимости дифференцировать подобные вторичные изменения и истинную одностороннюю агенезию почки нет. Важнее в отсутствие почки по данным УЗИ выполнить экскреторную урографию или скintiграфию, чтобы исключить эктопию почки. Если единственная почка сформирована правильно, ее функция может оставаться нормальной на протяжении всей жизни.

Вопрос о том, допустимы ли при односторонней агенезии почки занятия спортом, связанным с риском травмы (футбол, карате), остается спорным. С одной стороны, этим занятиям не препятствует то обстоятельство, что у человека селезенка, печень, головной мозг не являются парными. К тому же утрата одной почки из-за спортивной травмы — явление очень редкое. С другой стороны, известно, что единственная почка компенсаторно гипертрофирована, из-за чего недостаточно прикрыта ребрами, поэтому ее тяжелая травма смертельно опасна. ААП рекомендует оценивать опасность спортивных занятий в каждом случае индивидуально.

**Дисплазия и гипоплазия почек.** Термин «дисплазия» скорее гистологический, отражающий нарушение дифференцировки метанефроса с сохранением во всей почке или отдельных ее участках примитивных структур, в частности канальцев. Иногда наряду с ними обнаруживаются и эктопические ткани, например хрящ. Дисплазия почки бывает диффузной или ограниченной. При наличии кист ее определяют как *кистозную дисплазию*.

Если почка представляет собой конгломерат кист, в котором нормальная ткань почти или совсем отсутствует, говорят о *мультикистозной дисплазии* (рис. 668.2). Дисплазия имеет многофакторный патогенез. Согласно одной гипотезе, преобладающую роль в нем играет эктопия зачатка мочеточника, из-за которой он не проникает в метанефрогенный тяж и не индуцирует его нормальную дифференцировку. Причиной дисплазии почки может быть обструкция мочевых путей на ранней стадии внутриутробного развития, например клапан мочеиспускательного канала, отсутствие или атрезия верхней части мочеточника.

Мультикистоз почки — порок развития, при котором почка замещена конгломератом кист и не функционирует. Обычно он возникает вследствие атрезии мочеточника. Размер кистозно перерожденной почки колеблется в широких пределах. Мультикистоз почек встречается с частотой 1:2000. Клиницисты нередко пользуются терминами «поликистоз» и «мультикистоз» почек как синонимами, что не совсем правильно. Поликистоз почек наследуется аутосомно-рецессивно или аутосомно-доминантно и поражает обе почки (см. гл. 652). Мультикистоз почки обычно бывает односторонним и не наследуется. Двусторонний мультикистоз несовместим с жизнью.

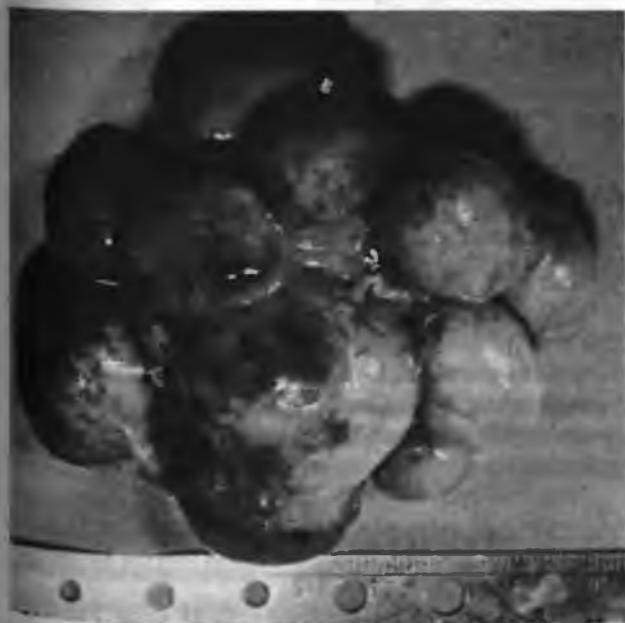


Рис. 668.2. Операционный препарат — мультикистозная дисплазия почки с атрезией мочеточника

Мультикистозная дисплазия почки — самая частая причина объемных образований в брюшной полости у новорожденных. Нередко она обнаруживается случайно во время пренатального УЗИ. В некоторых случаях почечная ткань полностью отсутствует вследствие пренатального кистозного перерождения. С противоположной мультикистозной почке стороны в 15 % случаев имеется пузырно-мочеточниковый рефлюкс, в 5–10 % — гидронефроз. УЗ-картина весьма характерна: на месте почки — конгломерат кист разного размера, ткань почки отсутствует. Сцинтиграфия подтверждает, что почка не функционирует. Показана также микционная цистоуретерография, так как с противоположной мультикистозной почке стороны в 15 % случаев имеется пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Единого мнения относительно терапевтической тактики нет. Опубликованы немногочисленные наблюдения ренин-опосредованной артериальной гипертонии и опухоли Вильмса (нефробластома) мультикистозной почки. При этом злокачественное новообразование возникает из стромального компонента, а не из кист. Следовательно, даже при полном кистозном перерождении почки опасность злокачественного перерождения не исчезает. Как артериальная гипертония, так и опухоль Вильмса поначалу бессимптомны, в связи с чем ежегодно необходимы осмотр, измерение АД и УЗИ. При объемном образовании в брюшной полости, увеличении размеров кист или коркового слоя либо повышении АД показана нефрэктомия. Возможен иной подход — нефрэктомия через боковой разрез длиной 2,5–3,0 см в возрасте 6–12 мес. Отдел урологии ААП продолжает изучать отдаленный риск консервативного ведения мультикистоза почки.

Термин «гипоплазия» относят к почке, уменьшенной в размере и с меньшим, чем в норме, количеством нефронов и чашечек, но без дисплазии. Понятие гипоплазии охватывает группу подобных расстройств, которые следует отличать от аплазии, при которой почка представлена рудиментом. Односторонняя гипоплазия обычно выявляется случайно при обследовании по поводу заболевания мочевой системы или артериальной гипертонии. Двусторонняя гипоплазия почек — главная причина терминальной почечной недостаточности у детей до 10 лет. Клинически она проявляется хронической почечной недостаточностью. В анамнезе часто имеются указания на полидипсию и полиурию без изменений в анализах мочи. Редкая форма

двусторонней гипоплазии почек — *олигомеганефрония*, при которой количество нефронов значительно меньше, чем в норме, но они резко гипертрофированы.

Термин «*сегментарная гипоплазия*» относят к уменьшенной в размере (обычно не более 35 г) почке, имеющей 1–2 глубоких желобка на боковой поверхности, паренхима под которыми состоит из канальцев, внешне напоминающих ткань щитовидной железы. Является этот дефект врожденным или приобретенным, неизвестно. Диагноз в большинстве случаев ставят в возрасте 10 лет и старше при обследовании по поводу артериальной гипертензии, для устранения которой обычно приходится удалять почку.

#### Аномалии формы и расположения почек.

В процессе развития почка поднимается из малого таза на место своего нормального расположения за нижними ребрами. Перемещение почки кверху и поворот могут остаться незавершенными, из-за чего возникают ее эктопия или неполный поворот. Почка в подобных случаях располагается в малом тазу, подвздошной области, грудной клетке или на противоположной стороне. Последний вариант в 90 % случаев приводит к слиянию обеих почек. Эктопия почки встречается с частотой 1:900.

Слияние почек — аномалия довольно частая. Нижние полюсы почек сливаются по срединной линии, образуя *подковообразную почку* (рис. 668.3). Подобная аномалия встречается с частотой 1:500 рождений, но при синдроме Тернера — в 7 % случаев. (Аномалии почек имеются у 30 % больных с этим синдромом.) Нефробластома (опухоль Вильмса) при подковообразной почке встречается в 4 раза чаще, чем среди населения в целом. Кроме того, эта аномалия нередко сопровождается мочекаменной болезнью и гидронефрозом вследствие обструкции лоханочно-мочеточникового рефлюкса, но не в первые годы жизни. По-видимому, при подковообразной почке несколько повышена частота мультикистозной дисплазии, одно- или двусторонней. Термин «*перекрестная сливная эктопия*» относят к случаям, когда сливается паренхима обеих почек, располагающихся на одной и той же стороне. Их функция обычно не изменена. Наиболее распространенный вариант — расположение левой почки справа и ее слияние с нижним полюсом правой почки. Впадение мочеточников при этом нормальное. Надпочечники располагаются на обычных местах. Данная аномалия имеет



**Рис. 668.3.** Подковообразная почка с перешейком функционирующей паренхимы на радионуклидной нефрограмме:

LT — левая; RT — правая; Posterior — задняя

важное значение при хирургических вмешательствах на почке, так как варианты кровоснабжения при ней очень разнообразны, что затрудняет резекцию.

**Сопутствующие аномалии.** Пороки развития верхних отделов мочевых путей нередко сопутствуют определенным врожденным аномалиям, например единственной пупочной артерии или врожденным порокам сердца, аномалии наружного уха, особенно в сочетании с множественными пороками развития, атрезии заднего прохода, врожденному сколиозу. При всех перечисленных пороках показано УЗИ почек.

## ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Pediatrics, Committee on Sports Medicine and Fitness. Medical conditions affecting sports participation. *Pediatrics* 2001; 107: 1205–9.
- Belk R. A., Thomas D. F., Mueller R. F. et al. A family study and the natural history of prenatally detected unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Urol* 2002; 167: 666–9.
- Feldenburg L. R., Siegel N. J. Clinical course and outcome for children with multicystic dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1098–101.
- Glassberg K. I. Normal and abnormal development of the kidney: a clinician's interpretation of current knowledge. *J Urol* 2002; 167: 2339–51.
- Ichikawa I., Kuyayama F., Pope J. C. IV et al. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int* 2002; 61: 889–98.

- Li S., Qayyum A., Coakley F. V. et al. Association of renal agenesis and müllerian duct anomalies. J Comput Assist Tomogr 2000; 24: 829–34.
- McCallum X., Milumsky J., Mumarriz R. et al. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: Phenotypic findings and genetic considerations. Hum Reprod 2001; 16: 282–8.
- Mingin G. C., Gilhooly P., Sadeghi-Nejad H. Transitional cell carcinoma in a multicystic dysplastic kidney. J Urol 2000; 162: 544.
- Oshima K., Miyazaki Y., Brock J. W. III et al. Angiotensin type II receptor expression and ureteral budding. J Urol 2001; 166: 1848–52.
- Pope J. C. IV, Brock J. W. III, Adams M. C. et al. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract — role of the loss of function mutation in the pluripotent angiotensin type 2 receptor gene. J Urol 2001; 165: 196–202.
- Seeman X., John U., Blahova K. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children with unilateral multicystic kidney. Eur J Pediatr 2001; 160: 78–83.
- Snodgrass W. T. Hypertension associated with multicystic dysplastic kidney in children. J Urol 2000; 164: 472–3.
- Sukthankar S., Watson A. R. Unilateral multicystic dysplastic kidney disease: Defining the natural history. Acta Paediatr 2000; 89: 811–3.
- Wang R. Y., Earl D. L., Ruder R. O. et al. Syndromic ear anomalies and renal ultrasounds. Pediatrics 2001; 108(2): E32.

1 года, по одним данным, *Proteus spp.* обнаруживается так же часто, как и *E. coli*, по другим — у них преобладают грамположительные возбудители. *Staphylococcus saprophyticus* обнаруживается одинаково часто у мальчиков и девочек. Возбудителями ИМП, особенно цистита, иногда бывают вирусы, в частности аденовирусы.

ИМП — важная причина развития хронической почечной недостаточности. Некоторые эксперты, однако, сомневаются в этом, так как ИМП в анамнезе отмечается только у 2 % больных с хронической почечной недостаточностью. Возможно, это объясняется улучшением распознавания факторов риска ИМП, ее ранней диагностикой и лечением.

**Клинические проявления и классификация.** ИМП имеет три основные формы: пиелонефрит, цистит и бессимптомная бактериурия.

Для *пиелонефрита* характерны следующие симптомы (все или некоторые): боль в животе или в боку, лихорадка, недомогание, тошнота, рвота, иногда понос. У новорожденных и грудных детей клиническая картина неспецифична: желтуха, ухудшение аппетита, беспокойство, потеря массы тела. Эти симптомы указывают на бактериальную инфекцию верхних мочевых путей. При вовлечении в процесс паренхимы почек говорят об остром *пиелонефрите*, если паренхима остается интактной — о *пиелите*. Повреждение почечной паренхимы при остром пиелонефрите приводит к нефро-склерозу, так называемому *пиелонефритическому сморщиванию почек*.

Для *цистита* характерны дизурия, императивные позывы на мочеиспускание, его учащение, боль в надлобковой области, недержание мочи и ее неприятный запах. Цистит обычно не сопровождается лихорадкой и не приводит к повреждению паренхимы почек.

Термин «*асимптомная бактериурия*» употребляют в тех случаях, когда в моче обнаруживаются патогенные микробы без клинических проявлений инфекции. Асимптомная бактериурия наблюдается почти исключительно у девочек. Она представляет собой доброкачественное состояние без повреждения почечной паренхимы. Однако у беременных в отсутствие лечения она нередко переходит в клинически выраженную ИМП. У девочек бактериурию иногда расценивают как асимптомную ошибочно, игнорируя дневное или ночное недержание мочи и неприятные ощущения в промежности.

## Глава 669

### Инфекции мочевых путей

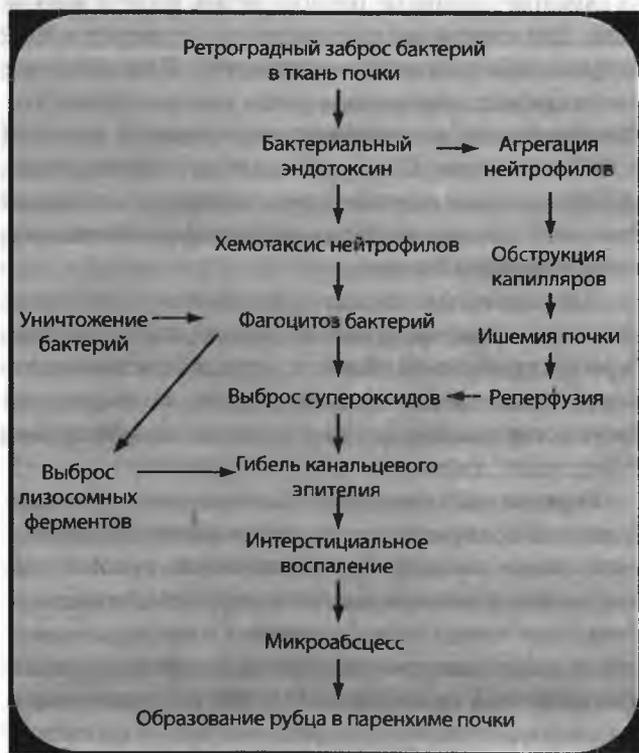
См. также гл. 650.

**Распространенность и этиология.** Частота инфекций мочевых путей (ИМП) составляет у девочек 3–5 %, у мальчиков 1 %. У девочек первый эпизод ИМП обычно возникает до 5 лет. Пики заболеваемости наблюдаются на первом году жизни и в период приучения к опрятности. У 60–80 % девочек в ближайшие 1,5 года после первого эпизода ИМП возникает второй. У мальчиков первый эпизод ИМП обычно отмечается в возрасте до 1 года. Распространенность ИМП зависит от возраста. На первом году жизни отношение мальчики/девочки среди больных составляет 2,8–5,4:1, старше 1–2 лет преобладают девочки — 1:10.

Основные возбудители ИМП — кишечные бактерии. У девочек в 75–90 % случаев возбудителем бывает *Escherichia coli*, далее по частоте следуют *Klebsiella spp.* и *Proteus spp.* У мальчиков старше

**Патогенез и патоморфология.** ИМП почти всегда представляет собой восходящую инфекцию. Кишечные бактерии обсеменяют промежность и через мочеиспускательный канал проникают в мочевой пузырь. У необрезанных мальчиков бактерии попадают в мочеиспускательный канал из полости крайней плоти. В почечную паренхиму инфекция проникает в основном из нижних отделов мочевых путей, реже — гематогенным путем.

При распространении инфекции из мочевого пузыря в почечную паренхиму возникает острый пиелонефрит. Сосочковые протоки и малые почечные чашечки обладают антирефлюксным механизмом, препятствующим ретроградному току мочи в собирательные трубочки. Однако в некоторых малых чашечках, обычно на полюсе почек, такой ток происходит. Попадая в паренхиму почек, инфицированная моча вызывает воспалительную реакцию и иммунный ответ (рис. 669.1), приводящие к повреждению паренхимы и последующему нефросклерозу (рис. 669.2).



**Рис. 669.1.** Патогенез нефросклероза после острого пиелонефрита (пиелонефротического сморщивания почки) (Pathogenesis of pyelonephritis. J Urol 1983; 129: 1102)



**Рис. 669.2.** Нефросклероз вследствие рецидивирующего пиелонефрита

Лихорадка при ИМП у детей любого возраста свидетельствует об остром пиелонефрите, который может стать причиной нефросклероза. Это положение опровергается тем, что при нормальных результатах радионуклидной нефрографии с 2,3-димеркаптосукциновой кислотой к 4 годам риск пиелонефротического сморщивания почки при последующих эпизодах ИМП, по-видимому, невелик.

Индивидуальные факторы риска ИМП перечислены в боксе 669.1. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс рассматривается в гл. 670. У девочек ИМП часто возникает в период формирования опрятности, так как он часто сопровождается функциональным расстройством мочеиспускания. Попытки ребенка удержать мочу происходят на фоне неконтролируемых сокращений мочевого пузыря, в результате чего возникает турбулентный ток мочи под высоким давлением, но мочевой пузырь опорожняется не полностью. Оба фактора способствуют бактериурии. Аналогичная ситуация возникает у детей, уже привыкших соблюдать опрятность, если они

редко мочатся. Обструктивная уропатия с гидронефрозом предрасполагает к ИМП из-за застоя мочи. Инфицирование мочевого пузыря может произойти вследствие несоблюдения асептики при микционной цистоуретерографии или установке мочевого катетера. Фактором риска является также запор, так как он может сопровождаться расстройством мочеиспускания.

◆ **Бокс 669.1.** Факторы риска ИМП

- Женский пол
- Необрезанная крайняя плоть у мальчиков
- Пузырно-мочеточниковый рефлюкс\*
- Период приучения к опрятности
- Расстройства мочеиспускания
- Обструктивная уропатия
- Катетеризация мочевого пузыря, эндоскопические вмешательства
- Подмывание в направлении от заднего прохода кпереди
- Ванны с пенящимися средствами
- Тесное нижнее белье
- Энтеробиоз
- Запор
- Штаммы *E. coli* со жгутиками II типа
- Анатомические аномалии (например, сращение половых губ)
- Нейрогенный мочевой пузырь
- Половая жизнь
- Беременность

\* Фактор риска пиелонефрита, но не цистита.

Патогенез ИМП частично связан с наличием на поверхности бактериальных клеток жгутиков. Жгутики бывают двух типов. Тип I свойствен большинству штаммов *E. coli*. Жгутики этого типа маннозачувствительны. Их прикрепление к клеткам-мишеням блокирует D-манноза. Штаммы со жгутиками I типа возбудителями пиелонефрита не бывают. Жгутики II типа к маннозе нечувствительны. Их прикрепление к клеткам-мишеням она не блокируют. Лишь некоторые штаммы *E. coli* обладают жгутиками II типа, рецепторами для которых являются гликофинголипиды, представленные в клеточных мембранах эпителия мочевых путей и эритроцитов, точнее, галактоза 1–4 галактозных олигосахаридов. Агглютинин антигена P эритроцитов агглютинирует жгутики II типа, поэтому их называют также P-жгутиками. Среди возбудителей пиелонефрита штаммы с подобными жгутиками

составляют 76–94 %, среди возбудителей цистита — только 19–23 %.

К ИМП предрасполагают анатомические дефекты, препятствующие нормальному мочеиспусканию, например сращение половых губ, которое затрудняет опорожнение мочевого пузыря и вызывает заброс мочи во влагалище. Нейрогенный мочевой пузырь осложняется ИМП вследствие застоя мочи и дискоординации сфинктера и детрузора. ИМП у начавших половую жизнь девочек тоже отчасти связана с неполным опорожнением мочевого пузыря. Наконец, к ИМП может привести асимптомная бактериурия, которая наблюдается у 4–7 % беременных. У грудных детей на естественном вскармливании ИМП возникает реже, чем при искусственном.

**Ксантогранулематозный пиелонефрит** — редкая форма пиелонефрита с образованием воспалительных гранул с гигантскими клетками и пенистыми гистиоцитами. Клинически она проявляется объемным образованием почки и острой или хронической мочевой инфекцией. Причины ксантогранулематозного пиелонефрита, обычно требующего нефрэктомии или резекции почки, — мочекаменная болезнь, обструкция мочевых путей и инфекция *Proteus spp.* или *E. coli*.

**Диагностика.** Предположительный диагноз ИМП на основании клинической картины и/или данных анализа мочи требует для подтверждения посева последней. Следовательно, точность диагностики зависит в значительной мере от правильности сбора мочи для бактериологического исследования. Для сбора мочи используют несколько способов, обладающих теми или иными преимуществами.

У детей, уже приученных к опрятности, обычно удается получить *среднюю порцию мочи*. Предварительное обмывание наружного отверстия мочеиспускательного канала, согласно большинству опубликованных данных, не влияет на результат исследования. Наличие 100 000 КОЕ одного вида бактерий и более в 1 мл мочи или 10 000 КОЕ при соответствующей клинической картине подтверждает диагноз. У необрезанных мальчиков необходимо отодвигать крайнюю плоть. Если это невозможно, брать среднюю порцию мочи не следует, так как результат посева недостоверен.

У грудных детей мочу после предварительного обмывания половых органов дезинфицирующим раствором собирают в приклеивающийся *сте-*

*рильный мочеприемник.* Отрицательный результат посева собранной в него мочи сомнений не вызывает, но положительный, особенно у девочек и необрезанных мальчиков, может быть связан с загрязнением с половых органов. В подобных случаях как подтверждение диагноза при клинической картине ИМП рассматривают наличие в 1 мл мочи 100 000 КОЕ одного вида бактерий и более. При бактериурии меньшей степени или в отсутствие клинических проявлений ИМП для подтверждения диагноза рекомендуется взять мочу катетером (см. ниже).

Исследование мочи, взятой катетером, при условии тщательной дезинфекции кожи вокруг наружного отверстия мочеиспускательного канала и правильной техники катетеризации более надежно. В качестве катетера используют полиэтиленовый желудочный зонд № 5 (у грудных детей) или № 8 (после 1 года). Чтобы избежать травмы мочеиспускательного канала, катетер обильно смазывают смягчающим кремом. Для посева достаточно аспирировать в стерильный шприц несколько миллилитров мочи. Катетеризация вскоре после мочеиспускания позволяет определить объем остаточной мочи и оценить полноту опорожнения мочевого пузыря.

Важно выполнить посев немедленно, так как пребывание образца при комнатной температуре более 1 ч приводит к размножению незначительного числа случайно попавших в него бактерий, завышению числа КОЕ и ошибочному диагнозу ИМП. Однако при хранении образца с момента сбора в холодильнике результат посева вполне надежен.

Анализ мочи делают из того же образца, что и посев. Лейкоцитурия свидетельствует, при наличии других критериев, в пользу ИМП, но ее отсутствие не исключает этого диагноза. Кроме того, лейкоцитурия возможна и в отсутствие ИМП. Исследование мочи на нитриты и лейкоцитарную эстеразу при ИМП обычно дает положительный результат. Для острого цистита характерна микрогематурия. Лейкоцитарные цилиндры указывают на пиелонефрит, но обнаруживаются они редко. В отсутствие клинических проявлений и отклонений от нормы в анализе мочи ИМП весьма маловероятна. Нормальный анализ мочи при клинической картине ИМП инфекции не исключает.

Для острого пиелонефрита характерны лейкоцитоз, нейтропения, увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка. Однако все эти показатели неспецифичны, в частности, последние два

наблюдаются при любой бактериальной инфекции. При абсцессе почки количество лейкоцитов в 1 мкл превышает 20 000–25 000. Острый пиелонефрит, особенно у грудных детей и при обструктивной уропатии, нередко сопровождается бактериемией, поэтому необходим посев крови.

Наиболее распространенные возбудители острого геморрагического цистита — *E. coli* и аденовирусы типов 11 и 21. Аденовирусный цистит чаще бывает у мальчиков. Гематурия при нем продолжается около 4 дней. Выздоровление наступает спонтанно.

**Эозинофильный цистит** — редкая форма заболевания, этиология неизвестна, у детей иногда встречается. Для него характерны обычные симптомы цистита и гематурия в сочетании с расширением мочеточников и иногда гидронефрозом. При цистографии выявляется дефект наполнения мочевого пузыря, гистологически представляющий собой воспалительный инфильтрат с большим количеством эозинофилов. В анамнезе иногда возможно воздействие какого-либо аллергена. Нередко требуется биопсия, чтобы исключить новообразование. Для лечения используют антигистаминные и НПВС, в упорных случаях вводят диметилсульфоксид в мочевой пузырь.

Для **интерстициального цистита** характерны такие симптомы раздражения мочевого пузыря, как учащение мочеиспускания, императивные позывы, дизурия, боль в мочевом пузыре и малом тазу в отсутствие бактериурии. Этиология заболевания неизвестна. Встречается оно в основном у девочек-подростков. При цистоскопии обнаруживается изъязвление слизистой оболочки и увеличение мочевого пузыря. Как средства лечения применяют гидродистензию мочевого пузыря и лазерную коагуляцию эрозивной поверхности, но стойкого облегчения терапия не приносит.

**Лечение.** При остром цистите для предупреждения восходящей инфекции показано немедленное лечение. При тяжелом цистите его начинают сразу после взятия мочи на посев, при легком, когда уверенности в диагнозе нет, можно подождать результата последнего. При отрицательном или сомнительном результате посев повторяют. Так, если бактериурия в средней порции мочи больше  $10^4$ , но меньше  $10^5$  КОЕ грамотрицательных бактерий, до начала лечения берут мочу на повторный посев катетером. Если показано немедленное лечение до результата посева и определения чувствительности

возбудителя эмпирически назначают 3–5-дневный курс триметоприм/сульфаметоксазола (см. ниже), к которому чувствительно большинство штаммов *E. coli*. Большинство штаммов *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.* чувствительны к нитрофурантоину в дозе 5–7 мг/кг/сут в 3 или 4 приема. Успешно используют амоксициллин (50 мг/кг/сут), но явных преимуществ перед сульфаниламидами и нитрофурантоином он не имеет.

При ИМП с высокой лихорадкой, указывающей на пиелонефрит, показаны 14-дневный курс антибактериального препарата с высокой концентрацией в почечной паренхиме и коррекция обезвоживания. В легких случаях для этого достаточно питья. При бактериемии с выраженной интоксикацией, резком обезвоживании, рвоте необходимо внутривенное введение антибактериальных препаратов и жидкостей, т. е. требуется госпитализация. Парентерально применяют цефтриаксон (50–75 мг/кг/сут, но не более 2 г) или ампициллин (100 мг/кг/сут) в сочетании с аминогликозидом, например гентамицином (3–5 мг/кг/сут в 1–3 приема). Ввиду ото- и нефротоксичности аминогликозидов необходимо ежедневно контролировать их уровень в сыворотке крови, а также креатинин (последний следует также определить до начала лечения). Аминогликозиды особенно эффективны в отношении *Pseudomonas spp.*, чему способствует ощелачивание мочи путем введения бикарбоната натрия. В отношении остальных грамотрицательных бактерий цефалоспорины III поколения для приема внутрь, такие как цефиксим, не менее эффективны, чем цефтриаксон, и рекомендуются рядом экспертов в первую очередь, если можно обойтись без парентерального введения.

Нитрофурантоин высокой концентрации в почечной паренхиме не достигает, а потому при ИМП с высокой лихорадкой его в педиатрической практике не используют. При устойчивости возбудителя, особенно *Pseudomonas spp.*, к цефалоспорином подросткам старше 17 лет можно назначать фторхинолоновый препарат ципрофлоксацин внутрь. У больных моложе этого возраста его используют при муковисцидозе с хронической инфекцией легких, вызванной *Pseudomonas spp.*, поэтому его короткий курс при вызванном теми же возбудителями пиелонефрите у детей считается допустимым. Однако используют его редко, учитывая, что в экспериментах на животных фторхинолоны нарушают рост хрящей. Эффективность и безопасность

применения ципрофлоксацина у детей исследуются. В некоторых случаях внутримышечно вводят цефтриаксон в дозе насыщения с последующим переходом на прием цефалоспорины III поколения внутрь.

При абсцессе почки, паранефрите, пиелонефрите на фоне обструктивной нефропатии, кроме антибактериальной терапии, коррекции обезвоживания и симптоматической терапии требуется открытое или чрескожное дренирование.

Через 1 нед. после окончания антибактериальной терапии посев мочи повторяют, чтобы убедиться в прекращении бактериурии. Учитывая тенденцию ИМП к рецидивированию даже в отсутствие предрасполагающих анатомических дефектов, в последующие 1–2 года посев периодически повторяют даже при полном клиническом благополучии.

При частых рецидивах важно выявить предрасполагающие факторы. Например, у девочек школьного возраста нередко таким фактором бывает расстройство мочеиспускания. Его успешное лечение значительно снижает частоту рецидивов. Предрасполагает к рецидивам ИМП также редкое опорожнение мочевого пузыря и запор. Устранение запора и рекомендация чаще мочиться помогают избежать частых рецидивов ИМП. Нередко благотворное действие оказывает медикаментозная профилактика реинфекции — прием  $\frac{1}{3}$  терапевтической дозы триметоприм/сульфаметоксазола или нитрофурантоина 1 раз в день. Используют с профилактической целью также амоксициллин или цефалексин, но при возникновении устойчивости микрофлоры к ним возможен рецидив ИМП. Остальные показания к профилактическому применению антибактериальных препаратов (нейрогенный мочевой пузырь, застой мочи и обструкция мочевых путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мочекаменная болезнь) рассмотрены в других главах. Эффективность клюквенного сока как средства профилактики рецидивов ИМП не доказана.

Лечение тяжелых последствий пиелонефритического нефросклероза — артериальной гипертонии и почечной недостаточности — рассмотрено в соответствующих главах (гл. 427 и 527).

**Визуализирующие исследования.** Цель визуализирующих исследований при ИМП — выявить предрасполагающие к ней анатомические дефекты. УЗИ позволяет исключить гидронефроз, абсцесс почки и паранефрит. В 30–60 % случаев острого

пиелонефрита УЗИ определяет увеличение почки. Допплеровское исследование несколько более чувствительно, но и его данные надежны далеко не всегда. Пиелонефритическое сморщивание почки УЗИ выявляет только в 30 % случаев. В норме разница в длине обеих почек не должна превышать 1 см. Более значительная разница указывает на замедление роста одной почки. Однако увеличение почки вследствие острого пиелонефрита может нивелировать эту разницу. В диагностике пиелонефроза — состояния, требующего немедленного дренирования чашечно-лоханочной системы чрескожной нефростомией, — УЗИ достаточно чувствительно.

Микционная цистоуретрография показана при ИМП детям до 5 лет, мальчикам независимо от возраста, при наличии лихорадки, а также при 2 рецидивах и более у девочек школьного возраста. Наиболее частая находка при ней (приблизительно в 40 % случаев) — пузырно-мочеточниковый рефлюкс (рис. 669.3). Относительно срока ее проведения единого мнения нет. В некоторых клиниках ее откладывают на 2–6 нед., до стихания цистита. Однако частота обнаружения рефлюкса не зависит от того, проводится ли микционная цистоуретрогра-



**Рис. 669.3.** Интратенальный рефлюкс. Микционная цистоуретрограмма у мальчика грудного возраста с ИМП в анамнезе: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, расширение мочеточника, контрастирование почечной паренхимы, указывающее на интратенальный рефлюкс

фия во время лечения ИМП или после его окончания, поэтому ее рекомендуют до выписки больного из стационара. При возможности микционную цистоуретрографию девочкам заменяют микционным радионуклидным сканированием. Оно создает меньшую лучевую нагрузку на яичники, но обладает рядом недостатков — не позволяет судить об анатомических особенностях мочевого пузыря и точно установить степень рефлюкса, не определяет удвоения и эктопии мочеточника. У мальчиков точная оценка анатомических особенностей мочеиспускательного канала особенно важна, поэтому микционная цистоуретрография показана уже при первом эпизоде ИМП.

Считая микционную цистоуретрографию травматичной для ребенка, некоторые родители выражают сомнение в ее необходимости при нормальной УЗ-картине. Однако в диагностике рефлюкса УЗИ не обладает достаточной чувствительностью. Какие-либо анатомические дефекты при нем оно выявляет только в 40 % случаев. Общая анестезия при микционной цистоуретрографии неприемлема, так как исследование обязательно должно включать фазу мочеиспускания. Кроме того, связанные с общей анестезией опасности и затраты в данной ситуации не оправданы. В отдельных случаях дают внутрь (до 0,5 мг/кг) или вводят интраназально (0,2 мг/кг) мидазолам, снимающий страх и обеспечивающий антероградную амнезию. Мы убедились в его безопасности и эффективности и приобрели достаточный опыт его применения при микционной цистоуретрографии, проводим ее без анестезиолога, под контролем показателей дыхания и гемодинамики, в том числе пульсоксиметрии.

Если другими методами диагностировать острый пиелонефрит не удастся, прибегают к радионуклидной нефрографии с сукцимером или глюкопептоном, мечеными технецием. Наличие областей слабого свечения подтверждает диагноз пиелонефрита. Опытный специалист по радионуклидной диагностике в состоянии отличить острый пиелонефрит от хронического по картине сканирования. При ИМП с лихорадкой у детей любого возраста радионуклидная нефрография с сукцимером выявляет вовлечение в воспалительный процесс почечной паренхимы приблизительно в 50 % случаев, а при сочетании с рефлюксом III, IV или V степени — в 80–90 %. У 50 % больных с подтвержденным радионуклидной нефрографией острым пиелонефритом в последующие 5 мес. на

месте воспаления образуется рубец. В то же время при нормальной картине радионуклидного сканирования в остром периоде пиелонефрита последующего рубцевания не бывает. КТ в диагностике острого пиелонефрита достаточно информативна, но опыт применения радионуклидной нефрографии больше.

При пузырно-мочеточниковом рефлюксе для выявления нефросклероза часто используют радионуклидную нефрографию с сукцимером (рис. 669.4) как наиболее чувствительный и точный метод, экскреторная урография в его диагностике недостаточно чувствительна (рубец становится видимым лишь через 1–2 года). Кроме того, она хуже визуализирует чашечно-лоханочную систему у детей первых лет жизни и связана с некоторым риском аллергических реакций на рентгеноконтрастные



Рис. 669.4. Радионуклидная нефрография с сукцимером — области слабого свечения с обеих сторон указывают на острый пиелонефрит и пиелонефритическое сморщивание почек



Рис. 669.5. Истончение паренхимы над чашечкой на КТ, характерное для пиелонефритического сморщивания почки и рефлюксной нефропатии

препараты. В некоторых клиниках для визуализации паренхимы почек и чашечно-лоханочной системы используют КТ, достаточно эффективную в диагностике нефросклероза (рис. 669.5).

Цистоскопия и определение диаметра мочеиспускательного канала у девочек информации, влияющей на терапевтическую тактику, не дают. Применять их при ИМП не следует. Прежде считалось, что узость мочеиспускательного канала у девочек предрасполагает к ИМП. Однако выяснилось, что у девочек с рецидивирующей ИМП диаметр мочеиспускательного канала не меньше, чем у здоровых.

## ЛИТЕРАТУРА

- Alghasham A. A., Nahata M. C.* Clinical use of fluoroquinolones in children. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 347–59.
- American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 843–52.
- Armengol C. E., Hendley J. O., Schlager T. A.* Should we abandon standard microscopy when screening for urinary tract infections in young children? *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1176–7.
- Bachelard M., Verkauskas G., Bertilsson M. et al.* Recognition of bladder instability on voiding cystourethrography in infants with urinary tract infection. *J Urol* 2001; 166: 1899–903.
- Benador D., Neuhaus T. J., Papazyan J.-P. et al.* Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: Effect on renal scarring. *Arch Dis Child* 2001; 84: 241–6.
- Biggi A., Dardanelli L., Cussino P. et al.* Prognostic value of the acute DMSA scan in children with first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 800–4.
- Cascio S., Colhoun E., Puri P.* Bacterial colonization of the prepuce in boys with vesicoureteral reflux who receive antibiotic prophylaxis. *J Pediatr* 2001; 139: 160–2.
- Chon C. H., Lai F. C., Shortliffe L. M.* Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1441–59.
- Christian M. T., McColl J. H., MacKenzie J. R. et al.* Risk assessment of renal cortical scarring with urinary tract infection by clinical features and ultrasonography. *Arch Dis Child* 2000; 82: 376–80.
- Garcia F. J., Nager A. L.* Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 846–57.
- Goldman M., Bistrizter T., Home T. et al.* The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 385–8.

- Huicho L., Campos-Sanchez M., Alamo C. Meta-analysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21: 1–11.
- Hoberman A., Wald E. R., Hickey R. W. et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 105: 79–86.
- Jantunen M. E., Saxen H., Salo E. et al. Recurrent urinary tract infections in infancy: Relapses or reinfections? *J Infect Dis* 2002; 185: 375–9.
- Jodal U., Lindberg U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric reflux: Recommendations from a Swedish state-of-the-art conference. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 431: 87–9.
- Keren R., Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2002; 109(5): e70.
- Levtchenko E., Lahy C., Levy J. et al. Treatment of children with acute pyelonephritis: A prospective randomized study. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 878–84.
- McDonald A., Scranton M., Gillespie R. et al. Voiding cystourethrograms and urinary tract infections: how long to wait? *Pediatrics* 2000; 105(4): e50.
- Mahant S., To T., Friedman J. Timing of voiding cystourethrogram in the investigation of urinary tract infections in children. *J Pediatr* 2001; 139: 568–71.
- Markowitz J. E., Bengmark S. Probiotics in health and disease in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 127–41.
- Martinell J., Hansson S., Claesson I. et al. Detection of urographic scars in girls with pyelonephritis followed for 13–38 years. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1006–10.
- Reid G., Burton J. Use of Lactobadillus to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect* 2002; 4: 319–24.
- Schlager T. A. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: Epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 219–27.
- Tran D., Muchant D. G., Aronoff S. C. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: A meta-analysis of 1279 patients. *J Pediatr* 2001; 139: 93–9.
- Wennerstrom M., Hansson S., Jodal U. et al. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 339–45.
- Williams G., Lee A., Craig J. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: A systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2001; 138: 868–74.
- Wold A. E., Adlerberth I. Breast feeding and the intestinal microflora of the infant-implications for protection against infectious diseases. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478: 77–93.

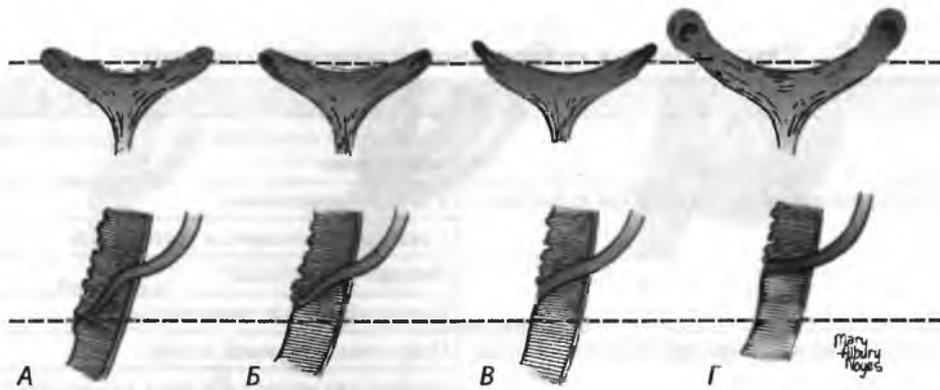
## Глава 670

### Пузырно-мочеточниковый рефлюкс

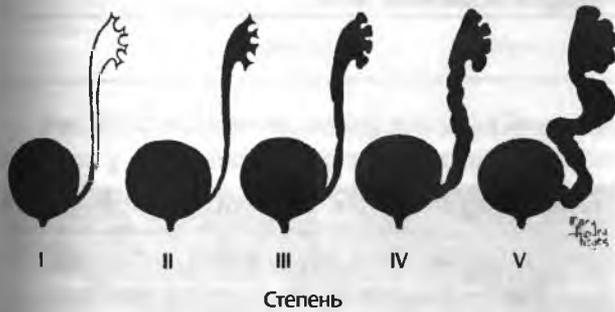
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — это обратный ток мочи из мочевого пузыря в мочеточник и почечную лоханку. В норме мочеточник впадает в мочевую пузырь с боковой стороны, проникает в косом направлении через мышечный слой детрузора и располагается с внутренней стороны последнего под слизистой оболочкой, благодаря чему создается клапанный механизм, препятствующий обратному току мочи (рис. 670.1). Рефлюкс возникает, когда тоннель между детрузором и слизистой оболочкой короткий или полностью отсутствует. Обычно пузырно-мочеточниковый рефлюкс — это врожденная, иногда наследственная аномалия, которая встречается приблизительно у 1 % детей.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс предрасполагает к ИМП (пиелонефрит), так как способствует забросу бактерий из мочевого пузыря в чашечно-лоханочную систему и паренхиму почки. Острую воспалительную реакцию при обусловленном рефлюксом пиелонефрите с последующим рубцеванием очагов поражений паренхимы обозначают также термином «рефлюкс-нефропатия». Обширный нефросклероз приводит к опосредованной ренином артериальной гипертонии и ухудшению функции почки вплоть до терминальной хронической почечной недостаточности, отставанию в росте в детстве, осложнениям беременности. В прошлом рефлюкс-нефропатия была причиной приблизительно 15–20 % случаев терминальной почечной недостаточности в детском и молодом возрасте. В настоящее время она стала менее распространенной благодаря ранней диагностике рефлюкса и более рациональному подходу к лечению ИМП. Однако и сейчас рефлюкс-нефропатия — одна из главных причин артериальной гипертонии у детей.

**Классификация.** Согласно международной классификации пузырно-мочеточниковый рефлюкс подразделяют по тяжести на пять степеней (I–V) на основании изменений мочевых путей, выявляемых при микционной цистоуретрографии (рис. 670.2 и 670.3). Чем выше степень рефлюкса, тем вероятнее повреждение почечной паренхимы. Тяжесть рефлюкса — косвенный показатель грубой аномалии строения устья мочеточника.



**Рис. 670.1.** Нормальное и anomальное строение устья мочеточника. По степени смещения устья и укорочения тоннеля между слизистой оболочкой и детрузором варианты располагаются *слева направо*. *Верхний ряд* — схематическое изображение эндоскопической картины, *нижний ряд* — схематическое изображение сагиттального сечения интрамурального отрезка мочеточника



**Рис. 670.2.** Степень пузырно-мочеточникового рефлюкса:

*I* — рефлюкс в нерасширенный мочеточник; *II* — рефлюкс в чашечно-лоханочную систему при нерасширенном мочеточнике без ее расширения; *III* — рефлюкс с расширением мочеточника и/или уплотнением сводов чашечек; *IV* — рефлюкс с резким расширением мочеточника; *V* — массивный рефлюкс с резким расширением мочеточника и извилистостью мочеточника и утратой сосочковых вдавлений

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс бывает первичным или вторичным (табл. 670.1). Первичный — следствие анатомического дефекта устья мочеточника (рис. 670.1). Нарушения функции мочевого пузыря способствуют возникновению рефлюкса и усилению уже существующего, особенно при наиболее неблагоприятном анатомическом строении устья. В особо тяжелых случаях массивный рефлюкс в верхние отделы мочевых путей приводит к перерастяжению мочевого пузыря — *синдрому мегацист-мегауретер*, одно- или двустороннему (рис. 670.4), преимущественно у мальчиков. Подобный рефлюкс можно устранить только реимплантацией мочеточника.



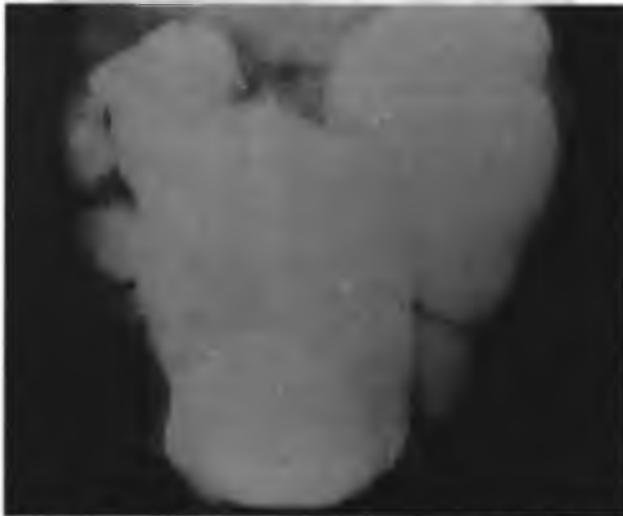
**Рис. 670.3.** Микционная цистоуретрограмма при правостороннем пузырно-мочеточниковом рефлюксе IV степени, достигающем почечной паренхимы

Приблизительно у 1 из 125 детей имеется удвоение мочевых путей, т. е. моча из почки оттекает не по одному мочеточнику, а по двум. Удвоение бывает полным или частичным. При частичном

Таблица 670.1

## Классификация пузырно-мочеточникового рефлюкса

Тип	Причина
1. Первичный	Врожденная несостоятельность клапанного механизма устья мочеточника
2. Первичный с сопутствующим пороком развития устья мочеточника	Удвоение мочеточника
	Удвоение мочеточника с уретероцеле
	Эктопия мочеточника
	Парауретеральные дивертикулы
3. Вторичный, вследствие высокого внутривезикулярного давления	Нейрогенный мочевой пузырь
	Дисфункция мочевого пузыря, не связанная с нейрогенным расстройством
	Обструкция шейки мочевого пузыря
4. Вторичный, вследствие воспалительного процесса	Тяжелый бактериальный цистит
	Инородные тела
	Камни мочевого пузыря
	Клинически выраженный цистит
5. Вторичный, вследствие хирургического вмешательства на устье мочеточника	



**Рис. 670.4.** Микционная цистоуретрограмма новорожденного мальчика с синдромом мегацист-мегауретер: Резкое расширение мочеточника с массивным пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Резко растянутый мочевой пузырь. Обструкция мочеиспускательного канала или нейрогенная дисфункция мочевого пузыря отсутствует

оба мочеточника сливаются и имеют единое устье, при полном устье мочеточника, отходящего от нижнего полюса почки, располагается выше и латеральнее устья мочеточника от верхнего полюса. В 50 % случаев имеет место рефлюкс в моче-

точник, отходящий от нижнего полюса, у которого клапанный механизм обычно слабее, но встречается и рефлюкс в оба мочеточника (рис. 670.5). При удвоении мочевых путей возможна и эктопия мочеточника — расположение устья мочеточника, отходящего от верхнего полюса почки, вне мочевого пузыря (гл. 532). Иногда оно располагается в шейке мочевого пузыря, что приводит к ее обструкции и пузырно-мочеточниковому рефлюксу. Удвоение мочевых путей часто сочетается с уретероцеле — кистовидным выпячиванием интрамурального отрезка мочеточника в мочевой пузырь, при котором часто возникает рефлюкс в мочеточник, отходящий от нижнего полюса почки с той же стороны, или в мочеточник с противоположной. Рефлюкс обычно наблюдается и при дивертикуле дистального отдела мочеточника (рис. 670.6).

При нейрогенном мочевом пузыре вследствие миеломенингоцеле, агенезии крестца, атрезии прямой кишки рефлюкс в 25 % случаев бывает врожденным. Рефлюкс наблюдается у 50 % мальчиков с клапанами проксимального отдела мочеиспускательного канала. При высоком давлении в мочевом пузыре (дискоординация сфинктера и детрузора, обструкция шейки) рефлюкс может приводить к клинически выраженному повреждению почечной паренхимы даже в отсутствие инфекции.

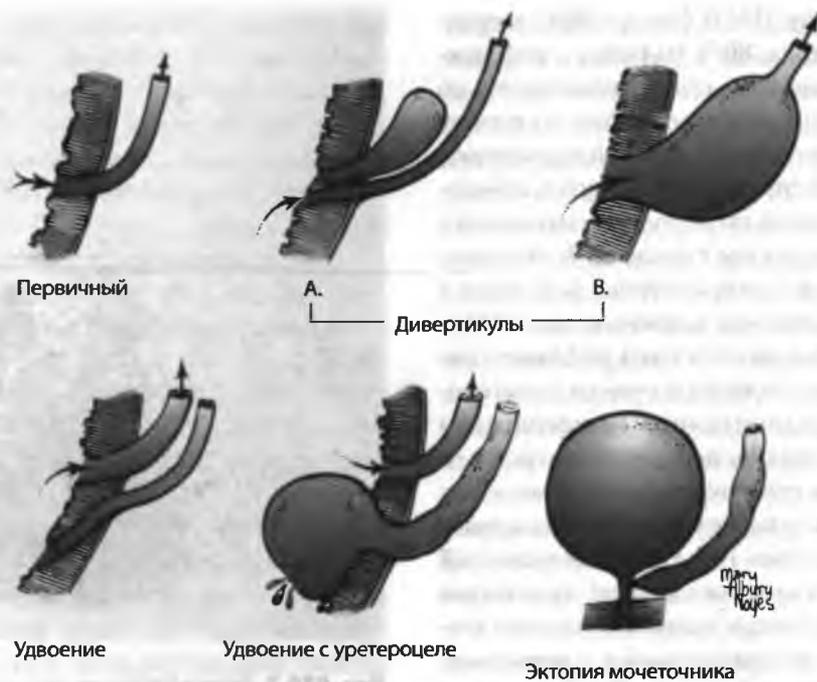


Рис. 670.5. Анатомические дефекты устья мочеточника, сопровождающие пузырно-мочеточниковый рефлюкс



Рис. 670.6. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и дивертикул мочевого пузыря. Микционная цистоуретрограмма — левосторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс и парауретеральный дивертикул мочевого пузыря

Первичный рефлюкс может сопутствовать тяжелым порокам развития мочевой системы. При мультикистозной дисплазии или агенезии почки в 15 %

случаев обнаруживается рефлюкс высокой степени с противоположной стороны. При обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента в 10–15 % случаев имеет место рефлюкс со стороны гидронефротической почки или с противоположной.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс нередко имеет наследственную природу. У братьев и сестер больных с рефлюксом он обнаруживается приблизительно в 35 % случаев и обычно бывает бессимптомным. Его вероятность не зависит от тяжести рефлюкса у пробанда или пола последнего. Приблизительно в 12 % бессимптомного рефлюкса обнаруживается нефросклероз. Более того, рефлюкс выявляется у 50 % детей от матерей, имеющих указания на него в анамнезе. Многие эксперты полагают, что у братьев и сестер больных с рефлюксом до 3 лет даже в отсутствие у них ИМП необходима радионуклидная цистография. При наличии ИМП братьев и сестер обследуют независимо от возраста. Рекомендуется проводить УЗИ для выявления гидронефроза и асимметрии размеров почек и микционную цистоуретрографию, хотя допустима в качестве предварительного обследования и радионуклидная цистография. У афроамериканцев первичный рефлюкс встречается реже, чем у белых.

**Клинические проявления.** Обычно пузырно-мочеточниковый рефлюкс обнаруживают при об-

следовании по поводу ИМП (см. гл. 669) в среднем в возрасте 2–3 года. 80 % больных с рефлюксом — девочки. Кроме того, его диагностируют во время микционной цистоуретрографии по поводу нарушений мочеиспускания, почечной недостаточности, артериальной гипертензии и других заболеваний, при обследовании по поводу пренатального гидронефроза. В последнем случае 80 % больных составляют мальчики, причем степень рефлюкса у них, как правило, выше, чем у девочек при ИМП.

**Диагностика.** Для диагностики рефлюкса необходимо наполнение мочевого пузыря рентгеноконтрастным или радионуклидным препаратом через катетер с последующей рентгенографией или сканированием верхних и нижних мочевых путей в процессе наполнения мочевого пузыря и во время мочеиспускания. Рефлюкс, возникающий во время наполнения мочевого пузыря, называется *пассивным*, или *рефлюксом низкого давления*, возникающий во время мочеиспускания — *активным*, или *рефлюксом высокого давления*. При только активном рефлюксе спонтанное выздоровление более вероятно, чем при пассивном. Радионуклидное сканирование создает значительно меньшую лучевую нагрузку, чем микционная цистоуретрография, однако последняя значительно информативнее. Она позволяет выявить удвоение мочеточника и чашечно-лоханочной системы, эктопию мочеточника, парауретеральные дивертикулы, обструкцию внутреннего отверстия мочеиспускательного канала у мальчиков, застой мочи в верхних отделах мочевых путей, такие признаки расстройства мочеиспускания, как веретенообразная уретра у девочек. Кроме того, классификация рефлюкса по тяжести опирается именно на данные микционной цистоуретрографии. В большинстве клиник ее выполняют при первичном обследовании, а при проспективном наблюдении используют преимущественно радионуклидную цистографию, создающую меньшую лучевую нагрузку (рис. 670.7).

Установка мочевого катетера в процессе исследования представляет для ребенка психологическую и эмоциональную травму, которую несколько уменьшает тактичное поведение медицинского персонала и прием внутрь или интраназальное введение мидазолама, оказывающего седативное действие и вызывающего амнезию.

**Непрямая радионуклидная цистография** (внутривенное введение радионуклидного препарата, экскретируемого почками и сканирование во время



**Рис. 670.7.** Радионуклидная цистограмма при двустороннем пузырно-мочеточниковом рефлюксе

мочеиспускания, когда препарат достиг мочевого пузыря) выявляет рефлюкс только в 50 % случаев. Еще один метод визуализирующего исследования — микционная цистоуретросонография — также требует установки катетера для введения эхоконтрастного препарата. Она не создает лучевой нагрузки, но уступает в точности рентгенологической микционной цистоуретрографии и не позволяет определить степень рефлюкса.

Следующим этапом, после того как диагноз рефлюкса подтвержден и определены его степень и характер (первичный или вторичный), является оценка состояния верхних отделов мочевых путей, цель которой — определить, имеется ли нефросклероз и не сопутствуют ли рефлюксу анатомические дефекты. Для этого пользуются УЗИ, экскреторной урографией или радионуклидной нефрографией. УЗИ нетравматично и позволяет диагностировать гидронефроз, массивный нефросклероз, удвоение почки; при нем иногда выявляется картина обструкции мочеточника, дренирующего верхний полюс почки, при нерасширенной чашечно-лоханочной системе нижнего полюса. Экскреторная урография связана с внутривенным введением йодистого рентгеноконтрастного препарата, но создает подробную картину анатомического строения почки, в частности визуализирует 90 % очагов руб-

цовой ткани. В настоящее время в педиатрической практике ее применяют редко. Для радионуклидной нефрографии обычно используют сукцимер, с помощью которого хорошо визуализируются детали коры почки, в том числе почти все очаги рубцовой ткани. В диагностике гидронефроза и некоторых других анатомических дефектов она менее надежна, чем УЗИ и экскреторная урография.

Необходимо выяснить, нет ли у ребенка расстройств мочеиспускания (императивные позывы, учащение или урежение, ночное или дневное недержание мочи) и запора. При энурезе часто помимо профилактики ИМП требуются антихолинергические препараты и упражнения для тренировки контроля мочеиспускания.

Определяют рост, массу тела и АД при постановке диагноза, а при наличии по данным визуализирующего исследования нефросклероза — уровень креатинина в сыворотке крови. Проводят бактериологическое исследование мочи, определяют уровень белка в ней. Цистоскопия прогностически важной информации не дает и на терапевтическую тактику не влияет. Бужирование мочеиспускательного канала благоприятного действия не оказывает.

**Естественное течение.** Частота нефросклероза и рефлюкс-нефропатии зависит от степени рефлюкса. Рефлюкс имеет тенденцию уменьшаться и даже полностью исчезать по мере роста мочевого пузыря. Спонтанное выздоровление более вероятно при слабом рефлюксе. При рефлюксе I или II степени как одно-, так и двустороннем вероятность спон-

танного выздоровления одинакова и не зависит от возраста пациента, в котором поставлен диагноз. При рефлюксе III степени спонтанное выздоровление более вероятно, если он односторонний и диагноз поставлен в раннем возрасте (рис. 670.8). При двустороннем рефлюксе IV степени вероятность спонтанного выздоровления значительно ниже, чем при одностороннем. При рефлюксе V степени оно маловероятно. В среднем спонтанное выздоровление наступает в возрасте 6–7 лет. В отсутствие инфекции поражения паренхимы почек рефлюкс, как правило, не вызывает. Однако активный рефлюкс (рефлюкс высокого давления), характерный для клапанов проксимальной части мочеиспускательного канала, нейрогенного мочевого пузыря и синдрома Хинмана (ненейрогенного нейрогенного мочевого пузыря) может значительно повреждать паренхиму. Рефлюкс высокой степени в сочетании с ИМП во многих случаях сопровождается пиелонефритом и пиелонефритическим нефросклерозом.

**Лечение.** Цель лечения — предотвратить пиелонефрит, повреждение почечной паренхимы и другие осложнения пузырно-мочеточникового рефлюкса. Консервативная тактика основана на том, что рефлюкс с возрастом нередко исчезает спонтанно, следовательно, надо только предупредить его осложнения. Оперативное вмешательство показано, когда рефлюкс уже вызвал повреждение почечной паренхимы или вероятность его и других осложнений значительна.

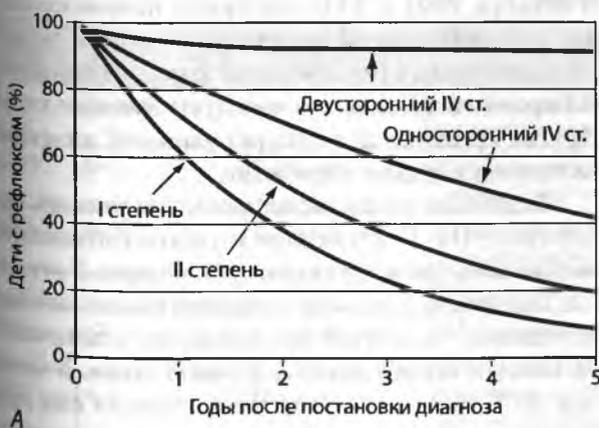


Рис. 670.8. (А) Вероятность (в %) сохранения пузырно-мочеточникового рефлюкса I, II и IV степени через 1–5 лет после постановки диагноза. (Б) Вероятность (в %) сохранения пузырно-мочеточникового рефлюкса III степени через 1–5 лет после постановки диагноза (Elder J. S., Peters C. A., Arant B. S. Jr. et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol 1997; 157: 1846)

Краеугольный камень консервативной терапии рефлюкса — постоянное профилактическое применение антибактериальных препаратов, обычно триметоприм/сульфаметоксазола, одного триметоприма или нитрофурантоина ежедневно в дозе, равной  $1/3-1/4$  используемой для лечения острого пиелонефрита. Антибактериальную профилактику обычно продолжают до спонтанного исчезновения рефлюкса или того момента, когда опасность повреждения почечной паренхимой станет незначительной. При расстройстве мочеиспускания и запоре необходима их коррекция (см. гл. 674). При ИМП показано бактериологическое исследование мочи. Микционную цистоуретрографию (рентгенологическую или радионуклидную), как правило, повторяют каждые 12–18 мес. Периодически проводят и визуализирующее исследование для оценки состояния верхних отделов мочевой системы. Ребенка осматривают не реже 1 раза в год с обязательным определением роста, массы тела и АД.

Консервативное ведение с профилактическим применением антибактериальных препаратов считают успешным, если не возникают рецидивы ИМП, новые очаги нефросклероза и рефлюкс спонтанно исчезает. Наоборот, рецидивы инфекции, появление новых рубцов в почечной паренхиме и стойкость рефлюкса свидетельствуют о неудаче. Препятствуют консервативному ведению или делают его неэффективным несоблюдение врачебных рекомендаций, аллергические реакции на антибактериальный препарат или его побочное действие.

Хирургическое вмешательство проводят эндоскопически или через нижний разрез брюшной стенки. Открытая операция заключается в реимплантации мочеточника с увеличением в 4–5 раз диаметра его сегмента, проходящего в стенке мочевого пузыря. Описано множество технических вариантов этой операции. Некоторые из них (Политано–Лидбеттера, транстригональный Козна, Гленна–Андерсона) требуют рассечения мочевого пузыря. При простом удвоении оба мочеточника имплантируют вместе («в одном влагалище»). Резкое расширение мочеточника (**мегауретер**), сопутствующее рефлюксу, требует хирургической коррекции. Мочеточник подвергают равномерно или коническому сужению, чтобы достигнуть нормального соотношения длины и диаметра его интрамурального отрезка, а угол мочевого пузыря прикрепляют к сухожилию поясничной мышцы («поясничный скреп»). При недостаточности

почки со стороны рефлюкса показана нефрэктомия или нефроуретерэктомия. Разрабатываются методы лапароскопической коррекции рефлюкса внепузырным доступом.

Открытая операция показана при неэффективности консервативного ведения (рецидивирование ИМП, стойкий рефлюкс) и при рефлюксе IV и V степени. Как правило, она не сопровождается значительной кровопотерей. Продолжительность госпитализации после нее составляет в среднем 2 дня. Хирургическое лечение устраняет рефлюкс I–IV степени в 95–98 % случаев. В 2 % наблюдений рефлюкс сохраняется, в 1 % требуется дополнительная коррекция обструкции мочеточника. Хирургическое вмешательство настолько эффективно, что микционную цистоуретрографию после него выполняют только при развитии пиелонефрита. Рефлюкс V степени удается устранить приблизительно в 80 % случаев. Основная причина неудач при рефлюксе меньшей степени — нераспознанные расстройства мочеиспускания. При вторичном рефлюксе процент неудач несколько выше, чем при первичном.

Эндоскопическая коррекция рефлюкса состоит во введении под слизистую оболочку вещества, создающего вокруг устья мочеточника выступ — искусственный клапан (рис. 670.9). Этот метод называют *субуретеральной инъекцией*. Его преимущества — неинвазивность и возможность амбулаторного проведения (под общей анестезией). Он устраняет рефлюкс в 70–80 % случаев. Эффективность тем выше, чем ниже степень рефлюкса. В октябре 2001 г. FDA одобрило использование для субуретеральной инъекции суспензии микросфер декстрана в гиалуроновой кислоте (дефлюкс). В Европе с этой целью используют препарат стинг. Другие средства для субуретеральной инъекции находятся в стадии апробации.

По данным международного исследования, при рефлюксе III–IV степени результаты в отношении нефросклероза и функции почек через 5 лет после хирургического или консервативного лечения одинаковы, но частота пиелонефрита у лечившихся консервативно детей в 2,5 раза выше. У более чем 50 % из них к концу исследования еще был рефлюкс.

Американская урологическая ассоциация опубликовала в 1997 г. основанные на принципах доказательной медицины рекомендации по лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса.

диагностированного после возникновения ИМП (табл. 670.2), разработанные до того, как FDA одобрило средство для эндоскопической субуретеральной инъекции. Врач должен ознакомить родителей с существующим подходом к лечению и обсудить с

ними оптимальный для их ребенка вариант. Выбор консервативного или активного ведения зависит от степени риска ИМП и нефросклероза, вероятности спонтанного исчезновения рефлюкса и предпочтений родителей и самого больного.



Рис. 670.9. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса. Через цистоскоп иглой, введенной глубоко под слизистую оболочку устья мочеточника, вводят препарат, увеличивающий объем тканей, создавая таким образом искусственный клапан, препятствующий обратному току мочи (Ortenberg J. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children. Urol Clin North Am 1998; 25: 152)

Таблица 670.2

Рекомендации по лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса, диагностированного после возникновения ИМП\*

Степень	Возраст (лет)	Нефросклероз	Первоначальное лечение	Последующее лечение при неэффективности первоначального
I-II	Любой	Есть/нет	Профилактическое применение антибактериальных средств	Единое мнение отсутствует
III-IV	0-5	Есть/нет	Профилактическое применение антибактериальных средств	Хирургическое вмешательство
III-IV	6-10	Есть/нет	Односторонний: профилактическое применение антибактериальных средств Двусторонний: хирургическое вмешательство	Хирургическое вмешательство
V	<1	Есть/нет	Профилактическое применение антибактериальных средств	Хирургическое вмешательство
V	1-5	Нет	Односторонний: профилактическое применение антибактериальных средств	Хирургическое вмешательство
V	1-5	Нет	Двусторонний: хирургическое вмешательство	
V	1-5	Есть	Хирургическое вмешательство	
V	6-10	Есть/нет	Хирургическое вмешательство	

\* Краткое изложение рекомендаций Американской урологической ассоциации; возраст указан на момент постановки диагноза.

## ЛИТЕРАТУРА

- Capozza N., Caione P.* Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesicoureteral reflux: A randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *J Pediatr* 2002; 140: 230–4.
- Craig J. C., Irwig L. M., Knight J. F.* et al. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics* 2000; 105: 1236–41.
- Elder J. S.* Guidelines for consideration for surgical repair of vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2000; 10: 579–85.
- Elder J. S., Peters C. A., Arant B. S. Jr.* et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157: 1846–51.
- Elder J. S., Peters C. A., Arant B. S. Jr.* et al. Report on the Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. — Baltimore: American Urological Association, 1997.
- Farhat W., McLorie G., Geary D.* et al. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 2000; 164: 1057–60.
- Herz D., Hafez A., Bagli D.* et al. Efficacy of endoscopic subureteral polydimethyl-siloxane injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: A North American clinical report. *J Urol* 2001; 166: 1880–6.
- Jodal U., Hansson S., Hjalmas K.* Medical or surgical management for children with vesicoureteric reflux? *Acta Paediatr Suppl* 1999; 431: 53–61.
- Lackgren G., Wahlin N., Skoldenberg E.* et al. Long-term follow-up of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 166: 1887–92.
- Lackgren G., Wahlin N., Stenberg A.* Endoscopic treatment of children with vesicoureteric reflux. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 431: 62–71.
- Lama G., Russo M., De Rosa E.* et al. Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 205–10.
- Mathews R., Naslund M., Docimo S.* Cost analysis of the treatment of vesicoureteral reflux: A computer model. *J Urol* 2000; 163: 561–7.
- Memzel H.-J., Vogt S., John U., Kaiser W. A.* Voiding urosonography with ultrasonography contrast medium in children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 272–6.
- Miller O. F., Bloom T. L., Smith L. J.* et al. Early hospital discharge for intravesical ureteroneocystostomy. *J Urol* 2002; 167: 2556–9.
- Ogan K., Pohl H. G., Carlson D.* et al. Parental preferences in the management of vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 166: 240–3.
- Parekh D. J., Pope J. C. IV, Adams M. C., Brock J. C. III.* Outcome of sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002; 167: 283–4.
- Smellie J. M., Barratt T. M., Chantler C.* et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: A randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1329–33.
- Smellie J. M., Sodal U., Lax H.* et al. Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001; 139: 656–63.
- Sweeney B., Cascio S., Velayudham M., Puri P.* Reflux nephropathy in infancy: A comparison of infants presenting with and without urinary tract infection. *J Urol* 2001; 166: 648–50.

## Глава 671

## Обструкция мочевых путей

Обструкция мочевых путей возможна на любом уровне — от наружного отверстия мочеиспускательного канала до воронки почечных чашечек. Обструкция бывает врожденной (порок развития) или приобретенной (травма, новообразование, мочекаменная болезнь, воспаление или хирургическое вмешательство) (табл. 671.1). Последствия обструкции зависят от ее уровня, протяженности, возраста пациента, в котором она возникла, и как долго она существует. У детей встречается в основном врожденная обструкция.

Таблица 671.1

Типы и причины обструкции мочевых путей

Уровень обструкции	Причина
Воронка почечной чашечки	Порок развития
	Мочекаменная болезнь
	Воспаление (туберкулез)
	Травма
	Последствия хирургического вмешательства
Почечная лоханка	Новообразование
	Порок развития (шеечно-лоханочный стеноз)
	Воспаление (туберкулез)
	Мочекаменная болезнь
	Новообразование (опухоль Вильмса, нейробластома)

Окончание табл. 671.1

Уровень обструкции	Причина
Лоханочно-мочеточниковый сегмент	Врожденный стеноз
	Мочекаменная болезнь
	Новообразование
	Воспаление
	Последствия хирургического вмешательства
	Травма
Мочеточник	Врожденный обструктивный мегауретер
	Стриктура средней части мочеточника
	Эктопия мочеточника
	Уретероцеле
	Расположение мочеточника позади нижней полой вены (ретрокавальный мочеточник)
	Фиброэпителиальный полип мочеточника
	Клапан мочеточника
	Мочекаменная болезнь
	Последствия хирургического вмешательства
	Внешнее сдавление: новообразование (нейробластома, лимфома и другие забрюшинные или тазовые опухоли) воспаление (болезнь Крона, хронический гранулематоз) гематома, уринома (мочевой затек) лимфатическая киста ретроперитонеальный фиброз
	Шейка мочевого пузыря и мочеиспускательный канал
Клапаны проксимальной части мочеиспускательного канала	
Клапаны дистальной части мочеиспускательного канала	
Дивертикул	
Стриктура мочеиспускательного канала (врожденная, травматическая или ятрогенная)	
Атрезия мочеиспускательного канала	
Эктопическое уретероцеле	
Стеноз наружного отверстия мочеиспускательного канала (у мужчин)	
Мочекаменная болезнь	
Инородное тело	
Фимоз	
Внешнее сдавление опухолью	
Пороки развития мочеполювого синуса	

## Этиология

Возникшая на ранних этапах внутриутробного развития значительная обструкция мочеточника приводит к выраженной в той или иной степени дисплазии почки — от мультикистозной почки, обычно в сочетании с атрезией мочеточника и лоханки (см. рис. 668.2), до дисплазии коркового вещества почки, выявляемой только в относительно легких случаях гистологически.

Стойкая обструкция мочеточника на позднем этапе внутриутробного развития или после рождения приводит к расширению мочеточника, почечной лоханки и чашечек и к поражению почечной паренхимы — от минимальных изменений канальцев до расширения полостей капсул почечных клубочков, склероза клубочков и интерстициального фиброза.

Постнатально обструкция мочевых путей нередко осложняется инфекцией, усугубляющей поражение почечной паренхимы.

## Клинические проявления

Обструкция мочевых путей, как правило, приводит к гидронефрозу, который на ранней стадии остается бессимптомным. Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента или устья мочеточника нередко вызывает боль в верхней части живота или в боку на стороне поражения. Застой мочи предрасполагает к пиелонефриту. Закупорка камнем в верхних отделах мочевых путей сопровождается болью в животе и боку и гематурией. Обструкция шейки мочевого пузыря проявляется слабой струей мочи и часто сопровождается ИМП. Во многих случаях обструкция мочевых путей диагностируется пренатально при УЗИ. УЗ-картина дает основания заподозрить порок развития мочевых путей и половых органов у одного из 100 плодов.

Обструктивная почечная недостаточность проявляется гипотрофией, рвотой, поносом и другими неспецифическими симптомами. У детей старше 1 года инфравезикальная обструкция может сопровождаться слабой струей мочи или парадоксальной ишурией. Острая обструкция мочеточника проявляется болью в животе или боку, тошнотой, рвотой, хроническая — остается бессимптомной или сопровождается неопределенной болью в боку, реже в животе, вследствие растяжения мочевых путей.

## Диагностика

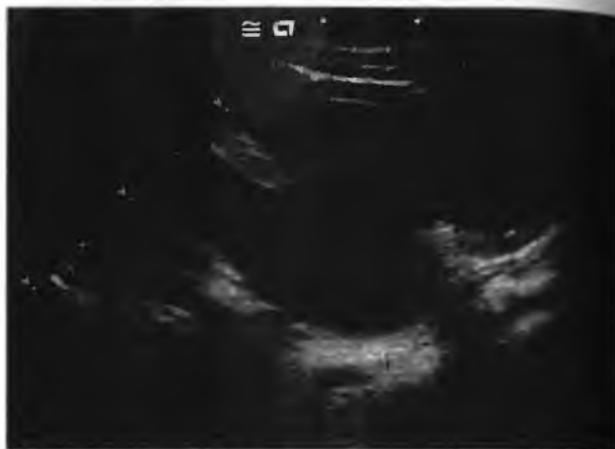
Обструкция мочевых путей нередко бессимптомна. У новорожденных гидронефротическая или мультикистозная почка — наиболее частая причина пальпируемого образования в брюшной полости. При инфравезикальной обструкции у мальчиков над лобковым симфизом пальпируется образование размером с грецкий орех, представляющее собой мочевой пузырь. На обструкцию мочеиспускательного канала указывает сохранение проходимости урахуса (мочевого протока). При клапанах проксимального отдела мочеиспускательного канала наблюдается мочевой асцит вследствие просачивания мочи из почек и мочевого пузыря.

Пренатально обструкцию мочевых путей диагностируют на основании УЗ-картины гидронефроза, после рождения необходимо повторное УЗИ и более полное обследование. Нередко первым проявлением обструкции мочевых путей бывают их инфекция и уросепсис, представляющие большую опасность и требующие парентерального применения антибактериальных средств и хирургического вмешательства для восстановления оттока мочи из почки. При острой ИМП с лихорадкой обязательно УЗИ для исключения обструкции мочевых путей и других анатомических дефектов.

### Визуализирующие исследования

**УЗИ почек.** Самое распространенное проявление обструкции — расширение мочевых путей, нередко гидронефроз (рис. 671.1). Расширение не всегда свидетельствует об обструкции. Оно может длительно сохраняться после ее хирургической коррекции, образоваться вследствие рефлюкса или представлять собой порок развития мочевых путей в отсутствие их обструкции. При УЗИ определяют длину почки, степень расширения чашечно-лоханочной системы, толщину почечной паренхимы, наличие расширения мочеточника. Желательно оценить степень гидронефроза (от 1 до 4) по шкале Общества фетальной урологии (табл. 671.2). Обязательно оценивают состояние нижнего отдела мочеточника, почки и мочевых путей с противоположной стороны, полноту опорожнения мочевого пузыря и толщину его стенки. При острой или перемежающейся обструкции расширение чашечно-лоханочной системы незначительно. УЗИ может не определить его.

**Микционная цистоуретрография** показана во всех случаях врожденного гидронефроза и при



**Рис. 671.1.** УЗ-снимок: резкое расширение чашечно-лоханочной системы левой почки (гидронефроз IV степени) у мальчика с обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента

Таблица 671.2

### Шкала тяжести гидронефроза Общества фетальной урологии

Степень гидронефроза	Состояние чашечно-лоханочной системы	Толщина почечной паренхимы
0	Не изменена	Нормальная
1-я	Изображение лоханки слегка расщеплено	Нормальная
2-я	Изображение лоханки заметно расщеплено, но не выходит за пределы почки	Нормальная
3-я	Значительно расширенное и расщепленное изображение лоханки выходит за пределы почки, чашечки всегда расширены	Нормальная
4-я	Резкое расширение чашечно-лоханочной системы, наличие выпуклости свода чашечек	Истончение

*Maizels M., Mitchell B., Kass E. et al. Outcome of nonspecific hydronephrosis in the infant: A report from the registry of the Society for Fetal Urology. J Urol 1994; 152: 2324.*

любом расширении мочеточника у детей, так как последнее в 15 % случаев обусловлено пузырно-мочеточниковым рефлюксом. У мальчиков, кроме того, она показана при подозрении на клапан проксимального отдела мочеиспускательного канала. У грудных детей при инфравезикальной обструкции обычно пальпируется мочевой пузырь, постоянно расширенный из-за неполного опорожнения.

У детей более старшего возраста можно неинвазивно измерить поток мочи. Слабость потока при нормальном сокращении мочевого пузыря указывает на инфравезикальную обструкцию. Препятствие при попытке катетеризации мочевого пузыря для введения рентгеноконтрастного препарата указывает на стриктуру или обструкцию мочеиспускательного канала. Уточнить характер обструкции помогает ретроградная (восходящая) уретрография с введением рентгеноконтрастного препарата в наружное отверстие мочеиспускательного канала.

**Радионуклидное исследование.** Радионуклидную нефрографию применяют для оценки морфологии и функции почек. Наиболее широко используемые для нее радионуклидные препараты — меченные  $^{99m}\text{Tc}$  меркаптоацетилтриглицерин (МАГ-3) и сукцимер. МАГ-3 экскретируется почечными канальцами, что позволяет оценить функцию почек отдельно и при введении фуросемида определить состояние мочевых путей. Вместо МАГ-3 можно использовать диэтилететрапентауксусную кислоту, которая выводится клубочковой фильтрацией. Ее исходная активность значительно выше, чем МАГ-3. Сукцимер обеспечивает в первую очередь визуализацию коркового вещества почек и используется для отдельной оценки функции почек и выявления нефросклероза. При обструктивной нефропатии у детей его применяют редко.

При МАГ-3-нефрографии со стимуляцией диуреза внутривенно вводят небольшую дозу МАГ-3, меченого  $^{99m}\text{Tc}$  (рис. 671.2 и 671.3). Анализируя захват препарата паренхимой почек в первые 2–3 мин, определяют функцию разных отделов нефрона. Затем оценивают экскрецию. Через 20–30 мин внутривенно вводят фуросемид и исследуют скорость и прохождение мочи из почки в мочевой пузырь. В отсутствие обструкции 50 % радионуклидного препарата покидает почечную лоханку за 10–15 мин (период полувыведения). При значительной обструкции верхних отделов мочевых путей период полувыведения обычно превышает 20 мин. При периоде полувыведения 15–20 мин определенно судить о наличии или отсутствии препятствия невозможно. Обычно скинтиграммы позволяют точно определить уровень обструкции, однако на качество изображения влияет целый ряд обстоятельств. Например, у новорожденных из-за незрелости почек изображение мочевых путей иногда не удается получить даже в отсутствие каких бы то ни было нарушений функции. При обезво-

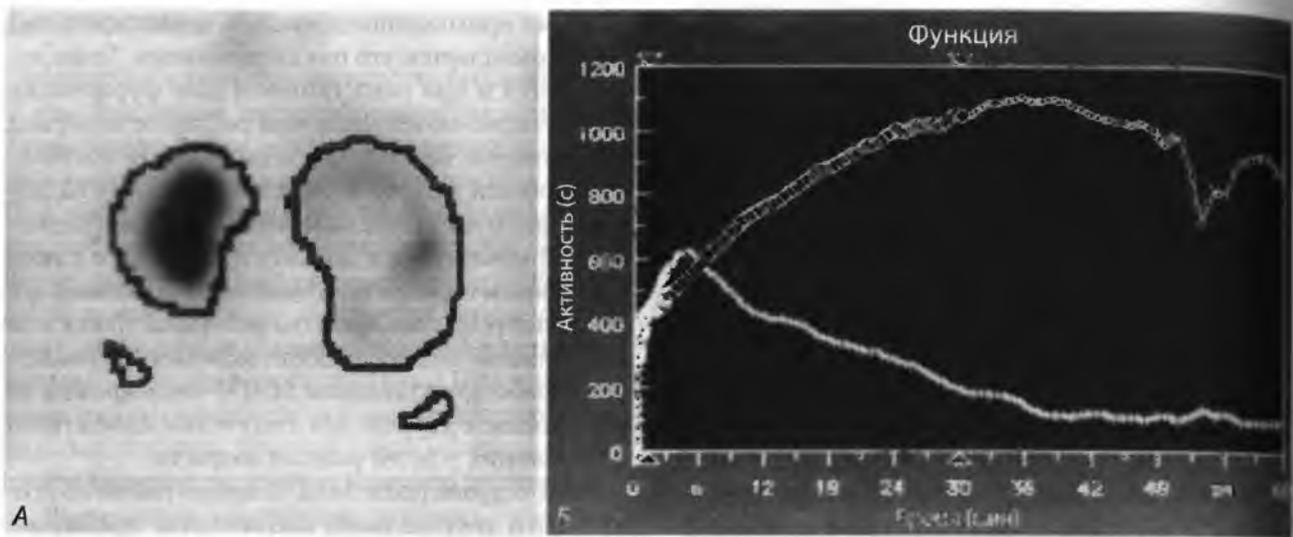
живании прохождение препарата через паренхиму почек замедляется, его пик сглаживается. То же наблюдается и при недостаточной дозе фуросемида. При пузырно-мочеточниковом рефлюксе на период исследования необходимо устанавливать постоянный мочевой катетер во избежание заброса радионуклидного препарата из мочевого пузыря в расширенный мочеточник и лоханку и связанного с этим удлинением периода полувыведения. Учитывая все эти обстоятельства, Общество фетальной урологии и Объединение педиатрической радиологии совместно разработали стандарты МАГ-3-нефрографии со стимуляцией диуреза для получения адекватного изображения у детей разного возраста.

При гидронефрозе МАГ-3-нефрография со стимуляцией диуреза имеет несомненные преимущества по сравнению с экскреторной урографией у детей любого возраста, так как получению качественных экскреторных урограмм часто мешает не только незрелость почек, но и газы в толстой кишке. Кроме того, метод позволяет отдельно оценить функцию почек.

**Экскреторную урографию** для визуализации мочевых путей у детей используют редко, но в отдельных случаях она полезна (рис. 671.4). На обзорной рентгенограмме брюшной полости в прямой проекции определяют мочевые камни, аномалии позвоночника, избыточное газообразование в толстой кишке, тяжелый запор, при инфравезикальной обструкции — неровность или трабекулярность стенки мочевого пузыря вследствие гипертрофии детрузора, при обструкции мочеточника — расширение мочевых путей выше ее уровня и уплощение свода чашечек. Дистальнее обструкции концентрация рентгеноконтрастного вещества недостаточна. Визуализация мочевых путей запаздывает. На рентгенограмме в отдаленные сроки прогрессирующе нарастает концентрация в месте обструкции. При высокой обструкции контрастное вещество в мочевых путях выше ее уровня задерживается более 24 ч.

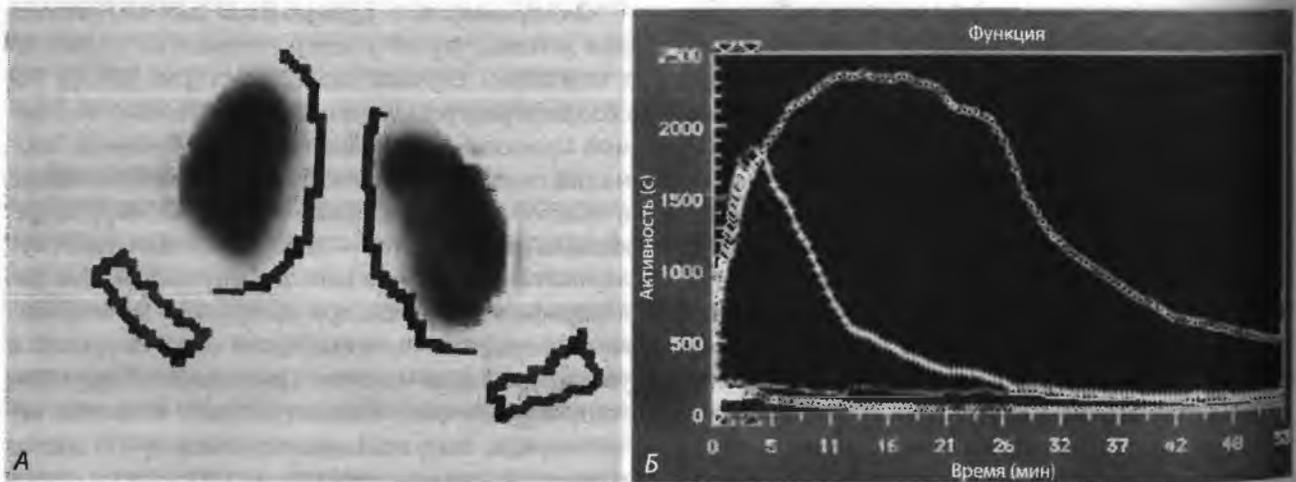
На ранних или поздних рентгенограммах или МАГ-3-нефрограммах возможны мочевые экстравазаты. При перемежающейся обструкции наиболее информативна экскреторная урография во время острого болевого приступа.

**Компьютерная томография.** При подозрении на мочекаменную болезнь наиболее информативна и показана в первую очередь неконтрастная спиральная томография брюшной полости и таза, кото-



**Рис. 671.2.** МАГ-3-нефрография со стимуляцией диуреза у 6-недельного ребенка с правосторонним гидронефрозом, диагностированным пренатально. Правая почка в правой половине изображения:

А — раздельная оценка функции почек: левая почка — 70 %, правая — 30 %; Б — после введения фуросемида — слева скорость и характер выведения нормальные, справа выведение замедлено из-за обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента. Ребенку проведена пиелопластика справа



**Рис. 671.3.** Тот же больной. Через 14 мес. после пиелопластики: быстрое выведение радионуклида после введения фуросемида. Функция правой почки не отличается от функции левой

рая хорошо визуализирует камни, их локализацию и значительный проксимальный гидронефроз.

**Дополнительные исследования.** В необычных случаях используют *антеградную (нисходящую) пиелографию* — введение рентгеноконтрастного препарата непосредственно в лоханку с помощью чрескожной нефростомической трубки, как правило, под общей анестезией. В начале манипуляции измеряют давление потока антеградной перфузии

(*метод Whitaker*) и вводят жидкость с известной скоростью, обычно 10 мл/мин, контролируют давление в почечной лоханке и мочевом пузыре. Разница давлений более 20 см вод. ст. указывает на обструкцию. В ряде случаев прекрасную визуализацию верхних отделов мочевых путей обеспечивает ретроградная (восходящая) пиелография, при которой рентгеноконтрастный препарат вводят в мочеточники при цистоскопии (рис. 671.5).



**Рис. 671.4.** Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента. На экскреторной урограмме расширенная лоханка левой почки и уплощение свода чашечек, характерные для обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента



**Рис. 671.5.** Ретрокавально расположенный (позади нижней полой вены) мочеточник. На ретроградной пиелограмме характерное отклонение к срединной линии расширенного верхнего отдела мочеточника на уровне III поясничного позвонка

### Отдельные типы обструкции мочевых путей и их лечение

**Гидрокаликоз.** Это расширение отдельной почечной чашечки вследствие обструкции ее воронки, так называемого *инфундибулярного стеноза*. Он бывает первичным или возникает в результате воспалительного процесса, например ИМП. Первичный гидрокаликоз иногда обнаруживают случайно или во время пренатального УЗИ, но обычно поводом к обследованию бывает боль или ИМП. Инфундибулярный стеноз, как правило, выявляют при экскреторной урографии.

**Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента.** Это наиболее распространенный у детей тип обструкции, обычно врожденный дефект (см. рис. 671.1–671.4) или следствие сдавления добавочной артерией, кровоснабжающей нижний полюс почки. При УЗИ обычно обнаруживается

гидронефроз 3–4-й степени в отсутствие расширения мочеточника. Наиболее распространенные проявления обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента:

- 1) пренатальный гидронефроз, обнаруживаемый при УЗИ во время беременности;
- 2) увеличение почки, определяемое при пальпации живота вскоре после рождения или в первые месяцы жизни;
- 3) боль в животе, спине или боку;
- 4) ИМП с лихорадкой;
- 5) гематурия после незначительной травмы.

Приблизительно в 60 % случаев обструкция локализуется слева. У мальчиков она встречается вдвое чаще, чем у девочек. В 10 % случаев обструкция двусторонняя. Вследствие высокого внутрипочечного давления она приводит к атрофии коркового слоя и значительному ухудшению функции почки. Устраняют обструкцию пиелопластикой:

иссекают суженный участок и накладывают анастомоз между неизменной частью мочеточника и лоханкой. В 91–98 % случаев это обеспечивает излечение.

Небольшое сужение лоханочно-мочеточникового сегмента приводит к легкому, обычно необструктивному гидронефрозу, не нарушающему функцию почки. Для обозначения всего спектра дефектов пользуются термином «аномалии лоханочно-мочеточникового сегмента». Еще одна причина легкого необструктивного гидронефроза — врожденные складки верхнего отдела мочеточника.

Диагностика может вызвать затруднения в отсутствие симптомов у грудного ребенка, у которого пренатально наблюдалось расширение почечной лоханки. В подобных случаях УЗИ надо повторить постнатально, чтобы подтвердить находку. Необходимо также микционная цистоуретрография, так как в 10–15 % случаев обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента сопутствует рефлюкс с той же стороны. Если постнатальное УЗИ расширения почечной лоханки не подтвердило, его следует повторить в возрасте 1 мес., так как из-за преходящей олигурии в первые сутки жизни расширение лоханки не всегда улавливается, но через несколько недель становится очевидным. Первое постнатальное УЗИ лучше делать после 3-го дня жизни, когда диурез увеличивается. Если гидронефроз не превышает 1-й или 2-й степени и почечная паренхима выглядит нормальной, придерживаются выжидательной тактики, периодически повторяя УЗИ, так как гидронефроз нередко исчезает. Профилактически назначают антибактериальный препарат, обычно триметоприм/сульфаметоксазол. В возрасте до 2 мес. лучше использовать амоксициллин или цефалексин. Спонтанное излечение гидронефроза 3-й или 4-й степени маловероятно, так как обычно он имеет обструктивный характер. В возрасте 4–6 нед проводят МАГ-3-нефрографию со стимуляцией диуреза. Если она выявляет застой мочи в верхних отделах мочевых путей и относительно худшую функцию пораженной почки, рекомендуют пиелопластику. Как правило, после нее отток мочи восстанавливается и функция почки улучшается, что подтверждает повторная МАГ-3-нефрография со стимуляцией диуреза фуросемидом.

Если по данным МАГ-3-нефрографии со стимуляцией диуреза функция пораженной почки не отличается от функции здоровой и отток мочи удовлетворителен, можно продолжать наблюдение с

периодическим УЗИ. В отсутствие уменьшения гидронефроза исследование повторяют после 6 мес. или после 1 года для выбора дальнейшей тактики (наблюдения или пиелопластики). Немедленная пиелопластика показана при резком увеличении почки, которое пальпируется как опухолевидное образование, при двустороннем тяжелом гидронефрозе, гидронефрозе единственной почки, ухудшении функции пораженной почки. В отдельных случаях, когда функция пораженной почки составляет менее 10 %, но все же не утрачена полностью, выполняют чрескожную нефростомию и повторно оценивают функцию почки через несколько недель. У детей старше 1 года при наличии жалоб диагноз обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента обычно ставят на основании данных УЗИ и нефрографии со стимуляцией диуреза.

*Дифференциальную диагностику* обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента проводят с такой патологией, как: 1) мегакаликоз (врожденное необструктивное расширение чашечек без расширения лоханки и мочеточника; 2) пузырно-мочеточниковый рефлюкс со значительным расширением и извитостью мочеточника и 3) обструкция средней или нижней части мочеточника при его недостаточной визуализации на урограмме.

**Обструкция средней части мочеточника.** Стеноз или клапан средней части мочеточника встречается редко. Стеноз устраняют путем резекции с наложением анастомоза между верхним и нижним нормальным отрезком мочеточника. *Ретрокавальный мочеточник* — аномальное прохождение мочеточника позади нижней полой вены, которая сдавливает его снаружи, приводя к обструкции. Аномалия дает характерную картину на экскреторных урограммах — медиальное отклонение правого мочеточника в средней части, на уровне III поясничного позвонка. Диагноз подтверждает ретроградная (восходящая) пиелография (см. рис. 671.5). Коррекция этой аномалии состоит в рассечении мочеточника с последующим наложением анастомоза между верхним и нижним отрезком, выведенным из-под нижней полой вены. К хирургическому вмешательству прибегают только при наличии обструкции. Причиной приобретенной обструкции среднего отдела мочеточника бывают забрюшинные опухоли и ретроперитонеальный фиброз вследствие хронического гранулематоза, хирургической операции или лучевой терапии.

**Эктопия мочеточника.** Термин «эктопия мочеточника» относят к аномалиям, при которых устье мочеточника располагается вне мочевого пузыря. У девочек эктопия мочеточника встречается в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Обычно эктопия наблюдается при удвоении мочеточника, причем аномально располагается устье мочеточника, отходящего от верхнего полюса почки. У девочек в 35 % случаев оно располагается в шейке мочевого пузыря, в 35 % — в перегородке между влагалищем и мочеиспускательным каналом, в 25 % — во влагалище, изредка в шейке или теле матки, продольном протоке придатка яичника (гартнеров ход), дивертикуле мочеиспускательного канала. Эктопия мочеточника, за исключением случаев, когда его устье располагается в шейке мочевого пузыря, приводит к постоянному истечению мочи. Часто наблюдается застой мочи, предрасполагающий к ИМП.

У мальчиков устье эктопического мочеточника в 47 % случаев располагается в проксимальной части мочеиспускательного канала выше наружного сфинктера, в 10 % — в простатической маточке, в 33 % — в семенных пузырьках, в 5 % — в семявыбрасывающем протоке, в 5 % — в семявыносящем, что к недержанию мочи не приводит. В основном эктопия мочеточника проявляется у них ИМП или эпидидимитом. Обследование включает УЗИ почек, микционную цистоуретрографию и радионуклидную нефрографию, информативную только при достаточной сохранности функции части почки, из которой моча оттекает в эктопический мочеточник. УЗИ определяет гидронефроз соответствующей почки или расширение чашечно-лоханочной системы ее верхнего полюса и мочеточник под мочевым пузырем (рис. 671.6). При расположении устья мочеточника в шейке мочевого пузыря (у девочек) микционная цистоуретрография обычно выявляет пузырно-мочеточниковый рефлюкс. При другой локализации устья рефлюкс происходит не в эктопический мочеточник, а во второй, нормально расположенный, с той же стороны или мочеточник противоположной почки.

Хирургическая тактика зависит от сохранности функции той части почки, из которой моча оттекает в эктопический мочеточник. При достаточной сохранности проводят реимплантацию мочеточника в мочевой пузырь или накладывают анастомоз с нормальным мочеточником, отводящим мочу от нижнего полюса почки. Если функция значительно утрачена, показана резекция почки или нефрэктомия.



**Рис. 671.6.** УЗ-снимок: расширенный правый мочеточник (тонкие стрелки), располагающийся позади и ниже почти пустого мочевого пузыря (стрелка) у девочки с недержанием мочи вследствие эктопии мочеточника, устье которого открывается во влагалище

Нередко возможно лапароскопическое вмешательство.

**Уретероцеле.** Это кистовидное расширение дистальной части мочеточника при его обструкции вследствие точечного размера устья. У девочек уретероцеле встречается чаще, чем у мальчиков. Обычно уретероцеле обнаруживают во время пренатального УЗИ или при обследовании по поводу ИМП. При нормальном расположении мочеточника уретероцеле находится в мочевом пузыре, при эктопии — выпадает через шейку мочевого пузыря в мочеиспускательный канал.

У девочек уретероцеле почти всегда сочетается с удвоением мочеточника (рис. 671.7), у мальчиков такое сочетание наблюдается редко. Уретероцеле исходит из мочеточника, отводящего мочу от верхнего полюса почки, функция которого часто значительно ослаблена или отсутствует вследствие врожденной обструкции и связанной с ней дисплазией. В мочеточник, отводящий мочу от нижнего полюса почки и впадающий в мочевой пузырь выше и латеральнее, нередко имеет место рефлюкс.

При *эктопии мочеточника уретероцеле* под слизистой оболочкой распространяется в мочеиспускательный канал. Иногда, при большом размере, он вызывает обструкцию шейки мочевого пузыря с



**Рис. 671.7.** (А) Уретероцеле с эктопией мочеточника у грудного ребенка. УЗ-снимок левой почки — массивное расширение чашечно-лоханочной системы верхнего полюса левой почки. Нижний полюс не изменен. (Б) Микционная цистоуретрография — большое уретероцеле мочеточника, отводящего мочу от верхнего полюса левой почки, располагается в мочевом пузыре. Рефлюкса нет

задержкой мочи и двусторонним гидронефрозом. У девочек возможно выпадение уретероцеле из наружного отверстия мочеиспускательного канала (см. гл. 675). Как при нормальном расположении устья мочеточника, так и при эктопии уретероцеле может быть двусторонним. УЗИ хорошо визуализирует уретероцеле и сопутствующее расширение мочеточника и чашечно-лоханочной системы как при одном мочеточнике, так и при его удвоении. Микционная цистоуретрография выявляет дефект наполнения мочевого пузыря, иногда большой, соответственно уретероцеле и рефлюкс во второй мочеточник, отводящий мочу от нижнего полюса почки при удвоении, в виде фигуры наклоняющейся лилии. Радионуклидная нефрография информативна только при достаточной сохранности пораженной части почки.

Терапевтическая тактика при эктопии мочеточника в разных клиниках несколько отличается и зависит от сохранности функции верхнего полюса почки по данным радионуклидной нефрографии и наличия рефлюкса в мочеточник, отводящий мочу от нижнего полюса. В отсутствие рефлюкса при утрате функции верхнего полюса обычно прибегают к лапароскопической или открытой его резекции со значительной частью соответствующего мочеточника. Если имеется значительный рефлюкс

в мочеточник нижнего полюса или осложнившаяся гидронефроз тяжелая инфекция, начинают с трансуретрального рассечения уретероцеле с коагуляцией или деструкцией гольмиевым лазером для декомпрессии. Однако после этого нередко возникает рефлюкс в оперированный мочеточник, требующий иссечения уретероцеле и реимплантации мочеточника.

В отсутствие эктопии мочеточника уретероцеле располагается в мочевом пузыре как при единственном мочеточнике, так и при его удвоении (рис. 671.8). Обычно его обнаруживают при обследовании по поводу врожденного гидронефроза или ИМП. УЗИ — чувствительный метод диагностики внутрипузырного уретероцеле и гидроуретеронефроза. Экскреторная урография выявляет ту или иную степень расширения чашечно-лоханочной системы и мочеточника и округлый дефект наполнения мочевого пузыря. На поздних рентгенограммах четко визуализируется выполненное рентгеноконтрастным веществом кистозное расширение мочеточника. Трансуретральное рассечение уретероцеле, как правило, устраняет обструкцию, но нередко приводит к рефлюксу, позднее требующему реимплантации мочеточника, поэтому некоторые хирурги предпочитают сразу открыто иссекать уретероцеле с реимплантацией мочеточника. Мелкое



**Рис. 671.8.** Уретероцеле в мочевом пузыре без удвоения мочеточника. Экскреторная урография: гидронефроз левой почки, округлый дефект наполнения мочевого пузыря слева, соответствующий левостороннему уретероцеле вследствие обструкции устья левого мочеточника. Выполнено трансуретральное рассечение и дренирование уретероцеле

уретероцеле без удвоения мочеточника и расширения вышележащих мочевых путей лечения не требует.

**Мегауретер.** Классификация мегауретера (расширения мочеточника) представлена в табл. 671.3. Расширением мочеточника сопровождается целый ряд патологических процессов, в том числе необструктивных.

Мегауретер обычно обнаруживают при УЗИ почек и мочевого пузыря по поводу гидронефроза, выявленного пренатально, ИМП, гематурии, боли в животе. Выявить пузырно-мочеточниковый рефлюкс и другие причины вторичного мегауретера помогают тщательно собранный анамнез, тщательное физикальное обследование и микционная цистоуретрография. Мегауретер наблюдается при синдроме «живот в виде чернослива». Первичный

обструктивный и необструктивный мегауретер — возможно, одна и та же аномалия разной тяжести.

Причина первичного обструктивного мегауретера без рефлюкса — замещение гладкомышечного слоя дистального отдела мочеточника соединительной тканью при нарушении развития. Оно препятствует нормальной перистальтике мочеточника, что приводит к расширению его вышележащей части, но не является истинной стриктурой. На экскреторных урограммах наиболее широка нижняя часть дистального отдела мочеточника. Чуть выше устья или непосредственно перед ним мочеточник конусообразно сужается (рис. 671.9). Мегауретер бывает как одно-, так и двусторонним. На обструкцию указывает расширение чашечно-лоханочной системы с уплощением свода чашечек. Мегауретер предрасполагает к ИМП и мочекаменной болезни. Застой мочи сопровождается болью в боку. Радионуклидная нефрография со стимуляцией диуреза и многократное УЗИ обычно позволяют надежно дифференцировать обструктивный и необструктивный мегауретер. С возрастом гидронефроз и диаметр мочеточника в большинстве случаев умень-



**Рис. 671.9.** Обструктивный мегауретер без рефлюкса. Экскреторная урограмма девочки, перенесшей ИМП с лихорадкой. Правая почка и мочеточник не изменены. Слева гидроуретеронефроз с преобладающим расширением дистального отдела мочеточника, которое заканчивается характерным конусообразным сужением. Пузырно-мочеточниковый рефлюкса нет. Обструкция подтверждена радионуклидной нефрографией со стимуляцией диуреза

Таблица 671.3

## Классификация мегауретера по этиологии

Обусловленный рефлюксом		Обструктивный		Не связанный с рефлюксом или обструкцией	
первичный	вторичный	первичный	вторичный	первичный	вторичный
Первичный рефлюкс	Нейрогенный мочевой пузырь	Врожденный (первичный обструктивный мегауретер)	Нейрогенный мочевой пузырь	В отсутствие рефлюкса и обструкции	При несахарном диабете
Синдром мегацист-мегауретер	Синдром Хинмана		Синдром Хинмана		Инфекция
	Клапан проксимальной части мочеиспускательного канала	Клапан мочеточника	Клапан проксимальной части мочеиспускательного канала		Стойкий мегауретер после устранения обструкции
Эктопия мочеточника	Дивертикул мочевого пузыря	Эктопия мочеточника	Камень мочеточника		
Синдром «живот в виде чернослива»	Послеоперационный	Эктопия мочеточника с уретероцеле	Внешнее сдавление		
			Послеоперационный		

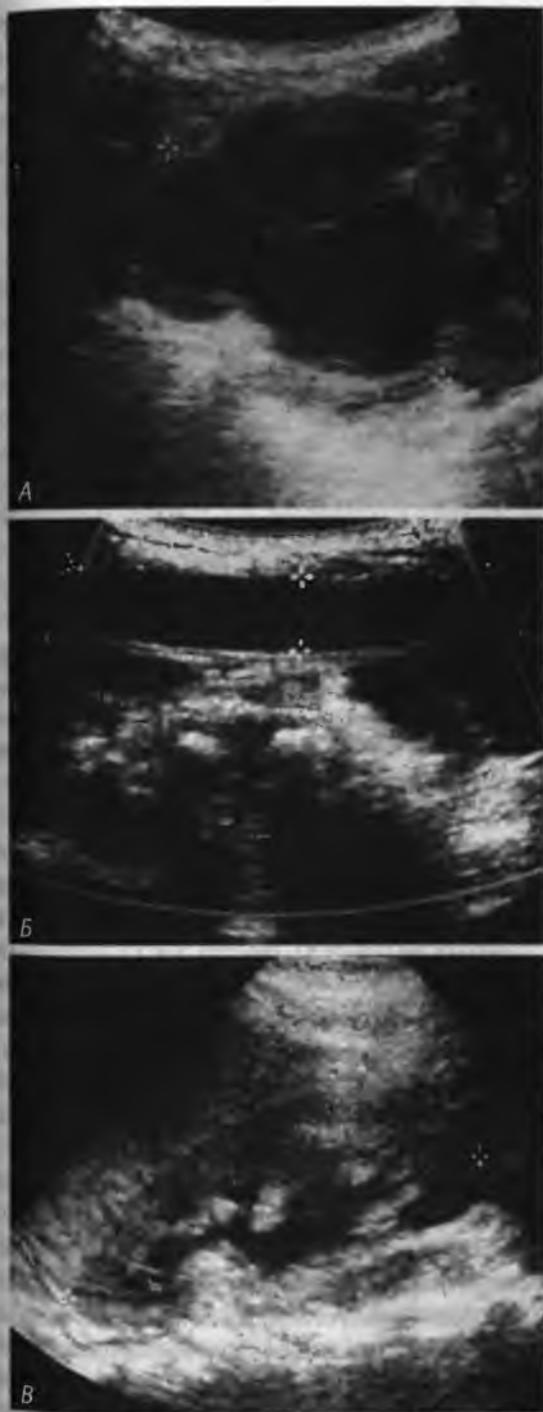
шаются (рис. 671.10). Истинный обструктивный мегауретер требует хирургического лечения — иссечения конусообразно суженного сегмента и реимплантации мочеточника. Операция, как правило, бывает успешной, но отдаленный прогноз зависит от сохранности функции почек и осложнений.

Если раздельное исследование функции почки подтверждает ее сохранность (>45%) и клинических проявлений нет, не представляет опасности проспективное наблюдение с периодическим УЗИ и радионуклидной нефрографией для контроля функции почки и оттока мочи и профилактическим применением антибактериального препарата (учитывая застой мочи в почке и верхней части мочеточника). При ухудшении функции почки, выраженном застое мочи в чашечно-лоханочной системе или развитии ИМП показана реимплантация мочеточника у 20–30% детей с мегауретером без рефлюкса.

**Синдром «живот в виде чернослива».** Этот синдром известен также как *тройной синдром* или *синдром Игла–Барретта*, встречается с частотой 1:40 000 новорожденных. 95% больных — мальчики. Для синдрома характерно сочетание аплазии мышц брюшной стенки, крипторхизма и пороков развития мочевых путей, обусловленных, по-видимому, тяжелой обструкцией мочеиспускательного канала во внутриутробном периоде (рис. 671.11). Характерны маловодие и гипоплазия легких. Часто плод с синдромом «живот в виде чернослива» рождается мертвым. Изменения мочевых путей

включают резкое расширение чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря с функционирующим мочевым протоком (урахус) или его дивертикулом. В большинстве случаев отмечается пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Предстательная железа гипопластична. Простатическая часть мочеиспускательного канала расширена, дистальная — до степени мегауретры, но в отдельных случаях наблюдаются стеноз или атрезия мочеиспускательного канала. Имеется та или иная степень дисплазии почек. Яички находятся в брюшной полости. Нередко все эти аномалии сочетаются с незавершенным поворотом кишечника. В 10% случаев наблюдается врожденный порок сердца, более чем в 50% — пороки развития мышц и скелета, в частности аномалия конечностей и сколиоз. У девочек часты пороки развития мочеиспускательного канала, матки и влагалища.

Гладкомышечный слой мочевого пузыря развит слабо, что наряду с сужением мочеиспускательного канала затрудняет его опорожнение. В отсутствие обструкции мочевых путей лечение нацелено на предотвращение ИМП. При обструкции мочеточников или мочеиспускательного канала показана паллиативная операция, временно восстанавливающая отток мочи, например цистостомия, чтобы сохранить функцию почек, пока ребенок не подрастет настолько, что сможет перенести хирургическую коррекцию обструкции. В некоторых случаях синдром сопровождается классическим или атипичным клапаном проксимальной части мочеиспу-



**Рис. 671.10.** Первичный мегауретер без рефлюкса у новорожденного:

А — УЗ-снимок почки — гидронефроз 4-й степени; Б — мочеточник расширен. По данным радионуклидной нефрографии функция пораженной почки не отличается от функции здоровой; после введения фуросемида отток мочи достаточный; В — УЗ-снимок того же ребенка в возрасте 10 мес. Гидронефроз полностью разрешился



**Рис. 671.11.** Синдром «живот в виде чернослива» у новорожденного с массой тела при рождении 1600 г: заметна гипотония брюшной стенки и морщинистость кожи на ней

скательного канала. Синдром часто осложняется ИМП, требующей немедленного лечения. Орхипексию при нем затрудняет расположение яичек высоко в брюшной полости. Проводить ее лучше в первые 6 мес. жизни. Пластика брюшной стенки не только уменьшает косметический дефект, но и улучшает функцию внутренних органов.

Прогноз зависит от тяжести гипоплазии легких и дисплазии почек.  $\frac{1}{3}$  детей с синдромом «живот в виде чернослива» рождается мертвыми или умирает в первые месяцы жизни от легочных осложнений. У 30 % проживших дольше вследствие дисплазии почек, ИМП и пузырно-мочеточникового рефлюкса развивается хроническая почечная недостаточность, требующая трансплантации почки. Результаты последней у этих больных благоприятные.

**Обструкция шейки мочевого пузыря.** Патология в основном связана с эктопией мочеточника, камнями мочевого пузыря или опухолью предстательной железы (рабдомиосаркома). Обструкция сопровождается затруднением мочеиспускания, задержкой мочи, ИМП, парадоксальной ишурией. Явная обструкция шейки мочевого пузыря часто наблюдается при клапанах проксимальной части мочеиспускательного канала, но самостоятельное значение как причина нарушения функции она имеет редко. Первичная обструкция шейки мочевого пузыря встречается очень редко.

**Клапаны проксимальной части мочеиспускательного канала.** Это наиболее частая причина

тяжелой обструктивной уропатии у детей — 1:8000 мальчиков. Клапаны представляют собой пластинки ткани, веерообразно развернутые от простатической части мочеиспускательного канала к наружному сфинктеру. Обычно они разделены щелевидным отверстием. Клапаны, происхождение которых в эмбриогенезе неизвестно, приводят в той или иной степени к обструкции мочеиспускательного канала. Приблизительно в 30 % случаев развивается хроническая почечная недостаточность. Вследствие обструкции простатическая часть мочеиспускательного канала расширяется, а гладкомышечный слой мочевого пузыря гипертрофируется. Тяжесть изменений почек колеблется от легкого гидронефроза до тяжелой дисплазии и, вероятно, зависит от степени обструкции и периода внутриутробного развития, в котором она возникла. Как и другие варианты обструкции мочевых путей и дисплазии почек, клапаны сопровождаются маловодием и гипоплазией легких.

При клапанах проксимальной части мочеиспускательного канала пренатальное УЗИ выявляет двусторонний гидронефроз, растяжение мочевого пузыря, а при тяжелой обструкции — маловодие. Описана успешная декомпрессия мочевого пузыря плода путем чрескожного шунтирования в полость амниона и даже открытой хирургической операции. Благоприятное действие внутриутробного вмешательства пока не изучено ни экспериментально, ни клинически. Опыт их применения невелик. Прогноз при клапанах проксимальной части мочеиспускательного канала, давших УЗ-изменения мочевых путей уже во внутриутробный период, хуже, чем в случаях, когда они проявились после рождения. Об этих клапанах следует подумать, если у новорожденного мальчика пальпируется растянутый мочевой пузырь и отмечается слабая струя мочи. Тяжелая обструкция, оставшаяся нераспознанной в период новорожденности, позднее проявляется ИМП, уросепсисом или уремией. Относительно легкая обструкция проявляется в возрасте старше 1 года дневным или ночным недержанием мочи и ИМП. Для подтверждения диагноза клапанов проксимальной части мочеиспускательного канала необходимы микционная цистуретерография (рис. 671.12) или УЗИ с помощью промежностного датчика.

При наличии клапанов необходима тщательная оценка функционального и анатомического состояния почек и верхних отделов мочевых путей. В от-



**Рис. 671.12.** Клапаны проксимальной части мочеиспускательного канала у грудного ребенка. Микционная цистуретерограмма — расширение простатической части мочеиспускательного канала и поперечный линейный дефект наполнения, соответствующий клапанам

сутствие клинических проявлений новорожденному на несколько дней ставят постоянный мочевой катетер (полиэтиленовый зонд для кормления недоношенных № 5 или 8). Ввести зонд в мочевой пузырь не всегда легко, так как его кончик закручивается в простатической части мочеиспускательного канала, о чем свидетельствует поступление мочи не через катетер, а мимо него. Катетер-баллон Фолея использовать не следует, так как он вызывает спазм мочевого пузыря, усиливающий обструкцию.

Если после установки катетера уровень креатинина в сыворотке крови остается нормальным или возвращается к норме, ограничиваются эндоскопическим трансуретральным разрушением клапанов под общей анестезией. При недостаточном для введения эндоскопа диаметре мочеиспускательного канала накладывают временную цистостому, сместив купол мочевого пузыря к нижней части передней стенки живота. Когда ребенок становится старше, проводят трансуретральное разрушение клапанов и цистостому закрывают.

Если несмотря на постоянное дренирование мочевого пузыря через тонкий катетер уровень креатинина остается высоким или повышается, следует предположить вторичную обструкцию мочеточни-

ков, необратимое поражение почечной паренхимы или дисплазию почек. В подобных случаях проводят цистостомию. Пиелостомия, как правило, не создает по сравнению с ней особых преимуществ. Кроме того, при наличии цистостомы продолжается рост мочевого пузыря и постепенно увеличивается податливость его стенки.

При обращении за медицинской помощью после первых дней жизни, когда уже развилась уремия, в отсутствие инфекции обследование и лечение проводят по той же схеме. При уросепсисе в сочетании с уремией необходимы в первую очередь коррекция метаболических расстройств, антибактериальная терапия, восстановление оттока мочи из верхних отделов мочевых путей путем чрескожной нефростомии и гемодиализ. Полное обследование и устранение аномалии откладывают до стабилизации состояния. После разрушения клапанов у мальчиков в большинстве случаев прекращается недержание мочи.

Прогностически благоприятны отсутствие у плода отклонений от нормы при УЗИ в 18 и 24 нед. беременности, уровень креатинина в сыворотке крови ниже 0,8–1,0 мг% после декомпрессии мочевого пузыря, визуализация границы коркового и мозгового вещества почек при УЗИ. Существует ряд ситуаций, при которых нормальное развитие одной или обеих почек не нарушается благодаря дополнительному механизму декомпрессии. Например, у 15 % мальчиков с клапанами проксимального отдела мочеиспускательного канала наблюдается односторонний рефлюкс на стороне диспластичной нефункционирующей почки, вследствие которого давление в мочевом пузыре снижается и вторая почка развивается нормально. Это сочетание аномалий называется *синдром VURD (Valves, Unilateral Reflux, Dysplasia* — клапаны, односторонний рефлюкс, дисплазия). При мочевом асците у новорожденных с клапанами проксимальной части мочеиспускательного канала происходит истечение мочи в брюшную полость через свод малых чашечек, которое, благодаря снижению внутрипочечного давления, делает возможным нормальное развитие почек. Прогностически неблагоприятны маловодие, признаки гидронефроза на УЗ-снимках до 24 нед. внутриутробного развития, уровень креатинина в сыворотке крови более 1 мг% после декомпрессии мочевого пузыря, кисты в корковом веществе почек, стойкое дневное и ночное недержание мочи в возрасте старше 5 лет.

У новорожденных прогноз зависит от степени гипоплазии легких и резервных возможностей восстановления функции почек. При очень тяжелых изменениях легких и почек обычно наблюдается мертворожденность. У 30 % переживших период новорожденности имеется почечная недостаточность, нередко требующая в дальнейшем трансплантации почки. Последняя, по некоторым данным, у детей с клапанами проксимальной части мочеиспускательного канала менее успешна, чем при нормальном мочевом пузыре, так как нарушение функции последнего ухудшает функцию трансплантированной почки и снижает шансы на выживание.

Гидронефроз нередко сохраняется многие годы после разрушения клапанов, поэтому профилактическое применение антибактериальных препаратов после него продолжают. Прооперированные больные подлежат ежегодному обследованию: УЗИ почек, физикальное обследование с регистрацией антропометрических показателей и измерением АД, анализ мочи, определение электролитов в сыворотке крови. При длительной обструктивной уропатии часто нарушается концентрационная функция почек, что приводит к полиурии. В подобных случаях по диурезу нельзя судить о степени обезвоживания при интеркуррентных заболеваниях с поносом и рвотой. Обезвоживание наступает у этих больных быстро, поэтому даже при относительно небольшой потере жидкости показана госпитализация для инфузионной терапии. Иногда длительная обструктивная уропатия приводит к почечному канальцевому ацидозу, требующему постоянной ощелачивающей терапии (прием внутрь бикарбоната натрия). При более выраженных проявлениях почечной недостаточности, задержке роста, артериальной гипертонии необходимо постоянное наблюдение педиатра-нефролога. При сопутствующем пузырно-мочеточниковом рефлюксе рекомендуется выжидательное ведение с профилактикой инфекции антибактериальными препаратами, а в случае рецидивирования ИМП — хирургическая коррекция.

Несмотря на устранение клапанов, способность удерживать позывы к мочеиспусканию у больных развивается позже, чем у здоровых детей. Причин тому несколько: невозможность подавить сокращение детрузора, слабая податливость стенки мочевого пузыря и его атония, дискоординация детрузора и сфинктера, полиурия или их сочетание.

Часто для определения терапевтической тактики требуется исследование уродинамики, в том числе с видеозаписью. Стойкое недержание сопряжено со значительным риском повреждения почечной парнхимы даже в отсутствие инфекции. При полиурии благоприятное действие оказывает установка постоянного мочевого катетера на ночь. С возрастом, особенно после полового созревания, недержание мочи уменьшается. Устранить его помогают тщательный контроль за опорожнением мочевого пузыря и профилактика ИМП.

**Атрезия мочеиспускательного канала.** Представляет собой самую тяжелую форму обструктивной уропатии у мальчиков. Пренатальное УЗИ выявляет растяжение мочевого пузыря, двусторонний гидроуретеронефроз и маловодие. В большинстве случаев наблюдаются мертворождение или тяжелая гипоплазия легких. Иногда атрезия мочеиспускательного канала сочетается с синдромом «живот в виде чернослива». При функционирующем мочевом протоке (урахус) маловодия не бывает и плод обычно рождается живым. Пластика мочеиспускательного канала представляет значительные трудности. В большинстве случаев накладывают постоянную цистостому.

**Гипоплазия мочеиспускательного канала.** Представляет собой менее тяжелую обструктивную уропатию, чем его атрезия у мальчиков. Просвет канала сохранен, но очень узок. Этот редкий порок развития сопровождается двусторонним гидронефрозом с той или иной степенью почечной недостаточности и растяжением мочевого пузыря. Проведение в мочевой пузырь тонкого зонда для вскармливания недоношенных сильно затруднено или невозможно. Обычно для разгрузки верхних отделов мочевых путей прибегают к цистостомии. В наиболее тяжелых случаях наблюдается терминальная почечная недостаточность. В зависимости от конкретной ситуации проводят пластику или бужирование мочеиспускательного канала или накладывают постоянную цистостому.

**Стриктура мочеиспускательного канала.** Стриктура мочеиспускательного канала у мальчиков и мужчин обычно бывает следствием травмы, ятрогенной (катетеризация, эндоскопия) или случайной (падение с широко расставленными ногами, перелом таза), либо осложнением уретропластики. Поскольку стриктура развивается постепенно, мальчик и родители редко замечают ее. Обычно обструкция мочеиспускательного канала

проявляется недержанием мочи, гематурией, дизурией. Катетеризация мочевого пузыря оказывается невозможной. В диагностике используют микционную цистографию с видеозаписью после внутривенного или ретроградного введения рентгеноконтрастного препарата или УЗИ. Для подтверждения диагноза необходима эндоскопия. Устранение короткой стриктуры путем эндоскопического бужирования или внутренней уретротомии обычно бывает успешным. При большой протяженности стриктуры с периуретральным фиброзом часто требуется уретропластика. Повторных эндоскопических процедур следует избегать, так как они сопряжены с риском дополнительной травмы мочеиспускательного канала. Ценную для диагностики и проспективного наблюдения информацию дает неинвазивное измерение потока мочи и наблюдение за характером струи.

У девочек истинная стриктура мочеиспускательного канала не встречается, так как он надежно защищен от травмы, особенно в детском возрасте. Раньше наиболее частой причиной обструкции мочеиспускательного канала у девочек считали дистальное уретральное кольцо и ИМП, а основным методом ее лечения — бужирование. Основание предположить уретральное кольцо дает веретенообразная форма мочеиспускательного канала при микционной цистоуретрографии (см. рис. 674.4). Диагноз подтверждают калибровкой мочеиспускательного канала. Однако соответствия между рентгенологической картиной и диаметром канала, а также статистически достоверной разницы в диаметре мочеиспускательного канала у девочек с рецидивирующим циститом и здоровых девочек того же возраста нет.

**Клапаны дистальной части и дивертикулы мочеиспускательного канала у мальчиков.** Клапаны дистальной части мочеиспускательного канала — редкая аномалия. Сами по себе они не перекрывают просвет мочеиспускательного канала, как клапаны его проксимальной части. Клапаны дистальной части скорее представляют собой дивертикулы губчатой части канала, которые во время мочеиспускания наполняются мочой и сдавливают его дистальную часть извне, вызывая обструкцию. Обычно дивертикул выглядит как мягкое образование на вентральной поверхности полового члена на его границе с мошонкой. Он нередко сопровождается слабостью струи мочи и теми же находками, что и клапаны проксимальной части мочеиспус-

тельного канала. Дивертикул может быть малым, почти не сужающим мочеиспускательный канал, или крупным, вызывающим тяжелую обструкцию и почечную недостаточность. Диагноз ставят по клинической картине и подтверждают микционной цистоуретерографией. Лечение заключается в открытом иссечении дивертикула или трансуретральном иссечении клапанов. *Дивертикул мочеиспускательного канала* иногда возникает после реконструктивных операций по поводу тяжелой гипоспадии.

Веретенообразная деформация мочеиспускательного канала и мегауретра возникают вследствие недоразвития пещеристых тел и опорных структур канала. Эти аномалии сопутствуют синдрому «живот в виде черносливки».

**Стеноз наружного отверстия мочеиспускательного канала у мальчиков.** См. гл. 675.

## ЛИТЕРАТУРА

- Cromie W. J., Lee K., House K. et al.* Implications of prenatal ultrasound screening in the incidence of major genitourinary malformations. *J Urol* 2001; 165: 1677–80.
- Gonzalez R. M., de Filippo R., Jednak R. et al.* Urethral atresia: Long-term outcome in 6 children who survived neonatal period. *J Urol* 2001; 165: 2241–4.
- Hemdon C. D. A., Ferrer F. A., Freedman A. et al.* Consensus on prenatal management of antenatally detected urological abnormalities. *J Urol* 2000; 164: 1052–6.
- Holmes N., Harrison M. R., Baskin L. S.* Fetal surgery for posterior urethral valves: Long-term postnatal outcomes. *Pediatrics* 2001; 107(7): e7.
- Horowitz M., Shah S. M., Gerzli G. et al.* Laparoscopic partial upper pole nephrectomy in infants and children. *BJU Int* 2001; 87: 514–6.
- Husmann D., Strand B., Ewalt D. et al.* Management of ectopic ureterocele associated with renal duplication: A comparison of partial nephrectomy and endoscopic decompression. *J Urol* 1999; 162: 1406–9.
- Koff S. A., Mutabagani K. H., Jayanthi V. R.* The valve bladder syndrome: Pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying. *J Urol* 2002; 167: 291–7.
- Marr L., Skoog S. J.* Laser incision of ureterocele in the pediatric patient. *J Urol* 2002; 167: 280–2.
- Misseri R., Horowitz M., Combs A. J. et al.* Myogenic failure in posterior urethral valve disease: Real or imagined? *J Urol* 2002; 168: 1844–8.
- Nichols G., Hrouda D., Kellett M. J. et al.* Endopyelotomy in the symptomatic older child. *BJU Int* 2001; 87: 525–7.
- Noh P. H., Cooper C. S., Winkler A. C. et al.* Prognostic factors for long-term renal function in boys with the prune belly syndrome. *J Urol* 1999; 162: 1399–401.

*Pohl H. G., Rushton H. G., Park J.-S. et al.* Early diuresis renogram findings predict success following pyeloplasty. *J Urol* 2001; 165: 2311–5.

*Roth K. S., Carter W. H. Jr., Chan J. C. M.* Obstructive nephropathy in children: Long-term progression after relief of posterior urethral valve. *Pediatrics* 2001; 107: 1004–10.

*Ulman I., Jayanthi V. R., Koff S. A.* Long-term follow-up of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively. *J Urol* 2000; 164: 1101–5.

*Upadhyay J., Bolduc S., Braga L. et al.* Impact of prenatal diagnosis on the morbidity associated with ureterocele management. *J Urol* 2002; 167: 2560–5.

*Wiener J. S., O'Hara S. M.* Optimal timing of initial postnatal ultrasonography in newborns with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 2002; 168: 1826–9.

## Глава 672

### Пороки развития мочевого пузыря

#### Экстрофия мочевого пузыря

Экстрофия мочевого пузыря встречается с частотой 1 случай на 35 000–40 000 новорожденных. Мальчиков среди больных в 2 раза больше, чем девочек. Тяжесть дефекта мочевого пузыря колеблется от мелкого наружного свища или простой эписпадии до полной клоакальной экстрофии, захватывающей дистальный отдел толстой кишки, прямую кишку и мочевой пузырь.

**Клинические проявления.** Экстрофия возникает в результате того, что мезодерма не распространяется в краниальном направлении в клоакальную мембрану. Тяжесть экстрофии зависит от протяженности дефекта мембраны. При классической экстрофии мочевого пузыря (рис. 672.1) его слизистая оболочка выпадает через дефект брюшной стенки. Пупок смещен книзу. Ветви лобковой кости и прямые мышцы живота по срединной линии разделены. При полной эписпадии у мальчиков мошонка широкая и плоская, яички в нее не опущены, имеется паховая грыжа. При полной эписпадии у девочек половые губы широко раздвинуты, клитор расщеплен. Как у мальчиков, так и у девочек задний проход смещен кпереди, имеется выпадение прямой кишки. Для больных экстрофией характерно отставание в росте. В отсутствие коррекции экстрофия сопровождается полным недержанием мочи и



**Рис. 672.1.** Классическая экстрофия мочевого пузыря. Слизистая оболочка мочевого пузыря выпадает через дефект по срединной линии. Пупок смещен в каудальном направлении. Мошонка широкая. Эписпадия

является фактором риска рака мочевого пузыря, как правило аденокарциномы. Грубая деформация половых органов делает невозможной нормальную половую жизнь, особенно у мужчин. Отсутствие лобкового симфиза приводит к характерной походке с широко расставленными ногами, но нормальному передвижению не препятствует. Верхние отделы мочевых путей обычно нормальные.

**Лечение.** Лечение начинают с рождения. Обнаженную слизистую оболочку мочевого пузыря покрывают пластиковой пленкой, чтобы она оставалась влажной. (Накладывать марлю, даже смоченную вазелиновым маслом, не следует.) Сразу после этого ребенка доставляют в клинику, в которой имеются условия для хирургической коррекции экстрофии. Раньше ее всегда проводили в несколько этапов, в последнее время популярна одномоментная пластика.

Одномоментное устранение порока предпочтительно. Оно включает мобилизацию брюшной стенки и сведение ветвей лобковой кости к срединной линии. В первые 48 ч жизни подвижность их достаточна, чтобы восстановить лобковый симфиз. При операции в более поздние сроки, чтобы сблизить ветви лобковой кости, приходится проводить остеотомию костей таза. При классической экстрофии ранняя пластика выполнима почти всегда. Откладывать операцию приходится в тех случаях, когда она сопряжена с особым риском интра- и послеоперационных осложнений, например, у недоношенных.

Полная коррекция экстрофии включает восстановление целостности мочевого пузыря и брюш-

ной стенки, а у мальчиков, кроме того, коррекцию эписпадии путем расщепления полового члена. В связи с риском гидронефроза и ИМП прооперированные дети нуждаются в тщательном проспективном наблюдении. Часто эписпадии сопутствует пузырно-мочеточниковый рефлюкс, поэтому после операции показана профилактика ИМП антибактериальными препаратами. Если коррекция эписпадии не проведена сразу после рождения, ее выполняют в возрасте 1–2 года. До этого из-за отсутствия сфинктера у больных наблюдается полное недержание мочи.

Заключительная стадия хирургического лечения состоит в воссоздании сфинктера мочевого пузыря и коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса. Как правило, ее удается выполнить к 3 годам, когда емкость мочевого пузыря составляет по крайней мере 80 мл и ребенок в состоянии контролировать дефекацию.

К пубертатному возрасту в области наружных половых органов появляется оволосение. Для воссоздания типа оволосения, близкого к нормальному, необходима пластика лобка.

**Прогноз.** Описанная выше схема лечения, по данным некоторых клиник, позволяет в 70 % случаев устранить недержание мочи. Осложнения со стороны верхних отделов мочевых путей наблюдаются менее чем в 15 % случаев. Возможность устранить недержание зависит не только от успешного выполнения реконструктивных операций, но и от размера мочевого пузыря и качества его стенки. Восстановление контроля над мочеиспусканием более вероятно у детей, которым пластика мочево-

го пузыря проведена в период новорожденности. При невозможности пластики шейки мочевого пузыря из-за его малого размера и в случаях, когда недержание сохраняется более 1 года после нее, прибегают к другим методам достижения контроля над мочеиспусканием. В их числе:

- 1) пластика мочевого пузыря сегментом тонкой или толстой кишки с увеличением его объема;
- 2) создание заново из тонкой или толстой кишки мочевого пузыря с выведенной на брюшную стенку стомой, позволяющей периодически опорожнять его путем катетеризации;
- 3) имплантация искусственного сфинктера, при необходимости в сочетании с пластикой, увеличивающей объем мочевого пузыря;
- 4) отделение мочеточников от мочевого пузыря и имплантация их в сигмовидную кишку.

В последнем случае удержание мочи обеспечивается за счет сфинктера заднего прохода. Имплантация мочеточников в сигмовидную кишку раньше была популярна, так как позволяла избежать постоянной цистостомы. Некоторые клиники применяют ее и сейчас. Однако она сопряжена со значительным риском хронического пиелонефрита и пиелонефритического нефросклероза, а также метаболического ацидоза вследствие всасывания ионов водорода и хлоридов слизистой оболочкой кишки. Кроме того, эта операция повышает до 15 % риск рака толстой кишки в отдаленные сроки после нее.

Длительное проспективное наблюдение показало, что половая функция у мужчин с экстрофией мочевого пузыря удовлетворительная, хотя половой член достигает лишь  $1/2$  нормального размера. Однако фертильность у них низкая, по-видимому, из-за повреждения половых органов в ходе реконструктивных операций. У женщин фертильность не страдает, но возможно выпадение матки во время беременности.

### Другие экстрофические аномалии

**Клоакальная экстрофия**, которая встречается с частотой 1:400 000 новорожденных, представляет собой комплекс пороков развития, включающий кроме самой экстрофии омфалоцеле, грубые аномалии толстой и прямой кишки и часто синдром короткой кишки. В 50 % случаев имеются аномалии почек и чашечно-лоханочной системы, в 50 % — *spina bifida*. Современная хирургическая техника позволяет

в большинстве случаев добиться удовлетворительных результатов путем создания оттока мочи в подвздошную кишку или постоянной наружной стомы и колостомии. Половой член у мужчин с клоакальной экстрофией резко уменьшен. Добиться его удовлетворительной хирургической коррекции, как правило, не удастся. Раньше большинство врачей считали целесообразным в подобных случаях воссоздавать половые органы по женскому типу, но в свете современных знаний представляется спорной возможность идентификации по женскому типу при наличии кариотипа 46,XY и влияния мужских половых гормонов с внутриутробного периода. Решение о выборе пола принимает консилиум врачей, ведущих ребенка (хирурги, детский эндокринолог, детский психиатр, специалист по этическим вопросам), и семья.

**Эписпадия** — порок развития экстрофического спектра, который встречается с частотой приблизительно 1:117 000 мальчиков и 1:480 000 девочек. У мальчиков его диагностировать нетрудно, так как крайняя плоть распределяется при нем преимущественно по вентральной стороне полового члена, а наружное отверстие мочеиспускательного канала располагается на дорсальной. У девочек при эписпадии клитор раздвоен, а мочеиспускательный канал расщеплен с дорсальной стороны. У мальчиков при дистальной эписпадии недержание мочи и поражения верхних отделов мочевой системы обычно не бывает. Корректируют ее в возрасте 6–12 мес. При более тяжелой эписпадии сфинктер сформирован недостаточно как у мальчиков, так и у девочек, имеется полное недержание мочи и, как правило, расхождение ветвей лобковой кости. В подобных случаях реконструктивные операции аналогичны коррекции при классической экстрофии мочевого пузыря 2–3-го этапа.

### Дивертикулы мочевого пузыря

Дивертикулы мочевого пузыря обычно локализуются в области устьев мочеточников и сопровождаются пузырно-мочеточниковым рефлюксом (см. рис. 670.6), так как препятствуют нормальному образованию клапана устья. Врожденные они могут быть иной локализации. Дивертикулы мочевого пузыря наиболее часто встречаются при обструкции дистальной части мочеиспускательного канала и нейрогенном мочевом пузыре. Мелкие дивертикулы, сопутствующие другим заболеваниям, спе-

циального лечения не требуют. Крупные следует иссекать, так как во время мочеиспускания в них остается моча, что влечет за собой ее застой и ИМП.

### Аномалии урахуса

Аномалии урахуса (мочевого протока) у мальчиков встречаются чаще, чем у девочек. Функционирующий урахус бывает изолированным пороком развития или компонентом синдрома «живот в виде чернослива» и сопровождается постоянным истечением мочи из пупка. Функционирующий урахус иссекают. Киста урахуса может инфицироваться. Клиническая картина инфицированной кисты включает боль в надлобковой области, лихорадку, дизурию. Ниже пупка пальпируется объемное образование, кожа над которым нередко гиперемирована. Для подтверждения диагноза используют УЗИ или КТ. Показана антибактериальная терапия. Кисту дренируют и иссекают. Дивертикул урахуса представляет собой по сути дивертикул мочевого пузыря. Наружный свищ урахуса — слепой свищевой ход, открывающийся в пупок, также подлежит иссечению.

### ЛИТЕРАТУРА

- Capolicchio G., McLorie G. A., Farhat W.* et al. Population-based analysis of continence outcomes and bladder exstrophy. *J Urol* 2001; 165: 2418–21.
- Dodson J. L., Surer I., Baker L. A.* et al. The newborn exstrophy bladder inadequate for primary closure: Evaluation, management and outcome. *J Urol* 2001; 165: 1656–9.
- El-Sherbiny M. T., Hafez A. T., Ghoneim M. A.* Complete repair of exstrophy: Further experience with neonates and children after failed initial bladder closure. *J Urol* 2002; 168: 1692–4.
- Feng A. H., Kaar S., Elder J. S.* Influence of enterocystoplasty on linear growth in children with exstrophy. *J Urol* 2002; 167: 2552–5.
- Gearhart J. P.* Complete repair of bladder exstrophy in newborn: Complications and management. *J Urol* 2001; 165: 2431–3.
- Grady R. W., Mitchell M. E.* Complete primary repair of exstrophy. *J Urol* 1999; 162: 1415–20.
- Gros D.-A. C., Dodson J. L., Lopatin U. A.* et al. Decreased linear growth associated with intestinal bladder augmentation in children with bladder exstrophy. *J Urol* 2000; 164: 917–20.
- Hafez A. T., Elsherbiny M. T., Ghoneim M. A.* Complete repair of bladder exstrophy: Preliminary experience with

neonates and children with failed initial closure. *J Urol* 2001; 165: 2428–30.

*Schober J. M., Carmichael P. A., Hines M.* et al. The ultimate challenge of cloacal exstrophy. *J Urol* 2002; 167: 300–4.

*Surer I., Baker L. A., Jeffs R. D.* et al. Modified Young-Dees-Leadbetter bladder neck reconstruction in patients with successful primary bladder closure elsewhere: Single institution experience. *J Urol* 2001; 165: 2438–40.

## Глава 673

### Нейрогенный мочевого пузыря

Нарушения функции мочевого пузыря, обусловленные расстройством его иннервации, у детей в основном врожденные, связанные с менингоцеле, липоменингоцеле, агенезией крестца и другими пороками развития позвоночника. Приобретенные заболевания и травмы спинного мозга в этом возрасте сравнительно редки. Опухоли ЦНС, крестцово-копчиковая тератома и аномалии позвоночника в сочетании с атрезией заднего прохода тоже сопровождаются нарушением иннервации мочевого пузыря и/или его сфинктера.

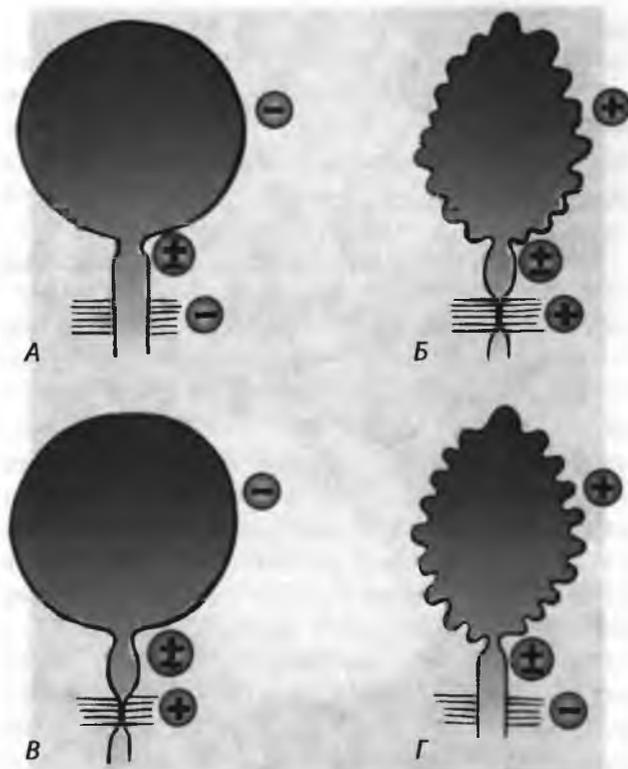
**Миелодисплазия (позвоночная расщелина — spina bifida)** — группа пороков развития позвоночника, сопровождающихся в той или иной степени аномалиями спинного мозга, в том числе *миеломенингоцеле* и *менингоцеле* (см. гл. 615). В США миелодисплазия встречается с частотой 1:1000 новорожденных. Благодаря широкому применению пренатальной диагностики и прерывания беременности при тяжелых пороках развития ее частота снижается. В отдельных клиниках уже проводят выборочное внутриутробное закрытие миеломенингоцеле, но, как показали проспективные исследования, это не улучшает прогноз функции мочевого пузыря.

Основные последствия расстройства иннервации мочевого пузыря при миелодисплазии — недержание мочи, рецидивирующая ИМП и связанное с ней повреждение почечной паренхимы. Больные погибают в молодом возрасте от почечной недостаточности, обусловленной гидронефрозом и пиелонефритическим нефросклерозом.

После хирургического закрытия дефекта позвоночника новорожденным показано УЗИ почек,

определение объема остаточной мочи после мочеиспускания и микционная цистоуретрография. В 10–15 % случаев обследование выявляет гидронефроз, в 25 % — пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Показано также исследование уродинамики. Оно заключается в наполнении мочевого пузыря через катетер 0,9% раствором натрия хлорида для определения объема пузыря, внутрипузырного давления и тонуса сфинктера. Реакция на наполнение пузыря соответствует одному из следующих вариантов: 1) преждевременное сокращение при малом объеме; 2) своевременное сокращение при нормальном объеме или 3) атония (отсутствие рефлекторного сокращения). Податливость (эластичность) стенки мочевого пузыря бывает снижена. Исследование тонуса сфинктера выявляет один из трех вариантов: 1) нормальный тонус и расслабление при сокращении детрузора, 2) гипо- или атония, 3) нормальный или высокий тонус с повышением во время сокращения детрузора (*дискоординация сфинктера и детрузора*) (рис. 673.1).

*Повреждение почечной паренхимы* возникает, как правило, вследствие того, что сфинктер не расслабляется в момент сокращения детрузора. Дискоординация сфинктера и детрузора приводит к функциональной обструкции, резкому повышению внутрипузырного давления, гипертрофии мышечного слоя мочевого пузыря и трабекулярности его стенки. Передача высокого давления на верхние отделы мочевых путей вызывает гидронефроз (рис. 673.2). Дискоординация сфинктера и детрузора осложняется пузырно-мочеточниковым рефлюксом и ИМП. Лечение заключается в снижении внутрипузырного давления с помощью антихолинергических средств (оксибутинин в дозе 0,2 мг/кг/сут в 2–3 приема) и опорожнения мочевого пузыря путем катетеризации каждые 3–4 ч. При пузырно-мочеточниковом рефлюксе и ИМП показано профилактическое применение антибактериальных средств. У новорожденных и грудных детей при тяжелом рефлюксе допустимо наложение временной цистостомы. Другой метод устранения функциональной обструкции шейки мочевого пузыря вследствие дискоординации сфинктера и детрузора — инъекция в сфинктер ботулотоксина (ботокс), вызывающая его временное (на 4–5 мес.) расслабление. Рефлюкс I и II степени (без расширения мочеточника) в 80 % случаев удается излечить антихолинергическими средствами и регулярной катетеризацией. При более тяжелом



**Рис. 673.1.** Классификация нейрогенной дисфункции мочевого пузыря по типу расстройства иннервации, тону и координации детрузора и сфинктера по Гузмону. Классификация опирается на данные визуализирующих исследований, цистометрографии и электромиографии сфинктера. Группа *Б* — группа риска пузырно-мочеточникового рефлюкса и гидронефроза. При патологических процессах группы *А* недержание мочи уменьшается при повышении тонуса шейки мочевого пузыря, группы *Б* — при лечении антихолинергическими препаратами и увеличении объема мочевого пузыря путем реконструктивных операций, группы *В* — при регулярной катетеризации мочевого пузыря, группы *Г* — при увеличении сопротивления шейки мочевого пузыря с одновременным применением антихолинергических препаратов или увеличением объема мочевого пузыря хирургическими методами. В большинстве случаев для опорожнения мочевого пузыря необходима регулярная катетеризация (*Gonzalez R. Urinary incontinence. In: Clinical Pediatric Urology / P. K. Kelalis, L. R. King, A. V. Belman (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1992. — P. 387*)

рефлюксе необходимо хирургическое вмешательство с последующим применением антихолинергических препаратов и регулярной катетеризацией. Если катетеризация затруднительна или имеется непереносимость антихолинергических препаратов, проводят временную цистостомию. При невозможности снизить внутрипузырное давление



**Рис. 673.2.** Микционная цистоуретрограмма грудного ребенка с миелодисплазией: резко выраженная трабекулярность стенки мочевого пузыря, множественные дивертикулы, правосторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс V степени (и даже более тяжелый). Исследование уродинамики показало резкую дискоординацию сфинктера и детрузора

другими способами показаны увеличение объема мочевого пузыря путем энтероцистопластики и регулярная катетеризация.

*Недержание мочи* при нейрогенном мочевом пузыре обусловлено полной или частичной денервацией сфинктера, гиперрефлексией пузыря, слабой эластичностью его стенки, постоянной задержкой мочи или сочетанием этих факторов. При миелодисплазии недержание мочи наблюдается в 95 % случаев. Создание оттока мочи выше мочевого пузыря, широко практиковавшееся в 70-х годах XX в., в настоящее время почти оставлено, так как дает много поздних осложнений.

Проблема недержания возникает в возрасте около 4 лет. Почти во всех случаях для прекращения недержания требуется регулярная катетеризация мочевого пузыря. Она позволяет добиться его полного опорожнения при минимальном риске ИМП.

В каждом отдельном случае лечение недержания мочи имеет свои особенности. Тактику определяют на основе данных УЗИ почек, микционной цистоуретрографии и исследования уродинамики, в том числе объема мочевого пузыря. При удовлетворительном тоне сфинктера и достаточной эластичности стенки мочевого пузыря устранить недержание обычно удается одной только катетеризацией каждые 3–4 ч. При высоком тоне детрузора для увеличения емкости мочевого пузыря назначают антихолинергические средства (оксибутинина хлорид, гиосциамин, толтеродин). При недостаточности сфинктера для повышения его тонуса применяют  $\alpha$ -адренергические препараты. Регулярная катетеризация мочевого пузыря самим больным в 50 % случаев осложняется бактериурией, как правило, бессимптомной. В отсутствие рефлюкса она возникает редко. Профилактическое применение при регулярной катетеризации антибактериальных средств позволяет в большинстве случаев избежать бактериурии. Эти методы лечения недержания мочи успешны в 40–85 % случаев (в зависимости от критериев эффективности — нередко больные считают лечение успешным, если могут обходиться прокладками или памперсами).

Когда перечисленные меры не устраняют недержания, некоторые реконструктивные операции обеспечивают это полностью или частично. Так, при недостаточности сфинктера имплантируют искусственный: вокруг шейки мочевого пузыря размещают надувную муфту, в предбрюшинном пространстве — регулирующий давление баллон, в мошонке у мальчиков или большой половой губе у девочек — насос для подачи воздуха в муфту. В некоторых случаях эффективна пластика шейки мочевого пузыря. При малой емкости мочевого пузыря, низкой эластичности его стенки или стойком высоком тоне детрузора, не устраняемом антихолинергическими препаратами, успешно увеличивают емкость пузыря лоскутом тонкой или толстой кишки, так называемая **увеличивающая цистопластика, или энтероцистопластика**. Однако она не устраняет необходимости регулярной катетеризации. Если последняя затруднительна, в ходе реконструктивной операции накладывают постоянную цистостому. Широко применяют операцию **Митрофанова** — размещение между мочевым пузырем отсеченного от слепой кишки аппендикса на сосудистой ножке, обеспечивающее возможность регулярной катетеризации через цистостому

без подтекания мочи. Миелодисплазия часто сопровождается упорным запором, для устранения которого иногда прибегают к так называемой постоянной **антеградной клизме Malone** — формированию аппендикостомы, через которую в слепую кишку проводится катетер для антеградного введения жидкости в толстую.

Важнейшие осложнения энтероцистопластики включают:

1. Не поддающуюся лечению грамтрицательную бактериурию. К повреждению почечной паренхимы такая бактериурия, по существующим данным, не приводит. Следовательно, лечение целесообразно только при клинически выраженной ИМП.

2. Экскреция трансплантатом кишечной слизистой оболочки ионов калия и всасывание аммония, водорода и хлора из мочи с развитием гиперхлоремического метаболического ацидоза, требующего лечения (см. т. 2, гл. 110). Постоянный ацидоз приводит к нарушению роста скелета, что чаще встречается на фоне почечной недостаточности и ограничивает возможность энтероцистопластики у больных с хронической почечной недостаточностью. Вместо лоскута тонкой или толстой кишки можно воспользоваться сегментом желудка. Поскольку она секреторирует ионы водорода и хлора, предсуществующий метаболический ацидоз не нарастает и даже уменьшается. Однако этот метод дает свои осложнения, заставляющие относиться к нему настороженно, — неустранимый метаболический алкалоз и пептическую язву трансплантата. Чтобы свести к минимуму метаболические расстройства, комбинируют трансплантацию сегмента кишки с трансплантацией сегмента желудка.

3. Угрожающее жизни осложнение — перфорация трансплантата и перитонит — возникает, по-видимому, при постоянном перерастяжении мочевого пузыря. Обычно перфорация сопровождается резкой болью в животе. Избежать летального исхода этого осложнения можно только при своевременной диагностике и экстренной лапаротомии для закрытия перфорационного отверстия. Профилактика перфорации состоит в тщательном соблюдении режима катетеризации, не допускающего перерастяжения мочевого пузыря.

4. Камни мочевого пузыря, которые в последующие 10 лет образуются у 70 % больных, вследствие скопления в мочевом пузыре слизи, комочки которой становятся очагами камнеобразования.

5. Насколько энтероцистостомия повышает риск злокачественных новообразований, неизвестно, но исходя из опыта прежних лет, когда применяли имплантацию мочеточников в сигмовидную кишку, и отдельных опубликованных наблюдений, ежегодную цистоскопию или цитологическое исследование осадка мочи следует проводить с первого десятилетия после энтероцистопластики.

**Аллергия к латексу.** Аллергия к латексу возникает по крайней мере у 50 % больных с *spina bifida* и другими состояниями, требующими регулярной катетеризации мочевого пузыря и реконструктивных операций на нем. Это IgE-опосредованная иммунная реакция на латекс, контакт с которым происходит постоянно. Она проявляется слезотечением, чиханьем, зудом, крапивницей и даже анафилактическим шоком в момент раздувания резинового баллончика или манипуляции руками в латексных перчатках. Во время хирургических операций возможен анафилактический шок. Во избежание аллергических реакций должен быть исключен контакт с латексом при амбулаторном и больничном лечении, в том числе хирургических операциях.

**Скрытая спинальная дизрафия.** Патология встречается с частотой 1:4000 больных в виде липоменингоцеле, интрадуральной липомы, диастематомии, компактности *filum terminale*, дермоидной кисты или синуса, аберрантных нервных корешков, переднего крестцового менингоцеле, опухолей конского хвоста. В 90 % случаев скрытая спинальная дизрафия сопровождается аномалиями кожи пояснично-крестцовой области в виде мелких ямок, пучков избыточного оволосения, сосудистых мальформаций, подкожных липом (рис. 673.3). Нередко наблюдаются высокий свод стоп, заметная разница окружности и мышечной силы ног, нарушение походки. В период новорожденности и в грудном возрасте расстройств иннервации не обнаруживается, в более старшем отсутствует чувствительность в области промежности, беспокоит боль в пояснице. В 40 % случаев наблюдаются недержание мочи, рецидивирующая ИМП, недержание кала. Исчезновение этих расстройств после хирургической коррекции дизрафии тем вероятнее, чем раньше она проведена. У грудных детей расстройство уродинамики исчезает после коррекции дизрафии в 60 % случаев, у более старших — в 27 %. Урологические расстройства при спинальной дизрафии лечат также, как при миелодисплазии.



**Рис. 673.3.** Ягодицы мальчика-подростка с фиксацией спинного мозга вследствие липоменингоцеле. Заметны ямки в области крестца и отклонение межъягодичной складки влево

**Агенезия крестца.** Этот термин относят к отсутствию двух крестцовых позвонков и более полностью или частично. Порок характерен для детей от матерей с сахарным диабетом. Ягодицы при нем плоские, межъягодичная складка расположена низко и укорочена, в части случаев высокий свод стопы. Других изменений скелета, как правило, не бывает. Копчиковые позвонки пальпировать не удается. Приблизительно в 20 % случаев агенезия крестца ускользает от диагностики до 3–4-летнего возраста, когда начинает обращать на себя внимание упорное недержание мочи и кала. Исследование уродинамики выявляет различные ее нарушения. В большинстве случаев для устранения недержания мочи необходимы регулярная катетеризация мочевого пузыря и медикаментозное лечение.

**Атрезия заднего прохода и прямой кишки.** Приблизительно в 30–45 % случаев атрезии прямой кишки нарушается иннервация мочевого пу-

зыря, нередко обусловленная агенезией крестца. Новорожденным с атрезией заднего прохода показано УЗИ позвоночника, детям более старшего возраста, оперированным по поводу этого порока и страдающим недержанием мочи, — визуализирующие исследования почек и мочевых путей и исследование уродинамики (см. также т. 4, гл. 426).

**Церебральный паралич.** Церебральный паралич, как правило, недержанием мочи не сопровождается, но контролировать мочеиспускание больные научаются позднее, чем здоровые дети. Изменений почек и чашечно-лоханочной системы при церебральном параличе обычно не бывает. Исследование уродинамики выявляет высокий тонус детрузора. Устранить недержание мочи обычно удается с помощью медикаментозной терапии и регулярного мочеиспускания. Необходимость в регулярной катетеризации возникает редко (см. также т. 1, гл. 24, и п. 621.1).

## ЛИТЕРАТУРА

- Feng A. H., Kaar S., Elder J. S. Influence of enterocystoplasty on linear growth in children with exstrophy. *J Urol* 2002; 167: 2552–5.
- Holzerbein J., Pope J. C. IV, Adams M. C. et al. The urodynamic profile of myelodysplasia in childhood with spinal closure during gestation. *J Urol* 2000; 164: 1336–9.
- Lopez Pereira P., Martinez Urrutia M. J., Lobato Romera R. et al. Should we treat vesicoureteral reflux in patients who simultaneously undergo bladder augmentation for neuropathic bladder? *J Urol* 2001; 165: 2259–61.
- Lottmann H. B., Margarian M., Bernuy M. et al. The effect of endoscopic injections of dextranomer based implants on continence and bladder capacity: A prospective study of 31 patients. *J Urol* 2002; 168: 1863–7.
- Palmer J. S., Kaplan W. E., Firlit C. F. Erectile dysfunction in patients with spina bifida is treatable condition. *J Urol* 2000; 164: 958–61.
- Park J. M., McGuire E. M., Koo H. P. et al. External urethral sphincter dilation for management of high risk myelomeningocele: 15-year experience. *J Urol* 2001; 165: 2383–8.
- Smith C. P., Somogyi G. T., Chancellor M. B. Botulinum toxin: Poisoning the spastic bladder and urethra. *Rev Urol* 2002; 4: 61–8.
- Tackett L. D., Minevich E., Benedict J. F. et al. Appendiceal versus ileal segment for antegrade continence enema. *J Urol* 2002; 167: 683–6.
- Wedderburn A., Lee R. S., Denny A. et al. Synchronous bladder reconstruction and antegrade continence enema. *J Urol* 2001; 165: 2392–3.

## Глава 674

### Расстройства мочеиспускания

#### Нормальное мочеиспускание и навыки его произвольного контроля

У плода мочеиспускание происходит при рефлекторном сокращении детрузора мочевого пузыря, одновременно с которым расслабляется сфинктер. Удержание мочи в мочевом пузыре возможно благодаря поступающим по симпатическим нервным волокнам и половому нерву импульсам, которые подавляют сократительную активность детрузора и вызывают сокращение наружного сфинктера, закрывающего просвет шейки пузыря и проксимальной части мочеиспускательного канала.

У детей первых месяцев жизни мочеиспускание происходит 15–20 раз в сутки за счет скоординированного рефлекторного сокращения детрузора и расслабления сфинктера. *Емкость мочевого пузыря* с возрастом увеличивается. К 12–14 годам в унциях (1 унция — 28,3 г) она приблизительно равна возрасту в годах плюс 2. Навыки произвольного контроля мочеиспускания начинают вырабатываться к 2–4 годам. Становление произвольного контроля мочеиспускания включает несколько компонентов: 1) осознание того, что мочевой пузырь полон; 2) подавление (супрапонтинная модуляция) рефлекторного мочеиспускания корковыми импульсами; 3) способность к произвольному сокращению наружного сфинктера для удержания мочи; 4) увеличение емкости мочевого пузыря с возрастом и 5) появление у ребенка желания соблюдать опрятность. Период выработки произвольного контроля мочеиспускания называют *переходной фазой* последнего. У девочек становление произвольного контроля мочеиспускания происходит в более раннем возрасте, чем у мальчиков. Произвольный контроль дефекации вырабатывается раньше, чем мочеиспускания. К 5 годам 90–95 % детей почти полностью контролируют мочеиспускание днем и 80–85 % — ночью (см. также гл. 604).

#### Ночной энурез

О ночном энурезе (см. также п. 634.3) правомерно говорить, если непроизвольное мочеиспускание во

сне сохраняется к 5 годам — возрасту, когда произвольный контроль должен установиться полностью. Ночной энурез подразделяют на первичный (75 % случаев), при котором ребенок никогда не был способен к произвольному контролю мочеиспускания во сне, и вторичный (25 %), возникший после периода произвольного контроля мочеиспускания во сне продолжительностью хотя бы несколько месяцев. Кроме того, только в 75 % случаев имеет место непроизвольное мочеиспускание исключительно во сне, в 25 % оно случается и в бодрствующем состоянии. Важно дифференцировать эти два типа энуреза, так как патогенез у них разный.

**Эпидемиология.** Приблизительно 60 % больных ночным энурезом — мальчики. В 50 % случаев имеется наследственная отягощенность ночным энурезом. Первоначально его считали полигенным заболеванием. В настоящее время его предположительно связывают с генами, располагающимися на хромосомах 12 и 13. При ночном энурезе у одного из родителей риск для каждого ребенка составляет 44 %, у обоих родителей — 77 %. В возрасте 5 лет ночной энурез в отсутствие дневного наблюдается у 20 % детей. За каждый последующий год у 15 % из них он спонтанно прекращается. Распространенность ночного энуреза среди взрослых менее 1 %.

**Патогенез.** Патогенез первичного ночного энуреза при нормальном становлении контроля мочеиспускания в бодрствующем состоянии включает несколько факторов:

- Замедленное созревание корковых механизмов произвольного подавления рефлекторного мочеиспускания.
- Расстройство сна, которое обычно описывают как очень глубокий сон без каких-либо характерных нарушений. Непроизвольное мочеиспускание возможно в любой фазе сна. Детей с ночным энурезом особенно трудно разбудить в первой трети ночи. В последней трети сделать это легче, но на протяжении всей ночи разбудить ребенка с ночным энурезом гораздо труднее, чем здорового.
- Снижение выработки АДГ в ночные часы, приводящее к увеличению диуреза. (Отсюда характерная жалоба родителей на то, что постель «промокает насквозь».)
- Наследственные факторы, которые связывают с генами на хромосоме 12 и длинном плече хромосомы 13. Как сказано выше, наследственная

отягощенность имеется в 50 % случаев ночного энуреза.

- Психологические факторы (преимущественно, при вторичном ночном энурезе).
- Изредка органические расстройства (ИМП или обструктивная уропатия).
- Эпизоды апноэ во сне при аденоидах.

**Клинические проявления и диагностика.** Важен тщательно собранный анамнез, особенно в отношении характера энуреза и потребления жидкости в вечерние часы. Высокий диурез при сахарном или несахарном диабете и хронической почечной недостаточности сопровождается компенсаторной полидипсией. Следует спросить родителей, не храпит ли ребенок во сне. Тщательное физикальное обследование включает пальпацию живота, ректальное исследование после мочеиспускания для исключения стойкого растяжения мочевого пузыря остаточной мочой, тщательное неврологическое обследование для исключения нарушений иннервации и аномалий спинного мозга. У девочек при ночном энурезе относительно часто наблюдается бессимптомная бактериурия, которую необходимо выявлять и лечить (см. гл. 669). Впрочем излечение бактериурии не всегда приводит к излечению диуреза. Мочу для анализа собирают утром после воздержания от еды и питья на протяжении всей ночи. Обязательно определение глюкозы, относительной плотности мочи и/или ее осмоляльности, чтобы исключить полиурию как причину учащенного мочеиспускания и энуреза и убедиться в сохранности концентрационной функции почек. В отсутствие нарушений мочеиспускания во сне, бактериурии, отклонений от нормы при физикальном обследовании и в анализе мочи надобности в дополнительных исследованиях, как правило, нет. Однако при энурезе у детей старшего возраста или неэффективности общепринятой терапии показано УЗИ почек.

**Лечение.** Прежде всего следует заверить родителей, что ночной энурез, как правило, с возрастом проходит, и объяснить, что наказания избавиться от него не помогают, а лишь отрицательно влияют на психологическое состояние ребенка (см. п. 634.3). После 18–19 ч потребление жидкости не должно превышать 60 мл при массе тела менее 30 кг, 90 мл при массе тела 30–40 кг и 120 мл при массе тела более 40 кг. Перед сном ребенок обязательно должен помочиться. При аденоидах обязательна консультация оториноларинголога, так как аденотомия иногда приводит к излечению ночного энуреза.

Среди детей до 6 лет ночной энурез очень распространен. До этого возраста прибегать к активному лечению не следует. Прежде всего стремятся усилить мотивацию к прекращению энуреза, поощряя ребенка за каждую ночь, когда его постель остается сухой. Если ребенка будят через несколько часов после засыпания, чтобы он помочился, непроизвольного мочеиспускания часто удается избежать, но энурез это не излечивает. Некоторые врачи рекомендуют поощрять детей дольше воздерживаться от мочеиспускания днем, но это не оказывает благоприятного действия. Так называемая *тренирующая терапия* состоит в помещении под белье ребенка электродов системы, электрическая цепь которой замыкается при увлажнении мочой и издает звуковой сигнал, который будит ребенка в начале мочеиспускания. Такая терапия успешна в 30–60 % случаев, чаще у детей старшего возраста. Однако она занимает несколько месяцев, в течение которых звуковой сигнал нередко будит не ребенка, а других членов семьи. (Правда, в продаже имеются системы с вибросигналом вместо звукового.) В некоторых случаях эффективен *самогипноз*. Основная цель психотерапии — укрепить у ребенка желание самому добиться пробуждения при полном мочевом пузыре.

Лекарственная терапия лишь временно устраняет непроизвольное мочеиспускание во сне, но не излечивает ночной энурез. Так, *десмопрессина ацетат* в таблетках, синтетический аналог АДГ, используют с целью уменьшить ночной диурез. Его дают внутрь на ночь в дозе 0,2–0,6 мг. Раньше его применяли в виде назального спрея в дозе от 10 (одно нажатие) до 40 мкг (4 нажатия) на ночь. Назначают минимальную действующую дозу в сочетании с ограничением питья в вечерние часы. При заболеваниях с поносом и рвотой десмопрессин отменяют. При использовании назального спрея (главным образом, при передозировке) описаны единичные случаи гипонатриемии. Таблетки этого побочного действия, по опубликованным данным, не оказывают. При рините десмопрессин не всасывается и действия не оказывает. Десмопрессина ацетат эффективен в 40 % случаев. При благоприятном действии его назначают на 3–6 мес. и отменяют постепенно. Если в период отмены возникает рецидив ночного энуреза, прием препарата возобновляют, увеличив дозу. Побочного действия препарата даже при длительном применении не описано. Используют также трициклический

антидепрессант *имипрамин*, который оказывает антихолинергическое и легкое  $\alpha$ -адренергическое действие и изменяет характер сна. Дозы имипрамина: в 6–8 лет — 25 мг, 9–12 лет — 50 мг, после 12 лет — 75 мг. Эффективность 30–60 %. Побочное действие: тревожность, бессонница, сухость во рту. Кроме того, имипрамин нередко становится причиной случайного отравления младших детей в семье. Иногда при первичном ночном энурезе назначают оксибутинина хлорид — препарат с исключительно антихолинергическим действием, но эффективность его невелика.

### Круглосуточный энурез

Дневной энурез в отсутствие расстройств иннервации мочевого пузыря у детей особой редкости не составляет. К 5 годам 95 % детей способны контролировать мочеиспускание днем, но лишь 92 % свободны от отдельных эпизодов непроизвольного мочеиспускания. К 7 годам контролируют мочеиспускание в дневное время 96 % детей, но 15 % иногда испытывают императивные позывы. К 12 годам контролируют мочеиспускание в дневное время 99 % детей. Самая распространенная причина дневного энуреза у детей — *гиперрефлексия мочевого пузыря (это состояние называют также нестабильностью или спазмом мочевого пузыря)*. Основные причины круглосуточного энуреза у детей перечислены ниже.

#### Причины недержания мочи у детей:

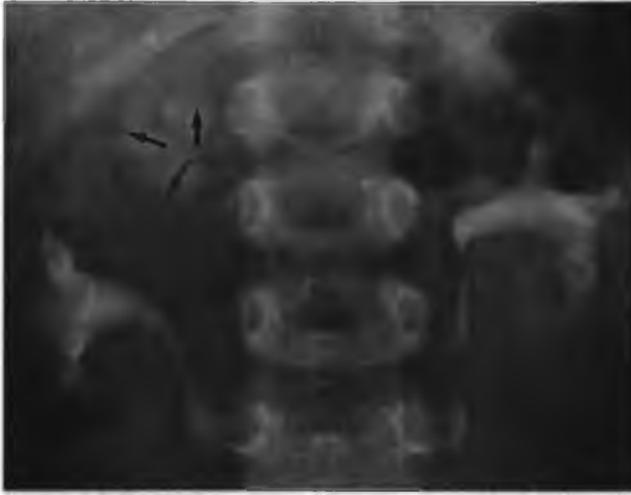
- Гиперрефлексия (нестабильность) мочевого пузыря.
- Редкое мочеиспускание.
- Дискоординация сфинктера и детрузора.
- Нейрогенный мочевой пузырь в отсутствие расстройств иннервации (синдром Хинмана).
- Затекание мочи во влагалище.
- Недержание мочи при смехе.
- Цистит.
- Обструкция шейки мочевого пузыря (клапаны проксимальной части мочеиспускательного канала).
- Эктопия мочеточника или свищ.
- Аномалии сфинктера (эписпадия, экстрофия, пороки развития мочеполювого синуса).
- Нейрогенные расстройства.
- Переполнение мочевого пузыря.
- Травмы.
- Ятрогенные расстройства.

- Поведенческие расстройства.
- Сочетание причин.

При сборе анамнеза важно выяснить тип энуреза: частоту непроизвольного мочеиспускания, его постоянный или перемежающийся характер, объем мочи при каждом эпизоде, связь непроизвольного мочеиспускания с императивными позывами, смехом и т. п., поведение ребенка после непроизвольного мочеиспускания, наличие ночного энуреза, характер струи при мочеиспускании, наличие после него ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря. Важное значение имеют ИМП, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, заболевания нервной системы, указания на удвоение мочевых путей в семейном анамнезе. Энурез часто сочетается с запором или недержанием кала (следует помнить, что недержание кала может быть следствием запора). У девочек энурез иногда возникает после изнасилования. Цель физикального обследования — определить симптомы заболеваний, которые приводят к недержанию мочи, в том числе отставание в росте, артериальную гипертонию, увеличение почек и мочевого пузыря, запор, сращение половых губ, эктопию мочеточника (рис. 674.1–674.3), аномалии позвоночника и крестца (см. рис. 673.3) и неврологические расстройства. Для исключения ИМП исследуют мочу и ее посев. В некоторых случаях необходима оценка потока мочи при мочеиспускании и объема остаточной мочи. При диагностически значимых физикальных находках, наследственной отягощенности пороком развития мочевых путей, ИМП или неэффективности общепринятого лечения показано УЗИ, которое в некоторых случаях дополняют микционной цистоуретрографией. При неврологических расстройствах, а также при неэффективности эмпирического лечения энуреза показано исследование уродинамики.

### Гиперрефлексия (нестабильность) мочевого пузыря у детей

Гиперрефлексия мочевого пузыря характеризуется его малой функциональной емкостью и сильными незаторможенными сокращениями детрузора, жалобами на учащенное мочеиспускание и императивные позывы, при которых ребенок не может удержать мочу. Подобные жалобы предъявляют около 25 % детей с энурезом. Девочки, пытаясь удержать мочеиспускание, часто садятся на корточки («реверанс Винсента»). Многие пациенты,



**Рис. 674.1.** Экскреторная урограмма: удвоение чашечно-лоханочной системы правой почки и правого мочеточника с его эктопией у девочки. Постоянное истечение мочи в отсутствие нарушений мочеиспускания. Левая почка нормальная. Справа хорошо визуализируется чашечно-лоханочная система нижнего полюса почки. Чашечно-лоханочная система верхнего полюса, располагающегося на уровне I и II поясничных позвонков, плохо контрастируется из-за слабой функции верхнего полюса почки, мочеточник которого открывается в преддверие влагалища



**Рис. 674.2.** Эктопия мочеточника у девочки. Его устье располагается в преддверии влагалища позади наружного отверстия мочеиспускательного канала. В устье эктопического мочеточника введен тонкий мочеточниковый катетер с поперечными метками. В отсутствие расстройств мочеиспускания у больной наблюдается постоянное истечение мочи



**Рис. 674.3.** Сращение половых губ, заслоняющее наружное отверстие мочеиспускательного канала и вход во влагалище

наоборот, не ощущают позыва даже перед самым произвольным мочеиспусканием. У девочек нередко в анамнезе имеются указания на ИМП, но после ее излечения энурез продолжается. В подобных случаях неясно, является ли энурез последствием инфекции или, наоборот, предрасполагает к ее рецидивам. У девочек при микционной цистуретрографии часто выявляется расширение (веретенообразная деформация) мочеиспускательного канала (рис. 674.4) — следствие недостаточного расслабления его наружного сфинктера или сужения шейки мочевого пузыря с гипертрофией его стенки. Часто энурез сочетается с запором.

Лечение начинают с рекомендации мочиться каждые 1,5–2 ч и назначают антихолинергические препараты (оксибутинина хлорид, гиосциамин или толтеродин). При наличии запора и ИМП необходимо их лечение. Терапию проводят длительно,



Рис. 674.4. Веретенообразная деформация мочеиспускательного канала. Микционная цистоуретрограмма — расширение мочеиспускательного канала, суживающееся к дистальному концу, и сокращенная шейка мочевого пузыря

периодически прерывая, чтобы оценить необходимость ее продолжения. Вместо медикаментозного лечения можно использовать метод биологической обратной связи — упражнения для мышц тазового дна, ежедневное выполнение которых устраняет или уменьшает гиперрефлексию мочевого пузыря. Иногда благоприятное действие оказывают  $\alpha$ -адреноблокаторы — теразозин или доксазозин. При неэффективности лечения показаны цистоскопия и исследование уродинамики для исключения других расстройств функции мочевого пузыря и сфинктеров.

### Нейрогенный мочевой пузырь без нарушения иннервации (синдром Хинмана)

Синдром Хинмана — тяжелое, но относительно редкое расстройство — неспособность наружного сфинктера мочевого пузыря к расслаблению во время мочеиспускания, несмотря на сохранную иннервацию (*дискоординация детрузора и сфинктера*). Для него характерны увеличение продол-

жительности мочеиспускания, прерывистость струи мочи, дневное и ночное недержание мочи, рецидивирующая ИМП, запор, недержание кала. Обследование выявляет слабую и прерывистую струю мочи, трабекулярность стенки мочевого пузыря, часто пузырно-мочеточниковый рефлюкс, в тяжелых случаях — гидронефроз и почечную недостаточность вплоть до терминальной. В основе патогенеза синдрома Хинмана, по-видимому, неправильный подход к обучению ребенка навыкам контроля мочеиспускания. Однако иногда синдром обнаруживается у грудных детей. Для исключения расстройства спинномозговой иннервации необходимы исследование уродинамики и МРТ позвоночника.

Синдром Хинмана требует комплексного лечения, включающего антихолинергические средства и  $\alpha$ -адреноблокаторы, мочеиспускание через строго определенные промежутки времени, устранение запора, поведенческую терапию, способствующую расслаблению сфинктера во время мочеиспускания. Детям старшего возраста научиться расслаблять наружный сфинктер помогает биологическая обратная связь. Для временного снижения тонуса наружного сфинктера используют инъекции в него ботулотоксина (ботокс). В тяжелых случаях для опорожнения мочевого пузыря необходима регулярная катетеризация, иногда при нарастающем гидронефрозе — цистостомия. Синдром Хинмана требует длительного лечения и тщательного проспективного наблюдения.

### Редкое мочеиспускание

Редкое мочеиспускание — распространенное расстройство, обычно сопровождающее ИМП, особенно у девочек. Частота мочеиспусканий составляет не 4–7 раз, как в норме, а всего 2. Растяжение мочевого пузыря и длительное пребывание мочи в нем способствуют размножению бактерий и predisполагают к рецидивам ИМП. Нередко одновременно наблюдаются запор и эпизоды недержания мочи вследствие переполнения пузыря. Редкое мочеиспускание — скорее поведенческое расстройство. Наряду с антибактериальной терапией ИМП для его устранения необходимо поощрять ребенка мочиться по крайней мере в 2 раза чаще и полностью опорожнять мочевой пузырь, что обычно приводит к восстановлению нормального ритма мочеиспускания.

### Затекание мочи во влагалище

При затекании мочи во влагалище после того, как девочка помочилась и встала, произвольно выделяется 5–10 мл мочи. Одна из наиболее распространенных причин этого расстройства — *сращение больших половых губ* (см. рис. 674.3). Оно обычно встречается у детей раннего возраста. Для его устранения на область сращения накладывают крем с эстрогеном или амбулаторно его рассекают. Иногда затекание мочи во влагалище происходит в отсутствие сращения, так как девочка недостаточно раздвигает ноги при мочеиспускании из-за обильного подкожного жирового слоя или нежелания спустить трусы ниже колен. Для устранения затекания достаточно напоминать девочке, что при мочеиспускании она должна раздвигать ноги как можно шире. (Полезно рекомендовать ей некоторое время садиться при мочеиспускании на унитаз задом наперед.)

### Другие причины недержания мочи у девочек

*Эктопия мочеточника*, которая обычно сочетается с удвоением чашечно-лоханочной системы и мочеточника, может быть причиной постоянного круглосуточного подтекания мочи, несмотря на регулярное мочеиспускание. Если эктопический мочеточник дренирует небольшой сегмент почки и объем мочи невелик, это иногда принимают за водянистый влагалищный секрет.

Недержание мочи или водянистое отделяемое из влагалища требует тщательного обследования. Обнаружить устье эктопического мочеточника обычно трудно. УЗИ и экскреторная урография выявляют признаки удвоения чашечно-лоханочной системы и мочеточника (см. рис. 674.1), но достаточного контрастирования эктопического мочеточника при экскреторной урографии не достигается или оно запаздывает из-за нарушения функции соответствующего сегмента почки. Исключить удвоение, не визуализирующееся при экскреторной урографии, помогает КТ. Обнаружить устье эктопического мочеточника во влагалище или его преддверии (см. рис. 674.2) часто помогает осмотр под общей анестезией. Хирургическое лечение заключается в резекции верхнего полюса удвоенной почки с иссечением его мочеточника до уровня таза или в анастомозировании эктопиче-

ского мочеточника с нормальным, отводящим мочу от нижнего полюса почки.

*Недержание мочи при смехе* обычно наблюдается у девочек 7–15 лет. Мочевой пузырь рефлекторно опорожняется внезапно и полностью. Патогенез расстройства состоит во внезапном расслаблении сфинктера во время эпизода смеха. Антихолинергические препараты и регулярное мочеиспускание в большинстве случаев его не устраняют. Наиболее эффективен в подобных случаях метилфенидат.

Полное недержание мочи наблюдается при *эписпадии*. У девочек она встречается с частотой 1:480 000 и характеризуется расхождением лобкового симфиза, расщеплением клитора и зиянием мочеиспускательного канала. Для устранения недержания необходима пластика шейки мочевого пузыря.

Укорочение и несостоятельность мочеиспускательного канала сопутствуют у девочек некоторым порокам развития мочеполового синуса. Чтобы выявить их, нужна определенная настороженность врача и особая тщательность при физикальном обследовании по поводу недержания мочи. Для устранения последнего в подобных случаях требуется пластика мочеиспускательного канала и влагалища.

### Расстройство мочеиспускания без недержания мочи

Иногда резкое учащение мочеиспускания (каждые 10–15 мин на протяжении дня) наступает внезапно, в отсутствие дизурии, ИМП, дневного или ночного энуреза. Обычно это случается у детей 4–6 лет, в подавляющем большинстве случаев у мальчиков, уже овладевших навыками опрятности. Подобное расстройство называют *синдром дневного учащения мочеиспускания у детей, или поллакиурия*. Оно имеет чисто функциональный характер и возникает при эмоциональном перенапряжении (конфликт в семье, смена домашнего воспитания посещением детского сада) или энтеробиозе. Необходимо исключить ИМП и неполное опорожнение мочевого пузыря. Учащение мочеиспускания спонтанно исчезает через 2–3 мес. Антихолинергические препараты благоприятного действия, как правило, не оказывают.

*Синдром дизурии с микро- или макрогематурией* в отсутствие ИМП наблюдается у детей, уже овладевших навыком контроля мочеиспускания.

Часто он связан с гиперкальциурией. Показано определение суточной экскреции кальция и креатинина. Суточная экскреция кальция более 4 мг/кг свидетельствует о гиперкальциурии и требует назначения тиазидного диуретика, так как угрожает мочекаменной болезнью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Austin P. F., Homsy Y. L., Masel J. L. et al. Alpha-adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol* 1999; 162: 1064–71.
- Austin P. F., Ritchey M. L. Dysfunctional voiding. *Pediatr Rev* 2000; 21: 336–41.
- Evans J. H. C. Evidence-based management of nocturnal enuresis. *BMJ* 2001; 323: 1167–9.
- Glazener C. M., Evans J. H. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002911.
- Glazener C. M., Evans J. H. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD002117.
- Hjalmas K., Hellstromj A.-L., Mogren K. et al. The overactive bladder in children: A potential future indication for tolterodine. *BJU Int* 2001; 87: 569–74.
- Hemdon C. D. A., Decambre M., McKenna P. H. Interactive computer games for treatment of pelvic floor dysfunction. *J Urol* 2001; 166: 1893–8.
- Kodman-Jones C., Hawkins L., Schulman S. L. Behavioral characteristics of children with daytime wetting. *J Urol* 2001; 166: 2392–5.
- Leebeek-Groenewegen A., Blom J., Sukhai R. et al. Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 2001; 166: 2456–8.
- Palmer L. S., Franco I., Rotario P. et al. Biofeedback therapy expedites the resolution of reflux in older children. *J Urol* 2002; 168: 1699–1703.
- Schulman S. L., Colish V., von Zuben F. C. et al. Effectiveness of treatments for nocturnal enuresis in a heterogeneous population. *Clin Pediatr* 2000; 39: 359–64.
- Schulman S. L., Stokes A., Salzman P. M. The efficacy and safety of oral desmopressin in children with primary nocturnal enuresis. *J Urol* 2001; 166: 2427–31.
- Schulman S. L., Von Zuben F. C., Plachter N. et al. Biofeedback methodology: Does it matter how we teach children how to relax the pelvic floor during voiding? *J Urol* 2001; 166: 2423–6.
- Schum T. R., Kolb T. M., McAuliffe T. L. et al. Sequential acquisition of toilet-training skills: A descriptive study of gender and age differences in normal children. *Pediatrics* 2002; 109(3): E48.
- Smith C. P., Somogyi G. T., Chancellor M. B. Botulinum toxin: Poisoning the spastic bladder and urethra. *Rev Urol* 2002; 4: 61–8.

## Глава 675

### Аномалии полового члена и мочеиспускательного канала

**Гипоспадия** — порок развития, при котором наружное отверстие мочеиспускательного канала открывается на вентральной поверхности полового члена, встречается с частотой 1:250 новорожденных мальчиков. Недоразвитая крайняя плоть располагается в виде «дорсального катюшона» по бокам и на дорсальной поверхности тела полового члена и отсутствует с вентральной стороны. В некоторых случаях, особенно при проксимальной гипоспадии, имеется неэластичный тяж фасции (хорда), препятствующий выпрямлению полового члена при эрекции. Частота гипоспадии возрастает, возможно, вследствие внутриутробного воздействия эстрогенов и андрогенов, нарушающих становление эндокринной функции (полихлорбифенилов, растительных эстрогенов и т. п.).

**Клинические проявления.** Гипоспадию классифицируют соответственно расположению наружного отверстия мочеиспускательного канала с учетом наличия искривления полового члена (рис. 675.1). Описаны следующие формы гипоспадии: головчатая, при которой наружное отверстие мочеиспускательного канала открывается на головке полового члена, коронарная, субкоронарная, среднестволовая, мошоночно-стволовая, мошоночная и промежуточная. Примерно 60 % составляют дистальные формы гипоспадии, 25 % — субкоронарная и среднестволовая и 15 % — проксимальные формы. При тяжелых формах мошонка раздвоена. Иногда она распространяется на дорсальную поверхность полового члена («поглощает» половой член) (рис. 675.2). Существует также *мегамеатальный* вариант гипоспадии, при котором крайняя плоть развита нормально, но имеется дистальная или субкоронарная гипоспадия с наружным отверстием мочеиспускательного канала в виде рыбьего рта (рис. 675.3). Этот вариант диагностируется только после обрезания.

Обычно гипоспадия — изолированный порок развития. Однако при множественных пороках



**Рис. 675.1.** Околовенечная гипоспадия. Наружное отверстие мочеиспускательного канала, расположенное субкоронарно, и недоразвитая крайняя плоть в виде «дорсального капюшона». Искривления полового члена нет



**Рис. 675.3.** Мегамеатальный вариант гипоспадии у подвергшегося обрезанию мальчика — наружное отверстие мочеиспускательного канала в виде рыбьего рта



**Рис. 675.2.** Тяжелая мошоночно-стволовая гипоспадия. Заметно вентральное искривление полового члена. Недоразвита вентральная часть крайней плоти («дорсальный капюшон»). Наружное отверстие мочеиспускательного канала расположено по срединной линии раздвоенной мошонки. Яички пальпируются. Кариотип мужской

развития она наблюдается чаще, чем среди новорожденных мальчиков в целом. В 10 % случаев гипоспадии сопутствует крипторхизм. Относительно часто она сочетается с паховой грыжей. Проксимальную гипоспадию в сочетании с крипторхизмом приходится дифференцировать с врожденными расстройствами, которые сопровождаются промежуточным между мужским и женским типом наружных половых органов, в частности с вирилизирующей формой врожденной гиперплазии коры надпочечников у девочек и смешанной дисгенезией гонад. При среднестволовой или проксимальной гипоспадии с крипторхизмом необходимо определение кариотипа (гл. 577). В 5–10 % случаев мошоночно-стволовой гипоспадии наблюдается расширение простатической маточки — рудимента мюллера протока, в связи с чем при этой форме гипоспадии показана микционная цистоуретрография. Частота других сопутствующих пороков развития мочевых путей и половых органов при гипоспадии невелика, поэтому визуализирующие исследования мочевых путей показаны только в тяжелых случаях, при промежностной гипоспадии.

Осложнения гипоспадии включают: 1) неудобства при мочеиспускании — отклонение струи в вентральную сторону или стекание по половому члену; 2) нарушение половой функции вследствие искривления полового члена; 3) при проксимальных формах гипоспадии — бесплодие и 4) очень редко — стеноз наружного отверстия мочеиспускательного канала. Цель хирургического лечения гипоспадии — коррекция косметического дефекта и устранение функциональных нарушений. При среднестоловых и проксимальных формах оно требуется всегда, при дистальных формах — только при функциональных нарушениях.

**Лечение.** Родителям рекомендуют не делать мальчику с гипоспадией обрезание, так как ткань крайней плоти может понадобиться для коррекции дефекта. Последнюю здоровым в остальном мальчикам предпочтительно проводить в возрасте 6–12 мес., так как 1) риск, связанный с общей анестезией в этом возрасте, не больше, чем в 2–3 года; 2) в последующие 2–3 года половой член растет медленно; 3) ребенок не будет помнить о перенесенной операции; 4) потребность в обезболивании у детей этого возраста меньше, чем у более старших. В большинстве случаев коррекцию удается провести однократной амбулаторной операцией. При дистальной гипоплазии восстанавливают трубчатую форму плоской части мочеиспускательного канала. При столовых и проксимальных формах для восстановления мочеиспускательного канала используют васкуляризованный лоскут крайней плоти. Оставшейся крайней плотью закрывают вентральную поверхность полового члена. Послеоперационные осложнения при дистальной гипоплазии составляют менее 5 %, при среднестоловой — 5–10 %, при проксимальной — 15 %. В их числе наружный свищ мочеиспускательного канала, гематома, раневая инфекция, стеноз наружного отверстия мочеиспускательного канала, дивертикул мочеиспускательного канала, расхождение операционной раны. Технически коррекция гипоспадии довольно сложна и доступна только прошедшему специальное обучение и имеющему большой опыт выполнения этой операции хирургу.

**Искривление полового члена без гипоспадии.** Врожденное вентральное искривление полового члена и недоразвитие крайней плоти в виде «дорсального капюшона» встречается и в отсутствие гипоспадии. В большинстве подобных случаев мочеиспускательный канал сформирован нормально, но

кожи на вентральной поверхности полового члена недостаточно или имеется неэластичный тяж фасции (хорда), препятствующий его выпрямлению при эрекции. В некоторых случаях мочеиспускательный канал укорочен и гипопластичен, в связи с чем требуется уретропластика. У новорожденных единственным признаком этой аномалии бывает недоразвитие крайней плоти в виде «дорсального капюшона». Уретропластика рекомендуется в возрасте 6 мес. под общей анестезией.

**Фимоз и парафимоз.** *Фимоз* — невозможность сдвинуть крайнюю плоть и обнажить головку полового члена. У новорожденных фимоз — физиологическое явление. Позднее между крайней плотью и головкой полового члена образуется щель (полость крайней плоти) и отверстие крайней плоти становится шире. У 90 % мальчиков, не подвергавшихся обрезанию, это происходит к 3 годам. Скопление эпителиального детрита под крайней плотью у мальчиков раннего возраста не свидетельствует о заболевании и лечения не требует. У мальчиков постарше иногда сохраняется физиологический фимоз, но встречается и патологический — следствие воспаления и рубцевания крайней плоти в области отверстия или после обрезания (см. ниже раздел о «поглощении» полового члена). Рубец, стягивающий наружное отверстие крайней плоти и препятствующий обнажению головки полового члена, может образоваться даже после 1–2 эпизодов ее грубого сдвигания назад. В  $2/3$  случаев патологического фимоза или задержки обратного развития физиологического наложения на крайнюю плоть кортикостероидного крема 3 раза в день на протяжении 1 мес. приводит к расслаблению кольца крайней плоти. При фимозе или растяжении полости крайней плоти мочой во время мочеиспускания у мальчиков старше 10 лет рекомендуется обрезание.

*Парафимоз* — ущемление головки полового члена сдвинутым за коронарную борозду суженным кольцом крайней плоти (рис. 675.4). Венозный застой сдвинутой крайней плоти и отек вызывают резкую боль и препятствуют возвращению плоти на головку полового члена. Для вправления головки полового члена ее и крайнюю плоть смазывают кремом и сжимают головку, одновременно потягивают крайнюю плоть, пытаясь вернуть кольцо крайней плоти за коронарную борозду. Иногда при безуспешной попытке вправления приходится экстренно проводить обрезание.



**Рис. 675.4.** Парафимоз: кольцо крайней плоти сдвинуто с головки полового члена. Выраженный отек вследствие венозного застоя

**Обрезание.** Следует ли проводить обрезание новорожденным мальчикам, вопрос спорный. В США обрезание мальчикам обычно выполняют в связи с принадлежностью родителей к определенным религиозным конфессиям. Медицинские аргументы в пользу обрезания — снижение риска ИМП и инфекций, передающихся половым путем, профилактика рака полового члена, фимоза и баланопостита.

Обрезание в период новорожденности снижает заболеваемость мальчиков ИМП в 10–15 раз, так как ее возбудителями часто бывают бактерии, заселяющие полость крайней плоти. Риск ИМП особенно велик в первые 6 мес. жизни, но остается существенным до 5 лет. Многие эксперты рекомендуют обрезание грудным детям, предрасположенным к ИМП, например страдающим гидронефрозом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Насколько обрезание снижает риск заражения инфекциями, передающимися половым путем, в частности ВИЧ-инфекцией, не установлено, так как этот вопрос изучался в основном в странах с высокой заболеваемостью ВИЧ-инфекцией. К тому же общепринятая практика половой жизни зависит от конфессиональной принадлежности, т. е. может отличаться у подвергшихся и не подвергшихся обрезанию. Сообщения о случаях рака полового члена у мужчин, подвергшихся после рождения обрезанию, немногочисленны. Однако этот вид рака редко встречается и в скандинавских странах, где

обрезание почти не практикуется, но уровень личной гигиены высок.

Осложнения обрезания у новорожденных включают кровотечение, раневую инфекцию, стеноз наружного отверстия мочеиспускательного канала, вторичный фимоз, неполное обрезание, образование плотных кожных сращений (кожных мостиков, рис. 675.5). В 0,2–3 % случаев осложнения обрезания требуют хирургического лечения. К вторичному фимозу (см. ниже в разделе о «поглощении» полового члена) предрасполагают гидроцеле и грыжу. Тяжелые осложнения обрезания: сепсис, ампутация дистальной части головки полового члена, чрезмерное иссечение крайней плоти, свищ мочеиспускательного канала. Противопоказаниями к обрезанию у новорожденных являются гипоспадия, врожденное искривление полового члена без гипоспадии, малый размер полового члена, недоразвитие крайней плоти в виде «дорсального капюшона» (относительное противопоказание).

Обрезание новорожденным выполняют под местной анестезией путем блокады дорсального нерва полового члена или наложения крема со сме-



**Рис. 675.5.** Кожные мостики между головкой и стволом полового члена, образовавшиеся после обрезания в периоде новорожденности, вызывают болезненное искривление полового члена и предрасполагают к инфекции под ними. Сращения подлежат иссечению

сью местных анестетиков EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics).

**Перекрыт половой член.** Это следствие нарушения поворота ствола полового члена вокруг продольной оси в процессе эмбрионального развития. Обычно половой член при этом повернут против часовой стрелки, т. е. влево, но развит нормально, поэтому аномалия остается незамеченной до исчезновения физиологического фимоза, если мальчику не проведено обрезание. Иногда перекрыт половой член сопутствует гипоспадии. Если перекрыт не превышает  $60^\circ$  от срединной линии, он представляет собой только косметический дефект и коррекции не требует.

**«Исчезнувший» половой член.** Термин «исчезнувший» относится к тем случаям, когда половой член выглядит резко уменьшенным или не определяется при осмотре, но в действительности имеет нормальный размер. *Крыловидную складку полового члена* образует кожа мошонки, переходящая на его вентральную поверхность. Складка представляет собой аномалию соединения полового члена с мошонкой. Она влечет за собой лишь небольшой косметический дефект, но после обрезания полового члена, сократившись, может скрыться в мошонке, что приводит, кроме того, к вторичному фимозу. Изредка крыловидная складка сочетается с гипоплазией дистальной части мочеиспускательного канала, требующей реконструктивной операции. *Скрытый половой член* — аномалия, при которой нормально развитый половой член располагается в подкожной клетчатке лобка (рис. 675.6), бывает врожденной или возникает после обрезания. «Поглощение» полового члена — приобретенный вариант скрытого полового члена, возникающий после обрезания (рис. 675.7). «Поглощению» полового

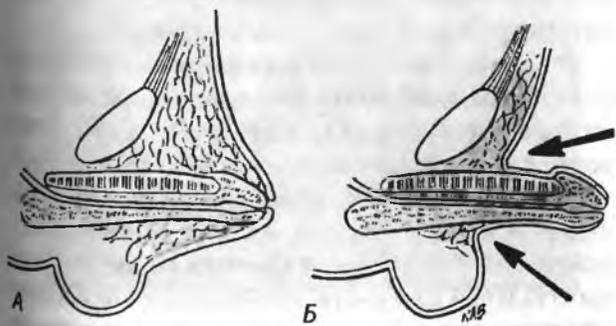


Рис. 675.6. Скрытый половой член (А), который обнаруживается после сдвигания кожи по бокам его ствола (Б)



Рис. 675.7. Приобретенный вариант скрытого полового члена — «поглощенный» половой член нормального размера. Предрасполагающим к этому осложнению фактором стало гидроцеле

члена после обрезания у новорожденных способствует отек мошонки вследствие массивного гидроцеле или паховой грыжи либо наличие крыловидной кожной складки. «Поглощение» полового члена может быть причиной неполного опорожнения мочевого пузыря и предрасполагает к ИМП.

**Микропенис.** Микропенис — малый размер правильно сформированного полового члена (меньше среднего по крайней мере на  $2,5\text{ SD}$ ) (рис. 675.8). Отношение длины ствола полового члена к его окружности остается, как правило, нормальным. Длину полового члена измеряют от основания под симфизом до вершины головки, осторожно натянув его. Средняя длина полового члена у новорожденных  $3,5 \pm 0,7$  см, диаметр  $1,1 \pm 0,2$  см. Нормальной считается длина не менее 1,9 см. Микропенис связана с гормональным нарушением после 14-й недели беременности. Наиболее распространенные причины: 1) гипогонадотропный гипогонадизм, 2) гипергонадотропный гипогонадизм (первичная недостаточность яичек) и 3) идиопатическая микропенис. Самая распространенная причина — неадекватное обра-



**Рис. 675.8.** Микропенис у грудного ребенка. Мошонка тоже уменьшена. Яички в нее не опустились

зование гонадолиберина вследствие гипоталамической недостаточности, которая наблюдается при синдроме Каллманна, Прадера–Вилли, Лоренса–Муна–Бидля. Первичная недостаточность яичек имеет место при дисгенезии гонад или синдроме рудиментарных яичек, а также при синдроме Робинсу. Во всех случаях микропениса обязательна консультация детского эндокринолога и детского уролога. Обследование включает определение кариотипа, оценку функции гипофиза и яичек, МРТ головного мозга для исключения анатомических дефектов гипоталамуса, гипофиза и срединных структур в целом. До сих пор неясно, необходимо ли лечение андрогенами в препубертатном возрасте, так как стимуляция роста полового члена в этот период ограничивает возможность его роста в период полового созревания. Немногочисленные наблюдения свидетельствуют о сохранности половой функции при микропенисе, хотя и далеко не во всех случаях, следовательно, необходимость в перемене пола возникает редко.

**Другие аномалии полового члена.** Агенезия полового члена встречается с частотой приблизительно 1 случай на 10 млн мальчиков. Кариотип при ней почти всегда 46,XY. Обычно мошонка сформирована правильно, яички в нее опущены, но половой член отсутствует. Агенезия полового члена нередко сочетается с аномалией почек, чашечно-лоханочной системы и мочеточников. В большинстве случаев показана смена пола еще в

период новорожденности. Удвоение полового члена (*дифаллия*) имеет множество вариантов — от маленького добавочного полового члена до двух полностью сформированных. *Боковое искривление полового члена* связано с избыточным ростом или гипоплазией одного из пещеристых тел и обычно бывает врожденным. Проводить его коррекцию рекомендуется в возрасте 6–12 мес.

**Стеноз наружного отверстия мочеиспускательного канала.** Стеноз наружного отверстия мочеиспускательного канала почти всегда бывает приобретенным. В частности, иногда он возникает после обрезания, очевидно вследствие выраженного воспаления обнаженной головки полового члена. При точечном размере отверстия отмечается натуживание при мочеиспускании. Моча вытекает тонкой струей, но под большим давлением. В 3–8-летнем возрасте стеноз сопровождается учащением мочеиспускания, дизурией и гематурией или сочетанием этих симптомов в отсутствие ИМП. Иногда отмечается отклонение струи мочи в дорсальном направлении. В отсутствие ксеротического облитерирующего баланита задержка мочи и гидронефроз возникают редко. Показана меатопластика (хирургическое рассечение отверстия), которую проводят амбулаторно под местной анестезией кремом EMLA с премедикацией седативными препаратами или без нее. В цистоскопии, как правило, необходимости не возникает.

**Другие аномалии мочеиспускательного канала у мальчиков.** Парамеатальная киста — не вызывающая жалоб мелкая односторонняя киста у наружного отверстия мочеиспускательного канала — подлежит иссечению под местной анестезией.

*Врожденный свищ мочеиспускательного канала* — редкий порок развития, обычно изолированный. Он локализуется в пещеристой части мочеиспускательного канала и подлежит иссечению.

*Мегалоуретра* — расширение мочеиспускательного канала, обычно сопровождается пороком развития пещеристых тел. Чаще всего оно является компонентом синдрома «живот в виде чернослива».

*Удвоение мочеиспускательного канала* — редкий порок развития, при котором оба мочеиспускательных канала расположены в одной и той же сагиттальной плоскости, причем более полноценно сформированный — вентрально. В части случаев имеется тяжелая обструктивная уропатия, требующая сложных реконструктивных операций.

*Гипоплазия мочеиспускательного канала* — редкий порок развития, при котором просвет мочеиспускательного канала сохранен, но очень мал. Для его увеличения необходимы бужирование или обширная реконструктивная операция. Иногда для дренирования мочевых путей приходится прибегать к временной цистостомии.

*Атрезия мочеиспускательного канала* (полное его отсутствие) — порок развития почти всегда летальный, хотя мочевой проток (урахус) во внутриутробный период остается открытым.

**Выпадение слизистой оболочки мочеиспускательного канала у девочек.** Выпадение слизистой оболочки мочеиспускательного канала встречается преимущественно у афроамериканских девочек 1–9 лет. Проявляется оно в первую очередь кровавыми пятнами на белье и подгузниках, иногда дизурией и неприятными ощущениями в области промежности (рис. 675.9). Неопытный врач в подобном случае может заподозрить изнасилование. Лечение заключается в наложении эстрогенного крема 2–3 раза в день на протяжении 3–4 нед. и сидячих ваннах или в хирургическом иссечении выпавшего участка слизистой оболочки с последующим ее сшиванием.

**Другие аномалии мочеиспускательного канала у девочек.** Парауретральные кисты образуются вследствие задержки секрета в малых железах пред-



Рис. 675.10. Парауретральная киста у новорожденной девочки



Рис. 675.11. Выпадение эктопического уртероцеле у девочки грудного возраста. Уртероцеле связано с добавочным мочеточником верхнего нефункционирующего полюса почки



Рис. 675.9. Выпадение слизистой оболочки мочеиспускательного канала у 4-летней афроамериканки, проявившееся кровавыми пятнами на белье

дверия из-за обструкции их протоков (рис. 675.10). Кисты проявляются при рождении и обычно претерпевают к 4–8-й неделе обратное развитие, хотя иногда их приходится иссекать.

*Выпадение эктопического уретероцеле* выглядит как кистозное выбухание из наружного отверстия мочеиспускательного канала и наблюдается в 10 % случаев эктопического уретероцеле в дистальной части мочеиспускательного канала у девочек (рис. 675.11). УЗИ почек и мочеточников подтверждает диагноз. В зависимости от анатомических особенностей показаны иссечение уретероцеле и реимплантация мочеточника или более сложная реконструктивная операция на верхних мочевых путях.

## ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Pediatrics. Task Force on Circumcision. Circumcision policy statement. *Pediatrics* 1999; 103: 686–93.
- Baskin L.* Hypospadias: A critical analysis of cosmetic outcomes using photography. *BJU Int* 2001; 87: 534–9.
- Cheng E. Y., Vemulapalli S. N., Kropp B. P.* et al. Snodgrass hypospadias repair with vascularized dartos flap: The perfect repair for virgin hypospadias? *J Urol* 2002; 168: 1723–6.
- Kaefer M., Diamond D., Hendren W. H.* et al. Incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: Stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J Urol* 1999; 162: 1003–7.
- McAleer I. M., Kaplan G. W.* Is routine karyotyping necessary in the evaluation of hypospadias and cryptorchidism? *J Urol* 2001; 165: 2029–31.
- Palmer L. S., Palmer J. S., Franco I.* et al. The «Long Snodgrass»: Applying the tubularized incised plate urethroplasty to penoscrotal hypospadias in 1-stage or 2-stage repairs. *J Urol* 2002; 168: 1748–50.
- Schoen E. J., Colby C. J., Ray G. T.* Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* 2000; 105: 789–93.
- Schoen E. J., Oehrli M., Colby C. J.* et al. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. *Pediatrics* 2000; 105(3): e36.
- Schoen E. J., Wiswell T. E., Moses S.* New policy on circumcision — cause for concern. *Pediatrics* 2000; 105: 620–3.
- Snodgrass W., Patterson K., Plaire J. C.* et al. Histology of urethral plate: Implications for hypospadias repair. *J Urol* 2000; 164: 988–90.
- Wiswell T. E.* The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. *Pediatrics* 2000; 106: 860–1.

## Глава 676

### Заболевания и анатомические аномалии содержимого мошонки

#### Крипторхизм

Отсутствие яичек в мошонке свидетельствуют о крипторхизме, ложном крипторхизме или агенезии яичек.

**Эпидемиология.** Крипторхизм (неопущение яичек в мошонку) — самое распространенное нарушение половой дифференцировки у мальчиков. При рождении яички не опущены в мошонку у 4,5 % мальчиков. У доношенных крипторхизм наблюдается только в 3,4 % случаев, у недоношенных — в 30 %, так как опускание яичек происходит в конце внутриутробного развития. В большинстве случаев крипторхизм спонтанно ликвидируется в первые 3 мес. жизни. К 6 мес. его частота уменьшается до 0,8 %. Однако если к 6 мес. яички не опустились, крипторхизм оказывается стойким. В 10 % случаев крипторхизм бывает двусторонним. Встречается вторичный крипторхизм как осложнение грыжесечения по поводу паховой грыжи в 1–2 % случаев, в основном у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

**Патогенез.** Процесс опускания яичек зависит от взаимодействия гормонов (тестостерона, дигидротестостерона, фактора регрессии мюллеровых протоков), механических факторов (тяги направляющей связки яичка и внутрибрюшного давления) и импульсов, поступающих по бедренно-половому нерву. Яички формируются на 7–8-й неделе внутриутробного развития. На 10–11-й неделе клетки Лейдига начинают вырабатывать тестостерон, стимулирующий формирование из вольфова (мезонефрического) протока придатка яичка, семявыносящего протока, семенных пузырьков и семявыбрасывающего протока. Процесс опускания яичка, прикрепленного к внутреннему паховому кольцу направляющей связкой, начинается в 32–36 нед. внутриутробного развития. Направляющая связка опускается в паховый канал и стягивает яичко в мошонку.

**Клинические проявления.** При крипторхизме неопущенные яички обычно располагаются в паховых каналах, при эктопии — в поверхностном выпячивании брюшины в паховой области или промежности. Приблизительно в 10 % случаев крипторхизма яички пальпировать не удается. В 50 % этих случаев они обнаруживаются в брюшной полости или паховой области, в остальных — атрофируются вследствие внутриутробного перекрута. В отсутствие пальпируемых яичек у новорожденного следует иметь в виду возможность вирилизующей гиперплазии коры надпочечников у девочки.

Последствия крипторхизма включают бесплодие, злокачественные новообразования яичек, сопутствующую грыжу, перекрут располагающегося в брюшной полости яичка и ощущение неполноценности, связанное с отсутствием яичек в мошонке.

При рождении неопущенные яички гистологически нормальны, но уже к 6–12 мес. в них появляются патологические изменения: задержка созревания сперматогенного эпителия, уменьшение количества его клеток, гиалинизация семенных канальцев, уменьшение количества клеток Лейдига. Если яичко остается неопущенным, эти изменения прогрессируют. При одностороннем крипторхизме аналогичные, хотя и менее выраженные изменения обнаруживаются к 4–7 годам в противоположном, располагающемся в мошонке яичке. При хирургической коррекции крипторхизма у 50–65 % больных фертильность сохраняется. При одностороннем крипторхизме остаются фертильными 85 % больных.

Риск злокачественных новообразований яичек при крипторхизме в 4–10 раз выше, чем среди населения в целом. Он приблизительно равен 1/80 при одностороннем крипторхизме и 1/40–1/50 при двустороннем. В основном злокачественные новообразования развиваются в возрасте 15–45 лет. В отсутствие хирургической коррекции крипторхизма преобладает семинома, в то время как у перенесших орхипексию она составляет 30 % злокачественных новообразований яичка. Однако в целом риск последних орхипексия не снижает.

*Косая паховая грыжа* обычно сопутствует крипторхизму, но остается бессимптомной. Неопущенное яичко предрасположено из-за своей необычайной подвижности к *перекруту и инфаркту*.

Довольно часто встречается *«приобретенный» крипторхизм (поднятие яичка, располагавшегося*

*при рождении в мошонке, в паховый канал в более позднем возрасте, обычно в 4–10 лет)*. В подобных случаях при физикальном обследовании яичко удается низвести в мошонку, но лишь при явном натяжении семенного канатика. Это связано с неполной редукцией влагалищного отростка брюшины, из-за которой рост семенного канатика не поспевает за ростом ребенка и яичко постепенно оказывается вне мошонки.

*Ложный крипторхизм* связан с повышенным тонусом мышцы, поднимающей яичко (*m. cremaster*). У детей старше 1 года кремастерный рефлекс часто бывает повышенным, что затрудняет низведение яичка в мошонку у встревоженных исследованием или боящихся прикосновений детей. При ложном крипторхизме яичко обычно удается легко низвести в мошонку, придав ребенку при исследовании расслабляющую позу «лягушки». Однако в подобных случаях необходим осмотр каждые 6–12 мес., чтобы не пропустить «приобретенный» крипторхизм. Риск бесплодия и злокачественных новообразований яичка ложный крипторхизм не увеличивает.

**Лечение.** Хирургическую коррекцию крипторхизма проводят в возрасте 9–15 мес., в большинстве случаев путем *орхипексии*. Эта операция заключается в мобилизации яичка и семенного канатика через разрез в паховой области и устранении косой паховой грыжи. Она успешна в 98 % случаев и обычно проводится амбулаторно.

Если *пальпировать яички не удается*, определяют их локализацию при лапароскопии, так как УЗИ в подобных случаях их не выявляет. В 50 % случаев яички удается обнаружить в брюшной полости или паховом канале, в остальных они представлены только *атрофированным остатком* в мошонке или паховом канале (так называемым *исчезнувшим яичком*). Атрофия наступает, по-видимому, вследствие внутриутробного перекрута. В большинстве случаев яичко располагается в брюшной полости непосредственно у внутреннего пахового кольца и орхипексия оказывается несложной. При высоком расположении яичка иногда приходится низводить его в два этапа. В отдельных, анатомически сложных случаях может потребоваться орхиэктомия, показанная при явной атрофии яичка. Если отсутствие яичка в мошонке вызывает у мальчика позднего препубертатного возраста или подростка тягостное ощущение неполноценности, имплантируют протез яичка.

Гормональную терапию используют редко. Исходя из положения о том, что опускание яичек регулируют андрогены, для его стимуляции применяют хорионический гонадотропин, стимулирующий выработку тестостерона клетками Лейдига, или гонадолиберин. Этот метод практикуется в странах Европы, но рандомизированные контролируемые испытания не подтвердили высокой эффективности обоих гормонов. По данным некоторых предварительных исследований, бусерелин, синтетический аналог гонадолиберина, увеличивает количество сперматогенных клеток и устраняет гистологические изменения яичек.

### Отек мошонки

Отек мошонки бывает острым или хроническим, болезненным или безболезненным. Остро возникший болезненный отек мошонки требует исключения острых хирургических заболеваний — перекрута яичка и ущемленной паховой грыжи. Дифференциальная диагностика заболеваний, проявляющихся отеком мошонки, представлена в табл. 676.1 и 676.2.

Таблица 676.1

#### Дифференциальная диагностика объемных образований мошонки у детей и подростков

Болезненные	Безболезненные
Перекрут яичка	Гидроцеле
Перекрут придатка яичка	Паховая грыжа*
Эпидидимит	Варикоцеле*
Травма: разрыв яичка, гематоцеле	Сперматоцеле*
Ущемленная паховая грыжа	Новообразование яичка*
Орхит при эпидемическом паротите	Геморрагический васкулит*
	Идиопатический отек мошонки

\* Иногда сопровождается болевыми ощущениями.

Таблица 676.2

#### Отек мошонки у новорожденных

Гидроцеле	Гематома мошонки
Паховая грыжа (вправимая)	Новообразование яичка
Паховая грыжа (невправимая)*	Меконияльный перитонит
Перекрут яичка*	Эпидидимит*

\* Иногда сопровождается болевыми ощущениями.

**Клинические проявления.** Для определения причины отека важно тщательно выяснить:

- 1) как возникла боль — при перекруте яичка она начинается внезапно после физического напряжения или легкой травмы мошонки;
- 2) сколько времени она продолжается;
- 3) куда иррадирует: при паховой грыже или эпидидимите — в паховую область, при прохождении камня по мочеточнику — в бок;
- 4) были ли ранее подобные болевые приступы, характерные для перемежающегося перекрута яичка и паховой грыжи;
- 5) сопровождается ли боль тошнотой и рвотой, что также характерно для указанных заболеваний;
- 6) имеются ли дизурия, учащение мочеиспускания, императивные позывы, указывающие на ИМП как причину эпидидимита, к которому заболевания нижних отделов мочевых путей предрасполагают.

Боль в мошонке затрудняет физикальное обследование. Некоторые эксперты рекомендуют для его облегчения блокаду семенного канатика или вводить анальгетик внутривенно, но обычно удается обойтись без обезболивания. Гиперемия мошонки характерна для перекрута яичка, перекрута его придатка, эпидидимита, ущемленной грыжи. При нормальном кремастерном рефлексе перекрут яичка маловероятен, но его отсутствие этой патологии не исключает.

**Лабораторные исследования и диагностика.** Необходимы анализ и посев мочи. Изменения мочевого осадка свидетельствуют об эпидидимите. Исследования крови неинформативны, за исключением случаев новообразования яичек. Диагностически важную информацию дают *визуализирующие исследования*, в том числе доплеровское и радионуклидное исследование кровотока яичек для определения того, адекватен он, снижен или увеличен. УЗИ информативно при гидроцеле, невозможности пальпировать яичко или изменении его формы, размера, поверхности. Точность УЗИ не достигает 100 % и судить по его данным, требуется ли при боли в яичке консультация уролога, невозможно.

*Цветное доплеровское исследование* позволяет оценить кровоток в яичках и детали их морфологии. Его точность в опытных руках достигает 95%. Ложноотрицательный результат (нормальная картина кровотока) возможен при кратковременном перекруте менее чем на 360°, когда перфузия яичка

не страдает. Кроме того, в препубертатном возрасте в 30 % здоровых яичек визуализировать кровотока удается не всегда.

Для исследования кровотока яичек используют также *радионуклидную сцинтиграфию* с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом после внутривенного введения препарата. При перекруте яичко обычно выглядит как «холодное пятно» из-за отсутствия в нем кровотока. Воспалительные процессы, наоборот, сопровождаются усилением кровотока. Точность оценки кровотока приближается к 95 %. Ложноотрицательный результат возможен при перекруте менее чем на  $360^\circ$ . Экстренное радионуклидное исследование доступно в рабочее время. В ночное время его проведение и интерпретация могут потребовать 2–3 ч.

### Перекрут яичка (семенного канатика)

Спасение яичка при перекруте возможно только при своевременной диагностике и лечении. У мальчиков 12 лет и старше перекрут — главная причина боли в яичке, но до 10 лет он бывает редко. Перекрут наступает вследствие недостаточной фиксации яичка в мошонке из-за избытка влагалищной оболочки яичка, делающего его чрезмерно подвижным. Такое аномальное прикрепление яичка определяют как «звонящий колокольчик». Оно нередко бывает двусторонним. Вскоре после перекрута в яичке развивается венозный застой, затем прекращается артериальное кровообращение. Возможность сохранения яичка зависит от степени и продолжительности перекрута. Сперматогенный эпителий гибнет через 4–6 ч после прекращения кровотока.

Перекрут яичка сопровождается резкой болью и отеком мошонки. Физикально определяются отек и болезненность мошонки, затрудняющая пальпацию. Кремастерный рефлекс почти всегда отсутствует. Дифференцируют перекрут яичка с ущемленной грыжей, так как выбухание в паховой области при ней часто отсутствует. Если с момента возникновения боли прошло не более 4–6 ч, предпринимают попытку ручного расправления перекрута, раскручивая его в противоположном направлении (при перекруте правого яичка — против часовой стрелки, левого — по часовой стрелки). Если расправление успешно, боль сразу прекращается.

*Хирургическое лечение* заключается во вскрытии мошонки и расправлении перекрута под контро-

лем зрения. Если операция выполнена в первые 6 ч перекрута, яичко удается сохранить в 90 % случаев, если позднее — гораздо реже. Если перекрут не превышает  $360^\circ$ , в яичке сохраняется кровотока, достаточный для его сохранения в течение 24–48 ч. После расправления, если яичко жизнеспособно, его для предупреждения повторного перекрута фиксируют в мошонке нерассасывающимися швами (**мошоночная орхипексия**). С той же целью фиксируют и второе яичко. При некрозе яичка проводят орхэктомию (рис. 676.1).



Рис. 676.1. Перекрут левого яичка с некрозом у подростка



Рис. 676.2. Перекрут левого яичка у новорожденного. Подкожные кровоизлияния в левой половине мошонки. Яичко слегка увеличено, довольно плотное, безболезненное

«Вневлагалищный» перекрут яичка вследствие неполного прикрепления его влагалищной оболочки к мошонке возможен во внутриутробный период и у новорожденных. При внутриутробном перекруте к моменту рождения яичко увеличенное, плотное, безболезненное. На стороне перекрута имеются кровоизлияния под кожу мошонки (рис. 676.2). При значительной давности перекрута яичко часто не удается обнаружить. До 1 мес. существует риск перекрута второго яичка. Многие детские урологи рекомендуют в подобных случаях вскрыть мошонку, удалить некротизированное яичко и фиксировать здоровое. В других случаях у новорожденного при рождении яичко нормальное. Острый отек возникает позднее. Некроза яичка в подобных случаях иногда удается избежать.

### Перекрут придатка яичка

Перекрут придатка яичка — самая распространенная причина боли в яичке у детей 2–11 лет. У подростков он встречается редко. Придаток яичка — стеблевидное образование, соединенное с верхним полюсом яичка — проводное мюллерова (парамезонефрического) протока. Перекрут вызывает прогрессирующее воспаление и отек придатка и яичка, боль и гиперемию мошонки. Боль развивается постепенно. Пальпация выявляет болезненное плотное образование размером 3–5 мм у верхнего полюса яичка (рис. 676.3). В некоторых случаях перекрученный придаток яичка виден через кожу мошонки (*симптом «синей точки»*). В других случаях отличить перекрут придатка яичка от перекрута яичка сложно. Провести дифференциальный диагноз помогает радионуклидное или доплеровское исследование кровотока.

В отсутствие лечения воспаление придатка яичка, вызванное перекрутом, стихает через 3–10 дней. Рекомендуется консервативное лечение — постельный режим и НПВС в течение 5 дней. Вскрытие мошонки показано только при неуверенности в диагнозе.

### Эпидидимит

Острое воспаление придатка яичка — следствие проникновения инфекции по семявыносящему протоку из уретры. Воспаление сопровождается острой болью в мошонке и ее отеком. В препубертатном возрасте эпидидимит встречается редко,



Рис. 676.3. Перекрут придатка яичка с некрозом (стрелка)

преимущественно при пороках развития типа впадения эктопического мочеточника в семявыносящий проток. После полового созревания частота эпидидимита прогрессирующе возрастает. У молодых людей, ведущих половую жизнь, он является основной причиной боли в мошонке и ее отека. Эпидидимит может иметь инфекционную этиологию (гонококковую, хламидийную и др.), но установить ее точно удастся далеко не всегда. Лечение состоит в постельном режиме и применении антибактериальных средств. Эпидидимит трудно отличить от перекрута яичка. Часто для этого требуется вскрытие мошонки.

### Варикоцеле

Варикоцеле — расширение лозовидного венозного сплетения мошонки вследствие несостоятельности клапанов вены яичка (рис. 676.4). Варикоцеле имеется у 15 % взрослых мужчин. В 15 % случаев оно сопровождается снижением фертильности. Варикоцеле — самая распространенная из поддающихся хирургической коррекции причин снижения фертильности у мужчин и. До 10 лет варикоцеле встречается редко, у подростков его частота составляет 5 %. Варикоцеле чаще возникает слева. В 10 % случаев оно бывает двусторонним, только правосторонним — редко. В возрасте до 10 лет или только справа варикоцеле чаще всего возникает при объемных образованиях в брюшной полости или забрюшинном пространстве.



Рис. 676.4. Левостороннее варикоцеле у подростка

Пальпаторно это безболезненное образование вокруг яичка, которое часто описывают как «мешок с червями». Иногда оно сопровождается тупой болью в яичке. Обычно при снижении венозного давления (в положении лежа) варикоцеле исчезает, а при вставании появляется вновь. Необходимо определять размер яичка, так как его уменьшение может свидетельствовать о нарушении сперматогенеза.

Хирургическое лечение варикоцеле преследует цель улучшить фертильность. Детям и подросткам оно показано при значительной разнице в величине яичек, боли в пораженном яичке, неполноценности или отсутствии противоположного яичка. Как правило, после операции пораженное яичко увеличивается, догоняя размер здорового через 1–2 года. При массивном варикоцеле хирургическое лечение детям показано, даже если пораженное яичко не отстает в росте. Хирургическое вмешательство состоит в перевязке вен лозовидного сплетения через разрез в паховой области или перевязке внутренней семенной вены в забрюшинном пространстве. Операцию выполняют амбулаторно.

## Сперматоцеле

Сперматоцеле — содержащая сперматозоиды киста верхнего полюса яичка у половозрелых мужчин. Обычно киста безболезненна и обнаруживается случайно при физикальном обследовании. При увеличении и болезненности киста подлежит удалению.

## Гидроцеле

Гидроцеле — накопление жидкости во влагалищной оболочке яичка (рис. 676.5). Гидроцеле наблюдается у 1–2 % новорожденных. В большинстве случаев оно несообщающееся (т. е. при облитерированном влагалищном отростке брюшины) и к 1 году исчезает. При сохранении просвета влагалищного отростка гидроцеле бывает стойким. Оно увеличивается к вечеру и уменьшается за ночь. Редкий вариант — *абдоиноскротальное гидроцеле*, массивное, напряженное, распространяющееся вниз брюшной полости. В более старшем возрасте несообщающееся гидроцеле возникает вследствие воспаления в мошонке (перекрут яичка или его придатка, эпидидимит) или опухолей яичка. Сообщающееся гидроцеле предрасполагает к паховой грыже.

Гидроцеле при пальпации безболезненно. Поверхность его гладкая. Трансиллюминация мошонки подтверждает наличие наполненного жидкостью образования. Уменьшение размера гидроцеле



Рис. 676.5. Массивное правостороннее гидроцеле у новорожденного

при надавливании указывает на наличие паховой грыжи.

В большинстве случаев к возрасту 1 года гидроцеле исчезает благодаря всасыванию серозной жидкости. При большом напряженном гидроцеле рекомендуется раннее хирургическое вмешательство, так как патология мешает убедиться в отсутствии паховой грыжи и редко исчезает спонтанно. Гидроцеле, не исчезнувшее к 12–18 мес., обычно бывает сообщающимся и требует оперативного вмешательства, аналогичного грыжесечению (см. т. 4, гл. 428): через разрез в паховой области идентифицируют семенной канатик, дренируют гидроцеле и высоко перевязывают влагалищный отросток.

### Паховая грыжа

Паховая грыжа, анатомически сходная с гидроцеле, рассмотрена в т. 4, гл. 428.

### Опухоли яичка

Опухоли яичка и смежных структур встречаются в любом возрасте, в том числе у новорожденных. Около 65 % из них злокачественные с преобладанием гонциомы. Обычно это плотное безболезненное образование, не просвечивающееся при трансиллюминации. УЗИ мошонки подтверждает наличие опухоли яичка и помогает определить ее тип. Сыворотку крови исследуют на опухолевые маркеры —  $\alpha$ -фетопротеин и  $\beta$ -субъединицу хорионического гонадотропина. Объем хирургического вмешательства окончательно определяется после обнажения яичка разрезом в паховой области. В большинстве случаев выполняют радикальную орхэктомия, т. е. полное удаление яичка и семенного канатика. Однако если УЗИ и осмотр яичка после его обнажения показывают, что опухоль доброкачественная (тератома или эпидермоидная киста), ограничиваются только ее удалением.

### ЛИТЕРАТУРА

*Cortes D., Thorup J., Visfeldt J.* Cryptorchidism: Aspects of fertility and neoplasms: A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res* 2001; 55: 21–7.

*Cortes D., Thorup J., Visfeldt J.* Hormonal treatment may harm the germ cells in 1- to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000; 163: 1290–2.

*Diamond O. A., Paltiel H. J., DiCanzio J.* et al. Comparative assessment of pediatric testicular volume: Orchimeter versus ultrasound. *J Urol* 2000; 164: 1111–4.

*Elder J. S.* Ultrasonography is unnecessary in evaluating boys with a nonpalpable testis. *Pediatrics* 2002, in press.

*Gracia J. S., Zalabardo J. S., Garc J.* et al. Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int* 2000; 85: 1100–3.

*Hadziselimovic F., Herzog B.* The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet* 2001; 358: 1156–7.

*Huff D. S., Fenig D. M., Canning D. A.* et al. Abnormal germ cell development in cryptorchidism. *Horm Res* 2001; 55: 11–7.

*Huff D. S., Snyder H. M. III, Rusnack S. L.* et al. Hormonal therapy for the subfertility of cryptorchidism. *Horm Res* 2001; 55: 38–40.

*Kaefer M., Diamond D., Hendren W. H.* et al. Incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: Stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J Urol* 1999; 162: 1003–7.

*Kass E. J., Stork B R., Steinert B. W.* Varicocele in adolescence induces left and right testicular volume loss. *BJU Int* 2001; 87: 499–501.

*Lee P. A., Coughlin M. T.* The single testis: Paternity after presentation as unilateral cryptorchidism. *J Urol* 2002; 168: 1680–3.

*Lee P. A., Coughlin M. T.* Fertility after bilateral cryptorchidism: Evaluation by paternity, hormone and semen data. *Horm Res* 2001; 55: 28–32.

*Lee P. A., Coughlin M. T., Bellinger M. F.* Inhibin B: Comparison with indexes of fertility among formerly cryptorchid and control men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2576–84.

*McAleer I. M., Kaplan G. W.* Is routine karyotyping necessary in the evaluation of hypospadias and cryptorchidism? *J Urol* 2001; 165: 2029–31.

*Matteson J. R., Stock J. A., Hanna M. K.* et al. Medicolegal aspects of testicular torsion. *Urology* 2001; 57: 783–6.

*Mayr J. M., Lawrenz K., Berghold A.* Undescended testicles: An epidemiological review. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1089–93.

*Nussbaum Blask A. R., Bulas D., Shalaby-Rana E.* et al. Color Doppler sonography and scintigraphy of the testis: A prospective, comparative analysis in children with acute scrotal pain. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18: 67–71.

*Sheldon C. A.* The pediatric genitourinary examination. In: *Inguinal, urethral, and genital diseases. Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1339–80.

*Thomas J., Eider J. S.* Testicular growth arrest and adolescent varicocele: Does varicocele size make a difference? *J Urol* 2002; 168: 1689–91.

## Глава 677

### Травма мочевых путей и половых органов

Повреждение мочевых путей и половых органов у детей случается при падении, дорожно-транспортных происшествиях, занятии спортом. Более чем в 50 % подобных случаев имеют место множественные повреждения (политравма), захватывающие головной и спинной мозг, кости, легкие, органы брюшной полости. У детей почки более чувствительны к тупой травме, чем у взрослых, из-за недостаточной защиты ребрами и относительно слабого развития подкожного жирового слоя. Особому риску подвергаются дети с предсуществующим анатомическим дефектом — гидронефрозом вследствие обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента, подковообразной почкой, эктопией почки. Частая причина повреждения почки — удар по передней или боковой стенке живота. Вследствие резкого торможения при ударе падение вызывает разрыв почечной ножки, прерывающий кровоток в почке. При полном мочевом пузыре удар в нижнюю часть живота вызывает его разрыв. Перелом костей таза в 30 % случаев сопровождается разрывом перепончатой части мочеиспускательного канала, падение с широко расставленными ногами — травмой его луковицы. Клиническая картина повреждения мочевых путей включает макро- или микрогематурию, кровотечение из мочеиспускательного канала, боль в животе или боку, объемное образование в боковой части живота, перелом нижних ребер или поперечных отростков поясничных позвонков, гематому промежности и мошонки.

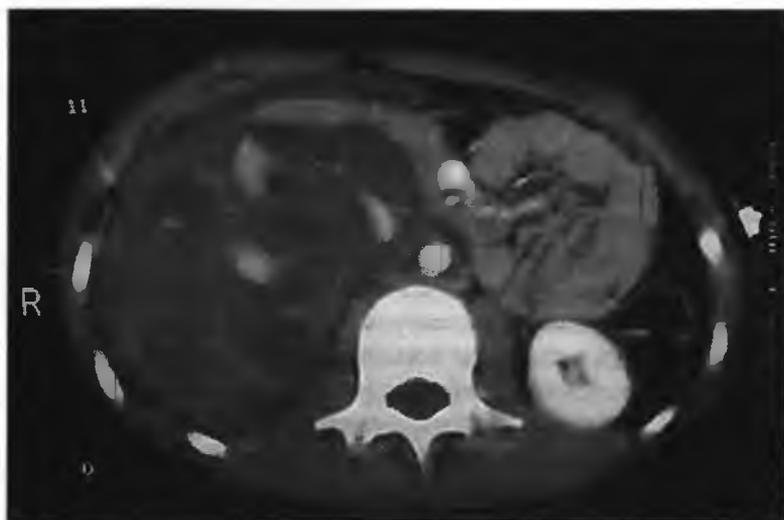
Физикальное обследование проводят после обеспечения проходимости дыхательных путей и стабилизации гемодинамики (см. т. 2, гл. 122). Макро- или микрогематурия с количеством эритроцитов более 50 в поле зрения при сильном увеличении после значительной травмы живота, боль в боку и гематома соответствующей локализации, механизм травмы, при котором вероятно повреждение почек и мочевых путей (например, торможение при ударе), являются показанием к визуализирующим исследованиям. Кроме того, если нет кровотечения из наружного отверстия мочеиспускательного канала,

свидетельствующего о его повреждении, вводят катетер в мочевой пузырь.

При надрыве мембранозной части мочеиспускательного канала попытка ввести катетер приводит к его полному разрыву. При подозрении на повреждение мочеиспускательного канала показана ретроградная уретрография с введением рентгеноконтрастного препарата в его наружное отверстие. Уретрограмма в косой проекции дает возможность установить протяженность повреждения и наличие или отсутствие полного разрыва канала.

Состояние почек, мочеточников и мочевого пузыря оценивают с помощью спиральной КТ. Для выявления околопочечной гематомы или скопления мочи необходима отсроченная томография. Их отсутствие и нормальная функция обеих почек, как правило, позволяют исключить значительную травму. Повреждения почек подразделяют на крупные и мелкие. К мелким относят ушиб паренхимы почки и поверхностные трещины ее коркового слоя, не затрагивающие чашечно-лоханочной системы, к крупным — глубокий разрыв паренхимы, проникающий в чашечно-лоханочную систему, разможнение почки, повреждение почечной ножки (рис. 677.1). Полное отсутствие функции одной почки без компенсаторной гипертрофии другой, характерной для врожденной единственной почки, указывает на массивное повреждение почечной ножки. Раньше в подобных случаях рекомендовали ангиографию почки, теперь ее используют редко, так как при столь тяжелой травме обычно гемодинамика нестабильна, а на терапевтическую тактику данные ангиографии влияют мало. Иногда при этом исследовании выявляются предсуществующие аномалии. Отсутствие визуализации мочеточника при нормальном изображении почки указывает на разрыв лоханочно-мочеточникового сегмента.

*Мелкие травмы* почек, такие как ушиб, лечат консервативно, ограничиваясь постельным режимом и контролем жизненно важных функций до прекращения боли и макрогематурии. При *крупной травме* почки в связи с необходимостью контроля жизненно важных функций и диуреза пострадавшего, как правило, госпитализируют в отделение интенсивной терапии. Сразу начинают внутривенную антибактериальную терапию. Как правило, повреждение почки ведут консервативно, так как почечная фасция (фасции Героты) часто тампонирует место кровотечения и обеспечивает



**Рис. 677.1.** Компьютерная томограмма. Разрыв правой почки со скоплением мочи за ее пределами при падении с велосипеда

заживление даже при значительном мочевом затеке. Хирургическое вмешательство требуется приблизительно в 10 % случаев, когда возникает нестабильность гемодинамики, не прекращается истечение мочи в околопочечную клетчатку или гематурия. Необходимо оно и при травме на фоне пороков развития почки. При неуверенности в жизнеспособности почечной паренхимы показана нефрэктомия. При диагностической лапаротомии по поводу повреждения других органов брюшной полости осматривают поврежденную почку. При продолжающемся истечении мочи в околопочечную клетчатку или перемежающейся обструкции мочеточника стужком крови нередко эффективно временное эндоскопическое стентирование мочеточника на всем протяжении двойным J-образным стентом. При повреждении почечной ножки в большинстве случаев требуется нефрэктомия. Спасти почку удастся только при восстановлении целостности почечных сосудов в первые 2–3 ч после травмы. При любом проникающем ранении почки показана хирургическая ревизия. В результате травмы почки возможна не только утрата ее функции, но и развитие в отдаленном периоде опосредованной ренином артериальной гипертонии, поэтому необходим контроль АД.

**Повреждения мочеточника** чаще всего бывают ятрогенными. Любая травма мочеточника, как проникающая, так и тупая, требует немедленного хирургического вмешательства.

После установки мочевого катетера выполняют статическую цистографию в прямой и косой проекции (а лучше — рентгеноскопию), введя рентге-

ноконтрастный препарат самотеком, без дополнительного давления. После мочеиспускания рентгенографию повторяют, так как при полном мочевом пузыре мочевые затеки иногда не видны.

**Разрыв мочевого пузыря** может быть как внутри-, так и внебрюшинным. Внутривнутрибрюшинный разрыв всегда требует ушивания, внебрюшинный — в большинстве случаев тоже. При малом внебрюшинном разрыве иногда ограничиваются установкой мочевого катетера до его заживления.

Единого подхода к лечению разрыва мембранозной части мочеиспускательного канала нет. Одна из целей лечения — минимизировать риск поздних осложнений — нарушения эрекции, стриктуры мочеиспускательного канала и недержания мочи. Часто имеет место обширная тазовая гематома, требующая тампонады, поэтому попытка восстановить непрерывность мочеиспускательного канала немедленно сопряжена с большими трудностями и опасностью обильного кровотечения. В большинстве случаев сразу после травмы накладывают надлобковую цистостому на 3–6 мес., до выполнения открытой или эндоскопической уретропластики. Некоторые хирурги предпочитают попытаться сразу восстановить непрерывность мочеиспускательного канала и оставить в нем катетер на несколько месяцев, позднее проводят открытую или эндоскопическую уретропластику.

**Повреждения полового члена** редки. У мальчиков в процессе выработки навыков опрятности случается ушиб головки полового члена упавшей крышкой унитаза. При этом на дистальной части головки образуется гематома, не препятствующая

мочепусканию и не требующая лечения. У подростков, ведущих половую жизнь, иногда наблюдается перелом одного из пещеристых тел при бурном половом сношении. Он сопровождается резким отеком полового члена и требует экстренного хирургического вмешательства. При проникающем ранении полового члена также необходимы немедленная хирургическая обработка и наложение швов.

**Повреждения яичек** из-за их малых размеров и подвижности в мошонке у детей относительно редки. Часто бывает тупая травма при занятиях спортом. Она сопровождается выраженным отеком мошонки, болью в поврежденном яичке и его болезненностью при пальпации. УЗИ выявляет разрыв белочной оболочки, представляющей собой капсулу яичка, и гематому вокруг него. Для спасения яичка необходимо экстренное хирургическое вмешательство.

## ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Pediatrics, Committee on Sports Medicine and Fitness. Medical conditions affecting sports participation. *Pediatrics* 2001; 107: 1205–9.
- Brown S. L., Haas C., Dinchman K. H. et al. Radiologic evaluation of pediatric blunt trauma in patients with microscopic hematuria. *World J Surg* 2001; 25: 1557–60.
- Gerstenbluth R. L., Spirnak J. P., Elder J. S. Sports participation and high-grade renal injuries in children. *J Urol* 2002, in press.
- McAleer I. M., Kaplan G. W., LoSasso B. E. Congenital urinary tract anomalies in pediatric renal trauma patients. *J Urol* 2002; 168: 1808–10.
- McAleer I. M., Kaplan G. W., LoSasso B. E. Renal and testis injuries in team sports. *J Urol* 2002; 168: 1805–7.
- Perez-Brayfield M. R., Gatti J. M., Smith E. A. et al. Blunt traumatic hematuria in children: Is a simplified algorithm justified? *J Urol* 2002; 167: 2543–7.
- Podesta M. L., Jordan G. H. Pelvic fracture urethral injuries in girls. *J Urol* 2001; 165: 1660–5.

от химического состава питьевой воды, питания, социально-экономических факторов. На детей до 16 лет приходится приблизительно 7 % случаев мочекаменной болезни. В США заболевание в этой возрастной группе зачастую связано с предшествующими метаболическими расстройствами. Исключение составляют лишь мочекаменная болезнь при нейрогенном мочевом пузыре, предрасполагающим фактором которой является инфекция, и состояние после пластики мочевого пузыря лоскутом кишки. У мальчиков заболевание вследствие метаболических расстройств встречается в 2 раза чаще, чем у девочек. Среди больных преобладают белые американцы. Распространенность мочекаменной болезни в Юго-Восточной Азии обусловлена характером питания.

**Образование мочевых камней.** Состав и локализация камней зависят от механизма их образования. Как правило, камни состоят из солей кальция, оксалатов, уратов, фосфатов, аммония, цистина или их сочетаний (бокс 678.1). Чем выше концентрация этих веществ в моче, тем вероятней формирование камней. Почечные камни образуются из кристаллов, выпадающих в почечных чашечках. Камни мочевого пузыря образуются в нем самом или поступают по мочеточникам из почек.

Образование мочевых камней зависит от четырех факторов. Основа камней (*матрикс*) состоит из белков, безазотистых сахаров, глюкозаминов, воды и органического детрита. Матрикс составляет 2–9 % сухого веса камней и располагается внутри камня концентрическими слоями. При перенасыщении мочи соответствующим ионом происходит выпадение кристаллов, которое обозначают термином «кристаллизация» или «преципитация». После образования ядра кристаллы под воздействием химического и электрического притяжения откладываются на нем. Повышенное насыщение мочи соответствующим ионом усиливает образование ядер и кристаллов и агрегацию последних, способствуя тем самым формированию и росту камней. Агрегацию кристаллов разных солей с одинаковой кристаллической решеткой, приводящую к образованию камней смешанного состава, называют *эпитаксией*. Так, оксалат кальция, имеющий такую же кристаллическую решетку, как моносодиевая соль мочевой кислоты, может откладываться на кристаллах последнего как на ядрах. В то же время моча содержит *ингибиторы* камнеобразования — ионы цитрата, дифосфоната и магния.

## Глава 678

### Мочекаменная болезнь

В США мочекаменная болезнь у детей распространена гораздо меньше, чем во многих других странах. Заболеваемость детей мочекаменной болезнью в разных районах мира весьма различна, что зависит

◆ **Бокс 678.1.** Патогенетическая классификация мочевых камней

**Кальциевые (состоящие из оксалата и фосфата кальция)**

- Гиперкальциурические  
Абсорбирующие  
За счет повышенной почечной экскреции  
Резорбтивные  
При почечном дистально-канальцевом ацидозе (из фосфата кальция)  
При гиперпаратиреозе  
При саркоидозе  
При длительном применении фуросемида  
При гипervитаминозе D  
При иммобилизации  
При кортикостероидной терапии  
При болезни Кушинга
- Гиперурикозурические
- У гетерозиготных носителей гена цистинурии
- Гипероксалурические (из оксалата кальция)  
При первичной гипероксалурии типов 1 и 2  
При вторичной гипероксалурии  
При кишечной гипероксалурии
- Гипоцитрурические
- При почечном канальцевом ацидозе

**Цистиновые камни**

- При цистинурии

**Струвиты (камни из фосфатов магния и аммония)**

- При ИМП, вызванной бактериями, расщепляющими мочевины
- Инородные тела
- Застой мочи

**Уратные камни**

- Гиперурикозурические
- При синдроме Леша-Найхана
- При миелопротиферативных заболеваниях
- После противоопухолевой химиотерапии
- При воспалительных заболеваниях кишечника

**Индиавириновые камни**

**Нефрокальциноз**

**Клинические проявления.** Мочекаменная болезнь сопровождается микро- или макрогематурией. При обструкции камнем чашечки, лоханки или мочеточника возникает острая боль в животе или в боку (почечная колика). Обычно боль иррадирует кпереди, в мошонку или половые губы. Нередко она бывает перемежающейся, так как возникает в моменты повышения давления в мочевых путях, обусловленного обструкцией. При обструкции камнем дистальной части мочеточника отмечаются дизурические симптомы, учащение мочеиспускания,

императивные позывы. Камень в мочевом пузыре обычно боли и дизурических явлений не вызывает. Камень мочеиспускательного канала сопровождается не только дизурическими явлениями, но и затруднением мочеиспускания. Иногда отходят небольшое количество взвеси кристаллов.

**Диагностика.** Приблизительно 90 % мочевых камней содержит то или иное количество кальция, т. е. они рентгеноконтрастны и видны на обзорных рентгенограммах брюшной полости, за исключением очень мелких, размером несколько миллиметров, располагающихся в мочеточнике. Рентгеноконтрастны и струвиты (камни, содержащие фосфаты магния и аммония). Цистин и мочевая кислота для рентгеновских лучей проницаемы, но камни из них нередко обладают некоторой рентгеноконтрастностью. Встречается у детей и *нефрокальциноз* — кальцификация самой почечной ткани. В основном он наблюдается у недоношенных детей, получавших фуросемид, который вызывает гиперкальциурию, и при губчатой почке.

При подозрении на почечную колику во многих клиниках используют *спиральную КТ без контрастирования*. Она занимает всего несколько минут и позволяет не только определить число и локализацию камней, но и выявить гидронефроз. В прошлом с этой целью использовали экскреторную урографию, которая показывает задержку визуализации чашечно-лоханочной системы с той стороны, где располагается камень, и столбик контрастированной мочи над ним. Мелкие и нерентгеноконтрастные камни экскреторная урография не обнаруживает, поэтому спиральная КТ без контрастирования имеет перед ней явные преимущества. Другая возможность — сочетание обзорной рентгенографии брюшной полости и таза с УЗИ почек. Однако эти исследования не выявляют мелкие камни мочеточников и, в отсутствие нарушения оттока мочи в момент исследования, гидронефроз. Однако, если мочекаменная болезнь уже диагностирована, для контроля изменений положения и размеров камней периодически проводят обзорную рентгенографию брюшной полости или УЗИ. При локализации камня в лоханке следует предполагать обструкцию лоханочно-мочеточникового сегмента. В некоторых случаях трудно понять, обусловлен ли гидронефроз обструкцией камнем, первичной обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента или и тем, и другим. Радионуклидная нефрография с МАГ-3, меченым  $^{99m}\text{Tc}$ , со стимуляцией диуреза даже при

закупоривающем мочевые пути камне лоханки или мочеточника не дает возможности исключить его сочетание с обструкцией иной природы.

Любые отошедшие с мочой конкременты, напоминающие камни, подлежат исследованию в лаборатории, обладающей возможностью определить их состав.

**Исследования метаболизма**, направленные на определение наиболее распространенных predisposing факторов, при мочекаменной болезни обязательны. Следует, однако, иметь в виду, что анатомические аномалии, инфекция и метаболические дефекты нередко сочетаются. Во время почечной колики исследование метаболизма не показано, так как она нередко сопровождается обезвоживанием и голоданием из-за тошноты и рвоты. Кроме того, на данные влияет преходящая обструкция мочевых путей. Основные лабораторные исследования, показанные при мочекаменной болезни, перечислены в боксе 678.2, а нормальная суточная экскреция некоторых веществ — в табл. 678.1. При гиперкальциурии необходимо дополнительно определять экскрецию кальция при нагрузке им и на фоне ограничения кальция в питании.

**Патогенез отдельных типов мочевых камней**

**Камни из оксалата и фосфата кальция.**

В США при мочекаменной болезни у детей встречаются камни преимущественно из оксалата и/или фосфата кальция. Наиболее распространенное при них метаболическое расстройство — гиперкальциурия. У 30–60 % больных детского возраста при кальциевых камнях наблюдается гиперкальциурия без гиперкальциемии. Другие метаболические расстройства, предрасполагающие к мочекаменной болезни, — гипероксалурия, гиперурикозурия, гипоцитрурия, цистинурия при гетерозиготном носительстве соответствующего гена, гипомагниурия, гиперпаратиреоз и почечный канальцевый ацидоз.

**Гиперкальциурия** бывает абсорбтивной, почечной или резорбтивной. При *абсорбтивной гиперкальциурии* имеет место избыточное всасывание кальция в кишечнике. Существуют два варианта этого расстройства — зависимый от уровня 1,25-гидроксивитамина D и независимый. При *почечной гиперкальциурии* имеет место нарушение канальцевой реабсорбции кальция. Повышенная экскреция кальция влечет за собой легкую гипокальциемию, которая вызывает повышение выработки паратиреоидного гормона. Последний усиливает всасывание кальция

◆ **Бокс 678.2.** Лабораторные исследования, показанные при мочекаменной болезни

**Сыворотка крови**

- Кальций
- Фосфор
- Мочевая кислота
- Электролиты и анионный интервал
- Креатинин
- Щелочная фосфатаза

**Моча**

- Анализ
- Посев
- Отношение кальция/креатинин
- Экспресс-тест на цистинурию
- Суточный клиренс креатинина
- Суточная экскреция
  - Кальций
  - Фосфор
  - Оксалаты
  - Мочевая кислота
  - Двухосновные аминокислоты (при положительном экспресс-тесте на цистинурию)

Таблица 678.1

**Нормы суточной почечной экскреции некоторых веществ у детей**

	мг/кг/сут
Кальций	<4,0
Оксалат	<0,57
Мочевая кислота	<10,7
Цитрат	>2,0
Цистин:	
у гетерозигот	1,4–2,8
у гомозигот	>5,7
Фосфаты	<15,0

в тонкой кишке и мобилизацию из костной ткани. *Резорбтивная гиперкальциурия* встречается редко. Она наблюдается при первичном гиперпаратиреозе. Избыточная секреция паратиреоидного гормона стимулирует всасывание кальция в тонкой кишке и его мобилизацию из костной ткани. Краткий перечень исследований метаболизма, необходимых при гиперкальциурии, дан в табл. 678.2.

**Гипероксалурия** — другой важный фактор образования кальциевых камней. Оксалат усиливает кристаллизацию растворенного оксалата кальция в 7–10 раз больше, чем кальций, поэтому гипероксалурия значительно повышает вероятность преципитации оксалата кальция. Оксалаты содержатся

Таблица 678.2

## Показатели метаболизма, необходимые при гиперкальциурии у детей

Тип гиперкальциурии	Кальций сыворотки	Кальций мочи на фоне бедной кальцием диеты	Кальций мочи натошак	Кальций мочи при нагрузке кальцием	ПТГ сыворотки крови
Абсорбирующая	Н	Н или В	Н	В	В
Почечная	Н	В	В	В	Н
Резорбтивная	В	В	В	В	В

Примечание: Н — нормальный; В — высокий.

в значительном количестве в чае, кофе, шпинате, ревене. *Первичная гипероксалурия* — редкое ауто-сомно-рецессивно наследуемое метаболическое расстройство с гликолевой и L-глицеровой ацидурией. Первая встречается значительно чаще, чем вторая, и характеризуется повышением концентрации в моче щавелевой и гликолевой кислот, обусловленным усиленным образованием эндогенных оксалатов. Гипероксалурия влечет за собой мочекаменную болезнь, нефрокальциноз и повреждение почечной паренхимы. В отсутствие лечения больные к 20 годам погибают от почечной недостаточности. Высокая концентрация оксалата в плазме при почечной недостаточности приводит к оксалозу — образованию внепочечных отложений оксалата кальция сначала в стенке сосудов и костном мозге, затем во всех тканях и органах. *Вторичная гипероксалурия* встречается значительно чаще. Она обусловлена потреблением с пищей большого количества оксалатов и их предшественников, например аскорбиновой кислоты, в сочетании с дефицитом пиридоксина. Наблюдается она также при нарушенном всасывании.

*Кишечная гипероксалурия* развивается при воспалительных заболеваниях кишечника, панкреатической недостаточности, заболеваниях желчных путей, которые сопровождаются нарушением всасывания жирных кислот. Последние связывают в кишечнике кальций. Кальциевые соли желчных кислот выводятся с калом. Недостаток растворимого кальция в кишечном содержимом делает невозможным образование оксалата кальция, препятствующее излишнему всасыванию оксалатов из кишечника.

*Гипоцитрурия* — низкая экскреция цитрата, препятствующего образованию кальциевых камней. Лимонная кислота образует с кальцием хорошо растворимую соль и, тем самым, препятствует выпадению кристаллов фосфата и оксалата кальция.

Гипоцитрурия наблюдается при хроническом поносе, нарушенном всасывании, почечном канальцевом ацидозе, но встречается и как идиопатическое расстройство.

*Почечный канальцевый ацидоз*, нарушающий кислотно-основной баланс в почках, подразделяют на три типа, один из которых предрасполагает к образованию почечных камней из фосфата кальция. При 1-м типе почечного канальцевого ацидоза отсутствует секреция иона водорода в дистальных канальцах, вследствие чего рН мочи не бывает ниже 5,8 и развивается гиперхлоремический гипокалиемический ацидоз. Характерны мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, мышечная слабость и остеомалация. Почечный канальцевый ацидоз типа 1 иногда представляет собой ауто-сомно-доминантно наследуемое расстройство, но чаще является компонентом системных заболеваний — синдрома Шегрена, болезни Вильсона, первичного билиарного цирроза печени, лимфоцитарного тиреоидита — или результатом токсического повреждения амфотерицином В, литием, толуолом (в частности, при токсикомании).

*Муковисцидоз* в 5–8 % случаев осложняется мочекаменной болезнью (обычно с кальциевыми камнями), которая проявляется в подростковом или молодом возрасте. У детей при муковисцидозе отмечается нефрокальциноз, диагностируемый только гистологически. Гиперкальциурии при муковисцидозе не бывает. Предполагают, что склонность к мочекаменной болезни при нем обусловлена неспособностью экскретировать избыток хлорида натрия или мальабсорбцией.

Склонность к образованию кальциевых камней наблюдается и при других заболеваниях. *Гиперурикозурия* способствует ему в связи с эпитактическим отложением кристаллов оксалата кальция на кристаллах мочевой кислоты, как на ядрах камней, или в связи с антагонистическим действием моче-

вой кислоты на мукополисахариды, подавляющие кристаллизацию оксалата кальция. Среди больных мочекаменной болезнью с кальциевыми камнями встречаются *гетерозиготные носители гена цистинурии*. Точный механизм образования кальциевых камней в подобных случаях неизвестен. По-видимому, он тот же, что при гиперурикозурии. *Саркоидоз* усиливает всасывание кальция из ЖКТ за счет повышения чувствительности к витамину D<sub>3</sub>. *Синдром Леша–Найхана* из-за усиленного синтеза мочевой кислоты предрасполагает к образованию уратных мочевых камней, которые иногда кальцифицируются. *Иммобилизация* способствует образованию кальциевых камней вследствие мобилизации кальция из костной ткани. Кальциурию и преципитацию оксалата кальция вызывают большие дозы *кортикостероидов*. Массивную гиперкальциурию, нефрокальциноз и мочекаменную болезнь вызывает *фуросемид*, который широко используется в интенсивной терапии новорожденных.

В отдельных случаях выявить какие-либо факторы, способствовавшие образованию кальциевых камней, не удается. Однако говорить об идиопатическом характере мочекаменной болезни можно только после полного исключения всех предрасполагающих заболеваний и метаболических расстройств.

**Цистиновые камни.** С цистинурией связан всего 1 % мочекаменной болезни у детей. Цистинурия — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором клетки канальцевого эпителия не способны к абсорбции двухосновных аминокислот (цистин, орнитин, аргинин и лизин), из-за чего их концентрация в моче резко повышается. Единственное известное осложнение цистинурии — образование цистиновых мочевых камней вследствие низкой растворимости цистина. Моча обычно имеет кислую реакцию, способствующую кристаллизации цистина. У гомозигот суточная экскреция цистина, как правило, превышает 500 мг и мочекаменная болезнь развивается уже в первые годы жизни. У гетерозигот экскретируется 100–300 мг цистина в сутки. Клинически выраженная мочекаменная болезнь встречается у них редко. Благодаря высокому содержанию серы цистиновые камни слегка рентгеноконтрастны.

**Струвитные камни.** ИМП, вызванная бактериями, расщепляющими мочевины (преимущественно, *Proteus spp.*, иногда *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.* и др.), сопровождается

ощелачиванием мочи и избыточным образованием аммония, что ведет к преципитации фосфатов магния и аммония (струвиты) и фосфата кальция. Заполняя чашечки в почках, камни приобретают форму оленьих рогов. Мочевые камни действуют подобно инородному телу, вызывая обструкцию и способствуя инфекции, что постепенно приводит к повреждению почечной паренхимы. К образованию струвитных камней предрасполагает ряд метаболических расстройств и нейрогенный мочевой пузырь, особенно в тех случаях, когда имплантируют мочеточники в подвздошную кишку. После цистопластики с увеличением объема пузыря и/или наложения постоянной цистостомы камни образуются в мочевом пузыре.

**Уратные камни.** В США с уратными камнями связано лишь 5 % случаев мочекаменной болезни. В развивающихся странах они более часты. Основным предрасполагающим к их образованию фактор — гиперурикозурия с гиперурикемией или без нее. Уратные камни для рентгеновских лучей прозрачны. Предположение о мочекаменной болезни с уратными камнями возникает при стойкой кислой реакции мочи и наличии в ней кристаллов уратов.

Гиперурикозурия — проявление наследственных расстройств метаболизма пурина с избыточным образованием его конечного продукта — мочевой кислоты. Уратные камни образуются при синдроме Леша–Найхана и дефиците глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы. При синдроме короткой кишки, особенно после илеостомии, образованию уратных камней способствует стойкое обезвоживание и ацидоз.

Одна из основных причин образования уратных камней — ускоренное превращение пурина при некоторых злокачественных новообразованиях и миелопролиферативных заболеваниях и, особенно, быстрый распад нуклеопротеидов при противоопухолевой терапии. Уратные камни или уратный песок могут целиком заполнять чашечно-лоханочную систему, вызывая почечную недостаточность и даже анурию. При наличии нескольких предрасполагающих к мочекаменной болезни факторов ураты могут входить в состав кальциевых камней. Сходный механизм образования имеют камни из *2,8-дигидроксиаденина* при дефиците аденинфосфорибозилтрансферазы. Эти камни тоже прозрачны для рентгеновских лучей. Отличить их с помощью обычных химических исследований от уратных камней невозможно. Для этого необхо-

дима масс-спектрометрия. В отличие от уратных камней эти камни растворяются в щелочной моче. В физиологических пределах рН мочи мало влияет на растворимость 2,8-дигидроксиаденина.

**Индинавировые камни.** Индинавир сульфат — ингибитор протеазы — препарат для лечения ВИЧ-инфекции. В 4 % случаев его применение осложняется мочекаменной болезнью. Камни состоят из моногидрата индинавира-основания, прозрачного для рентгеновских лучей, но могут содержать также оксалат и/или фосфат кальция. Индинавир на 12 % экскретируется почками в неизменном виде. В моче больных часто обнаруживаются кристаллы характерной прямоугольной, веерообразной или многолучевой формы. Индинавир растворим при рН мочи ниже 5,5. Соответственно показано подкисление мочи хлоридом аммония или аскорбиновой кислотой.

**Нефрокальциноз** — отложение кальция в ткани почек, часто сопровождается мочекаменной болезнью. Самые распространенные причины нефрокальциноза — применение фуросемида (в частности, у недоношенных), почечный дистально-канальцевый ацидоз, гиперпаратиреоз, губчатая почка, гипофосфатемический рахит, саркоидоз, кортикальный некроз почек, гипероксалурия, длительная иммобилизация, синдром Кушинга, гиперикуризурия, кандидоз почек.

**Лечение.** Терапевтическая тактика при камнях почек и мочеточников зависит от локализации, размера и состава камня, если он известен, наличия обструкции и/или ИМП. Мелкие камни мочеточников часто отходят самопроизвольно, но их отхождение сопровождается тяжелой почечной коликой. Диаметр мочеточника минимален в области лоханочно-мочеточникового сегмента и в средней части, где его пересекает общая подвздошная артерия. Самая узкая часть мочеточника — устье. В некоторых случаях эндоскопическое проведение стента за камень устраняет боль и обеспечивает достаточное для прохождения камня расширение мочеточника. При уратных камнях и мочекаменной болезни у грудных детей вследствие применения фуросемида эффективны средства, способствующие растворению камней.

Если камень не отходит или его самостоятельное отхождение маловероятно, а также при сопутствующей ИМП его приходится удалять. Наиболее эффективна при камнях мочевого пузыря и мочеточника и при мелких камнях лоханки липотрип-

сия гольмиевым лазером через гибкий или жесткий уретероскоп. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия у детей эффективна в 75 % случаев камней почек и мочеточников.

Для предупреждения рецидивов мочекаменной болезни важна коррекция предрасполагающих к ней метаболических расстройств. Камни образуются вследствие высокой концентрации в моче определенных веществ. Предупредить их образование во многих случаях удается, поддерживая высокий диурез обильным питьем, в том числе в ночные часы. (Больные при этом вынуждены хотя бы один раз вставать ночью, чтобы помочиться, после этого рекомендуется выпить побольше воды.)

При гиперкальциурии показано некоторое ограничение кальция и натрия в питании, однако проводить его надо осторожно, учитывая потребности роста. Снижают экскрецию кальция тиазидные диуретики. Благоприятное действие оказывает дополнительный прием цитрата калия, препятствующего образованию кальциевых камней, в дозе 1–2 ммоль/кг/сут. Превосходный источник цитрата — напитки с лимонным соком. Его объем 120 мл содержит 84 ммоль лимонной кислоты. Ежедневный прием 120 мл лимонного сока, разведенного до 2 л и подслащенного, значительно повышает уровень цитрата в моче. В упорных случаях рекомендуют прием нейтрального ортофосфата, но он плохо переносится.

При уратных камнях эффективен аллопуринол. Он подавляет активность ксантиноксидазы и, тем самым, снижает образование как мочевой кислоты, так и 2,8-дигидроксиаденина, препятствуя повторному возникновению состоящих из них камней. Благоприятное действие оказывает дополнительное назначение бикарбоната или цитрата натрия. Необходимо поддерживать рН мочи не ниже 6,5. Родителям рекомендуют самостоятельно контролировать рН мочи.

Постоянная щелочная реакция мочи предупреждает также рецидивы цистиновых камней. Для поддержания рН мочи выше 7,5, обеспечивающего максимальное растворение цистина, успешно применяют бикарбонат или цитрат натрия. D-пеницилламин связывает цистин и гомоцистин, образуя комплексы с более высокой растворимостью. Он хорошо растворяет цистиновые камни и предотвращает их повторное образование в случаях, когда обильное питье и ошелачивание мочи неэффективны, но, к сожалению, плохо переносится. Уменьша-

ет цистинурию и менее токсичный *N*-ацетилцистеин, но опыт его применения пока невелик.

Лечение почечного канальцевого ацидоза 1-го типа заключается в коррекции метаболического ацидоза и восполнении потерь натрия и калия. При устранении метаболического ацидоза почечная экскреция цитрата нормализуется.

Единственным методом радикального лечения первичной гипероксалурии является трансплантация печени, так как это метаболическое расстройство обусловлено дефицитом печеночного фермента. Желательно провести ее до развития почечной недостаточности. В наиболее тяжелых случаях может потребоваться и трансплантация почки.

## ЛИТЕРАТУРА

Borghesi L., Schiachi T., Meschi T. et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 77–84.

Gofrit O. N., Pode D., Meretyk S. et al. Is the pediatric ureter as efficient as the adult ureter in transporting fragments following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi larger than 10 mm? *J Urol* 2001; 166: 1862–4.

Hulton S.-A. Evaluation of urinary tract calculi in children. *Arch Dis Child* 2001; 84: 320–3.

Landau E. H., Gofrit O. N., Shapiro A. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy is highly effective for ureteral calculi in children. *J Urol* 2001; 165: 2316–9.

Lottmann H. B., Traxer O., Archambaud F. et al. Monotherapy extracorporeal shock wave lithotripsy for treatment of staghorn calculi in children. *J Urol* 2001; 165: 2324–7.

Netto N. R., Longo J. A., Ikonomidis J. A. et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol* 2002; 167: 2164–6.

Parekh D. J., Pope J. C. IV, Adams M. C. et al. The association of an increased urinary calcium-to-creatinine ratio, and asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *J Urol* 2002; 167: 272–4.

Pietrow P. K., Pope J. C. IV, Adams M. C. et al. Clinical outcome of pediatric stone disease. *J Urol* 2002; 167: 670–3.

Saarela T., Lanning P., Koivisto M. et al. Nephrocalcinosis in full-term infants receiving furosemide treatment for congestive heart failure: A study of the incidence and 2-year follow up. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 668–72.

Saarela T., Vaarala A., Lanning P. et al. Incidence, ultrasonic patterns and resolution of nephrocalcinosis in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 1999; 88: 655–60.

Tekin A., Tekgul S., Atsu N. et al. Cystine calculi in children: Results of metabolic evaluation and response to medical therapy. *J Urol* 2001; 165: 2328–30.

Van Savage J. G., Palanca L. G., Andersen R. D. et al. Treatment of distal ureteral stones in children: Similarities to American Urological Association Guidelines in adults. *J Urol* 2000; 164: 1089–93.

Villanyi K. K., Szekely J. G., Farkas L. M. et al. Short-term changes in renal Junction after extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol* 2001; 166: 222–24.

Джозеф С. Санфилиппо (Joseph S. Sanfilippo)

## Глава 679

### Анамнез и физикальное обследование

**Новорожденные.** Первичное гинекологическое исследование новорожденного начинают с молочных желез. Иногда в результате воздействия эндогенных эстрогенов матери происходит увеличение молочных желез плода и выделения из сосков. Живот мягко пальпируют для обнаружения спланхномегалии, наружные половые органы осматривают на предмет их развития по промежуточному типу. Половые губы аккуратно разводятся в стороны, осматривая вход во влагалище и девственную плеву. Разведение бедер и больших половых губ позволяет лучше осмотреть вход во влагалище. У здоровых девочек часто отмечают выступающую вперед девственную плеву и незначительное количество белых слизистых выделений из влагалища. В первые несколько недель жизни возможно небольшое влагалищное кровотечение, что отражает снижение уровня циркулирующих в крови новорожденного материнских эстрогенов. При завершении осмотра проводят пальцевое исследование прямой кишки, позволяющее обнаружить структуры вдоль срединной линии тела, включая матку. Придатки матки в это время не пальпируются.

**Девочки препубертатного возраста.** Девочки или девушки-подростки, которые пришли на первый в их жизни гинекологический осмотр, требуют особого отношения, поскольку первое впечатление может повлиять на их дальнейшее отношение к этому вопросу. Боль или стеснение, которое испытал ребенок при первом осмотре, а также отсутствие должного взаимопонимания между пациентом и врачом может вызвать серьезные психологические последствия. Деликатного и бережного отношения врача вполне достаточно, чтобы ребенок несколько расслабился.

Анамнез собирают в первую очередь со слов родителя(ей), которые должны обязательно присутствовать при гинекологическом исследовании детей этого возраста и участвовать в процессе, не испытывая при этом неудобства. Для этого перед исследованием с родителями проводят разъяснительную беседу.

При осмотре наружных половых органов и влагалища можно получить много полезной информации. Девочек удобнее обследовать в позе «лягушки», реже — в коленно-грудном положении с нагибанием, позволяющим осмотреть вход (нижнюю треть) влагалища. В ряде случаев целесообразно использовать кольпоскоп и ручную лупу. Осмотр преддверия влагалища позволяет обнаружить любые выделения. Аспирацию любого содержимого влагалища или его лаваж следует проводить в асептических условиях. Для этого трубочку от капельницы проводят через мягкий мочевого кате-

тер № 12, а затем фиксируют к туберкулиновому шприцу объемом 1 мл. При необходимости получают нативный препарат содержимого влагалища для его микроскопии. Для диагностики вульвовагинита отделяемое направляют на посев. Иногда при гинекологическом исследовании применяют отоскоп или вагиноскоп Камерона–Майерса. Аккуратное разведение половых губ в направлении вверх и в стороны позволяет обнажить вход во влагалище для исследования. Иногда целесообразно использовать тампоны, импрегнированные альгинатом кальция, особенно для посева содержимого влагалища. Девственная плева в норме имеет различную форму; в процессе осмотра отмечают отсутствие перфораций, наличие мелких перфораций плевы или перегородки. Если в стационарных условиях провести гинекологическое исследование невозможно, прибегают к седации ребенка или общей анестезии.

**Подростки.** Сначала анамнез у подростков собирают в присутствии родителей. Вместе с тем девушку следует осведомить о праве на конфиденциальность, и при таком ее желании разговор следует проводить наедине, до начала физикального обследования. У нее выясняют наличие влагалищных выделений, возможность заражения заболеваниями, передающимися половым путем, беременности, а также нарушения менструального цикла. Врач должен завоевать доверие подростка, обеспечить спокойную обстановку и простоту консультации (см. т. 1, гл. 14, 17 и 51). Показания к первому бимануальному исследованию подростка представлены в боксе 679.1.

◆ **Бокс 679.1.** Показания к бимануальному исследованию у подростков

- Возраст 18 лет
- Активная половая жизнь
- Наличие в настоящем или прошлом:
  - Нарушение менструального цикла
  - Тяжелая дисменорея
  - Боль в животе
  - Болезненное мочеиспускание
  - Патологические влагалищные выделения

The adolescent obstetric-gynecologic patient. ACOG Technical Bull 1990; 145: 3; с изменениями.

Если у подростка нет ни одного показания из перечисленных в боксе 679.1, Американское общество акушеров и гинекологов рекомендует первый

визит к гинекологу в возрасте 14–18 лет. При нем необязательно бимануальное исследование, но врачу предоставляется возможность провести обучение подростка.

Некоторые авторы предлагают вести беседу с подростком по следующим вопросам (объединенным по первым буквам английских слов в **HEADSS/VG**).

- **Дом:** семья, взаимоотношения и изменения состава семьи, условия жизни.
- **Школа:** посещение школы, оставление на второй год, успеваемость (в том числе по сравнению с предыдущим годом), отношение к школе, самые сложные и любимые предметы, цель обучения: поступление в колледж, овладение профессией.
- **Деятельность:** физическая активность, спортивные игры, зарядка, хобби, друзья, занятия после школы и в выходные дни.
- **Вредные привычки:** курение (в том числе и пассивное), алкоголь и/или другие средства: употребление в школе или на вечеринках, употребление друзьями или самостоятельно, частота и длительность приема.
- **Половая жизнь:** сексуальная ориентация, половые контакты — возраст первого полового контакта, общее число половых партнеров и их количество в настоящее время, недавняя смена полового партнера, использование методов контрацепции, случаи заражения заболеваниями, передающимися половым путем, беременность в прошлом, аборт.
- **Случаи суицида/депрессии:** самооценка, случаи депрессии или психических заболеваний в прошлом, суицидальные намерения или попытки в прошлом, проблемы со сном.
- **Насилие:** каким образом улаживаются конфликты в семье (например, в связи с опозданием ребенка с вечерней прогулки), в школе и на работе, наличие оружия в семье, ношение оружия подростком, половые сношения по принуждению, физические оскорбления.
- **Группировки:** члены, друзья в группировке, количество членов группировки в средней школе, соответствующие татуировки.

Самое важное в беседе с больным — установление психологического контакта. В процессе разговора следует обратить особое внимание подростка на его право конфиденциальности. Беседа должна проходить в спокойных условиях, без спешки, чаще всего ее проводят наедине с врачом.

**Гинекологическое исследование.** Правила гинекологического исследования подростков и детей в целом схожи. Присутствие родителей часто нежелательно, однако обязательным условием исследования служит присутствие медицинской сестры, позволяющее смягчить неблагоприятные психосоциальные последствия ситуации. На протяжении всего исследования врач должен поддерживать беседу. Девушку укладывают в гинекологическое положение; при этом врач должен стараться время от времени встречаться с ее глазами. Необходимое оборудование включает зеркала всех размеров, в том числе маленькое зеркало Педерсена (8 см в глубину). Зеркала размером 4–5 см обычно не используют, поскольку они не обеспечивают достаточного обзора; в ряде случаев целесообразно применять зеркало Хаффмана.

Вслед за осмотром наружных половых органов переходят к пальпации бартолиниевых и парауретральных желез (Скина). Затем пальпируют клитор, в норме толщина его 2–4 мм. Клитор шириной более 10 мм, особенно при наличии других признаков вирилизации, считают патологией. Кроме того, оценивают форму девственной плевы. Перед введением зеркала следует предупредить больную, что она ощутит некоторое давление. Прежде чем ввести зеркало во вход влагалища, целесообразно прикоснуться им к внутренней поверхности бедра. Следует избегать травматизации наружного мочеиспускательного канала; смещение задней спайки половых губ назад облегчает введение зеркала. Часто целесообразно объяснить пациентке правила расслабления мышц промежности.

После осмотра в зеркалах переходят к бимануальному исследованию. Девственницам вводят во влагалище один увлажненный палец руки в перчатке и пальпируют стенки влагалища, шейку матки, затем тело матки и придатки. Далее оценивают прямокишечно-маточное углубление и проводят ректовагинальное исследование.

В Интернете существует ряд сайтов для обучения подростка принципам первого гинекологического исследования. К ним относят:

- Сайт Североамериканского общества педиатров и подростковых гинекологов:  
<http://www.naspag.org>
- Общество подростковой медицины:  
<http://www.adoscent.health.org>
- Фонд осведомленности:  
<http://www.awarefoundation.org>

- Ассоциация специалистов в области репродуктивного здоровья: <http://www.arhp.org>
- GYN101: <http://www.gyn101.com>

В Американском обществе акушеров и гинекологов можно получить комплект инструментария, который включает информацию о том, как установить доверительные отношения с девушкой-подростком при ее гинекологическом обследовании, инструменты для обследования подростка, сведения о правилах разговора с подростками, брошюры для самих подростков, а также иные источники информации для специалистов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Cavanaugh R.* Obtaining a personal and confidential history from adolescents. An opportunity for prevention. *J Adolesc Health Care* 1986; 2: 118.
- Phillips S., Bohannon V. V., Heald F.* Teenager's choices regarding the presence of family members during the examination of genitalia. *J Adolesc Health Care* 1986; 7: 245.
- Pokorny S. F.* Pediatric vulvovaginitis. In: *Benign Diseases of the Vulva and Vagina* / R. Kaufman, E. Friedrich, H. Gardner (eds.). — Chicago: Year Book Medical Publishers, 1989. — P. 55.
- Pokorny S. F., Stormer J.* Atraumatic removal of secretions from the prepubertal vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 5.
- Ricciardi R.* First pelvic examination in the adolescent. *Nurse Practitioner Forum* 2000; 113: 161.
- Saipik R.* Adolescent contraception. In: *Pediatric Adolescent Gynecology*, 2nd edition / J. S. Sanfilippo, D. Muran, J. Dewhurst, P. Lee (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 305–17.
- Sanders J. M. Jr., Durant R. H., Chastain D. O.* Pediatricians' use of chaperones when performing gynecologic examinations on adolescent females. *J Adolesc Health Care* 1989; 10: 110.
- Talbot C. W.* The gynecologic examination of the pediatric patient. *Pediatr Ann* 1986; 15: 501.

## Глава 680

### Вульвовагинит

Вульвовагинит — самое распространенное гинекологическое заболевание детского и подросткового возраста. К главным клиническим проявлениям в порядке частоты относят влагалищные выделения, гиперемию и зуд. Раздражение вульвы и влагали-

ща развивается из-за отсутствия достаточного количества жировой ткани половых губ и лобковых волос, которые защищают наружные половые органы. Приседание ребенка ведет к раскрытию половых губ и обнажению чувствительных тканей, расположенных изнутри от девственной плевы. Близкое расположение заднего прохода и влагалища способствует обсеменению наружных половых органов энтеробактериями. В ряде случаев вульвовагинит обусловлен мастурбацией.

В условиях низкого уровня эстрогенов в препубертатном возрасте истонченный эпителий влагалища особенно чувствителен к бактериальной инфекции. С началом полового развития уровень эстрогенов в крови повышается, снижается рН содержимого влагалища, что способствует разрешению рецидивирующего вульвовагинита. Частично этот феномен объясняется повышением продукции молочной и уксусной кислоты, гликогена, а также пролиферацией эпителиоцитов слизистой оболочки влагалища и активацией роста нормальной бактериальной флоры (табл. 680.1).

Обследование ребенка с вульвовагинитом может включать посев влагалищного отделяемого,

цитологическое исследование и кольпоскопию. Экспресс-анализ на лейкоцитарную эстеразу позволяет быстро поставить диагноз вагинита и цервицита. Этот метод применяют в диагностике трихомоноза, кандидоза и бактериального вагиноза, а также для выявления гонококковой и хламидийной инфекции в секрете шейки матки.

**Физиологические выделения из половых путей.** Физиологические выделения из половых путей отмечаются при повышении уровня эстрогенов у здоровых девочек и подростков. Лечение не требуется.

**Патологические влагалищные выделения.** Жалобы на выделения из влагалища у детей довольно часты. Как правило, они являются первым проявлением вульвита, вагинита или вульвовагинита. К сопутствующим симптомам относят зуд, учащенное и болезненное мочеиспускание, энурез. Первыми проявлениями вульвита выступают болезненное мочеиспускание, зуд и гиперемия вульвы. Вульвит обычно длится дольше, чем вагинит; для последнего характерно наличие выделений без зуда, гиперемии и болезненного мочеиспускания. При вульвовагините эти симптомы сочетаются.

Таблица 680.1

## Инфекционный вульвовагинит

Заболевание (возбудитель)	Проявления	Диагностика	Лечение
Энтеробиоз ( <i>Enterobius vermicularis</i> )	Зуд в промежности (по ночам), симптомы со стороны ЖКТ, вульвовагинит в результате загрязнения фекалиями	Взрослые особи <i>Enterobius vermicularis</i> в кале или яйца на коже перианальной области	Мебендазол, при необходимости лечение повторяют каждые 3 нед.
Лямблиоз ( <i>Giardia lamblia</i> )	Бессимптомное течение либо влагалищные выделения, диарея, синдром мальабсорбции	Цисты или трофозоиты в кале	Метронидазол или мепакрин
Контагиозный моллюск	Очаги поражения на вульве — узелки с пупковидным вдавлением в центре и стержнем	Выделение поксвирусов	Механическое удаление кроковатой роговой массы
Лобковый педикулез ( <i>Phthirus pubis</i> )	Зуд, расчесы, голубые пятна на внутренней поверхности бедер или внизу живота	Гниды на волосах, вши на коже или одежде	Линдан (см. также т. 3, гл. 378)
Чесотка ( <i>Sarcoptes scabiei</i> )	Зуд по ночам, зудящие пузырьки, пустулы	Обнаружение клещей, черных яиц и фекалий при микроскопии	1% линдан
Шигеллез ( <i>Shigella spp.</i> )	Лихорадка, недомогание, диарея, кровь, слизь и гной в кале, схваткообразная боль в животе	Эритроциты и лейкоциты в кале, положительные результаты исследования на <i>Shigella spp.</i>	Триметоприм и сульфаметоксазол, хлорамфеникол, ампициллин или тетрациклин
Стафилококковая и стрептококковая инфекция	Влагалищные выделения; распространение инфекции из первичного очага	Положительные результаты посева на соответствующий возбудитель	Пенициллин или цефалоспорины

При обследовании ребенка обращают внимание на цвет, запах выделений и их продолжительность. К самым распространенным причинам вульвовагинита у детей относят плохой уход за ребенком, кандидозную инфекцию и инородное тело влагалища.

**Неспецифический вульвовагинит.** У девочек с недостаточной гигиеной промежности и половых органов развивается неспецифический вульвовагинит; на его долю приходится до 70 % вульвовагинита у детей. Выделения имеют бурый или зеленый цвет и неприятный запах, рН влагалищного содержимого 4,7–6,0. В 68 % случаев такой вульвовагинит сопровождается обсеменением наружных половых органов энтеробактериями из заднего прохода. Вторыми по частоте возбудителями выступают гемолитический стрептококк и золотистый стафилококк, которые обычно переносятся руками из носоглотки. К неспецифическому вульвовагиниту может вести раздражение наружных половых органов одеждой, лекарственными препаратами для местного применения, косметическими средствами, мылом и детергентами, используемыми для мытья ребенка и при стирке одежды; в ряде случаев — тесная одежда (джинсы, трико, колготки, нейлоновые трусы и бумажные подгузники с пластиковым слоем). Иногда вульвовагинит влечет хроническую инфекцию половых органов с серьезными психологическими последствиями для ребенка и его родителей. Девочке советуют не концентрировать внимание на этом заболевании и тщательно соблюдать гигиену наружных половых органов и промежности.

Лечение включает соблюдение гигиены наружных половых органов и промежности, отказ от тесной одежды, сидячие ванны с мягким мылом, воздушные ванны наружных половых органов. Девочкам объясняют правила гигиены половых органов и промежности: остатки фекалий удаляют в направлении от влагалища. При рецидивирующем вульвовагините назначают антибиотики, например амоксициллин или цефалоспорины. Иногда эффективны эстрогены для местного применения или мазь с полиспорином.

**Специфический вульвовагинит.** Самые распространенные возбудители специфического вульвовагинита у детей и подростков — *Gardnerella vaginalis*, несколько реже — *Candida spp.*, а также энтерококки и анаэробы (*Peptococcus spp.*, *Veillonella parvula*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*

*spp.*), иногда — простейшие, гельминты и вирусы. Лечение зависит от этиологического фактора (см. табл. 680.1).

**Кисты влагалища.** Кисты влагалища редки и в большинстве случаев обнаруживаются случайно. Это остатки вольфовых или мюллеровых протоков либо эпидермальные кисты. Лечение зависит от их расположения и структуры. Иссечение кист показано лишь при наличии клинической симптоматики.

**Кисты гартнерова канала.** Представляют собой рудиментарные части вольфова протока. У девочек этот проток обычно полностью регрессирует. В ряде случаев его остатки могут располагаться вдоль переднелатеральной стенки влагалища и вызывать боль при половом акте. При наличии такой симптоматики показано хирургическое иссечение кист.

**Спайки клитора.** Спайки клитора часто сопровождаются зудом в области клитора; при гинекологическом осмотре ребенок может расчесывать пораженную область. Гиперемия является непостоянным признаком. В процессе обследования врач пытается развести кожные складки клитора от его головки. Капюшон клитора у этих девочек спаян с головкой, при обследовании болезненный. Лечение состоит в ежедневном местном нанесении эстрогенов на область клитора в течение 1–2 нед. В редких случаях требуется хирургическое лечение.

**Сращение половых губ.** Это состояние характеризуется сращением малых половых губ от уровня, расположенного ниже клитора, до задней спайки (рис. 680.1). Бессимптомное сращение половых губ часто бывает у девочек до 6 лет. В подростковом возрасте низкий уровень эстрогенов в крови сопровождается местным воспалением. Задержка мочи во влагалище и рецидивирующий вульвовагинит провоцируют ИМП. Болезненное мочеиспускание отмечается у 20–40 % этих больных и требует лечения.

Методом выбора служит местное нанесение эстрогенов каждый вечер на протяжении 1 нед., что устраняет заболевания в 90 % случаев. Для профилактики рецидива сращения после механического разъединения половых губ рекомендуют местные гигиенические мероприятия и смягчающие средства (вазелиновое масло или оксид цинка в течение 1–2 мес.). Механическое разъединение половых губ рекомендуют лишь в тех случаях, когда это возможно без излишней травматизации.



Рис. 680.1. Сращения половых губ. См. также цветную вкладку

После разъединения губ проводят полноценное гинекологическое исследование для исключения сопутствующих аномалий, например поперечной перегородки влагалища.

**Кандидоз.** Кандидозная инфекция часто приводит к опрелости. Несмотря на редкость кандидозного вульвовагинита у детей, его требуется исключить, особенно у девочек с хроническим генерализованным гранулематозным кандидозом. Кандидоз может свидетельствовать о тяжелом иммунодефиците. В каждом случае следует исключать предрасполагающие факторы этого заболевания, например сахарный диабет. За исключением случаев хронического генерализованного гранулематозного кандидоза целесообразно назначать крем с производными имидазола (например, с клотримазолом) (см. также т. 3, гл. 283).

**Контагиозный моллюск.** Эту распространенную инфекцию кожи вызывает представитель семейства поксвирусов. Характерным симптомом служат папулы цвета нормальной кожи и полусферической формы с пупковидным вдавлением в центре. Центр вдавления содержит стержень из крошковатой массы. Поражение наружных половых органов происходит в результате самозаражения или при тесном (например, половом) контакте с больным человеком. Инкубационный период

2–7 нед. Диагноз подтверждает обнаружение при микроскопии мазка, окрашенного по Гимзе, моллюсковых телец. Лечение включает электрокоагуляцию, криодеструкцию патологических образований и механическое удаление крошковатой роговой массы.

**Опрелость.** Опрелость образуется в области наружных половых органов и ног в результате трения и увлажнения этих зон, преимущественно у лиц с ожирением. Опрелость может осложняться потницей и вторичным инфицированием. В пораженной области определяется гиперемия и мацерация. Больным рекомендуют соблюдать местную гигиену и использовать смягчающие средства, в редких случаях — слабые кортикостероиды для наружного применения.

**Импетиго.** Заболевание вызывает золотистый стафилококк фагогруппы II типа 71, довольно часто встречается у детей первых нескольких недель жизни. Источником инфекции могут быть мать, другие родственники или медицинский персонал. Импетиго поражает наружные половые органы и околопупочную область, появляются пузыри, которые впоследствии покрываются корками. При отсутствии своевременного лечения антибиотиками возможны распространение инфекции и осложнения (см. также т. 3, гл. 285).

**Отрубевидный лишай.** Заболевание вызывает дрожжевой гриб *Pityrosporum orbiculare*, появляются шелушащиеся папулы на туловище девушек, достигших репродуктивного возраста. В ряде случаев патологические образования возникают на лице и половых органах. Диагноз подтверждают при обнаружении гиф и спор в нативном препарате с добавлением 10% гидроксида натрия. Лечение сводится к местному применению средств с производными имидазола (например, с клотримазолом) (см. также т. 3, гл. 285).

**Вирус простого герпеса.** ВПГ типов 1 и 2 поражает область вульвы. Четкая зависимость типа вируса и локализации поражения отсутствует, но чаще всего вирус типа 2 поражает наружные половые органы, типа 1 — рот и лицо. Появляются папулы, которые превращаются в везикулы, поражаются спинномозговые ганглии. Дифференцируют с другими заболеваниями, сопровождающимися образованием эрозий и пузырей, в том числе опоясывающим герпесом. Окончательный диагноз ставят на основании данных посева или обнаружения вируса при электронной микроскопии. Местное

применение ацикловира снижает количество вирусов, выделяемых во внешнюю среду, и ускоряет заживление патологических очагов (см. также т. 3, гл. 299).

**Папилломавирусная инфекция.** Папилломавирусная инфекция развивается в результате поражения вирусом папилломы человека серотипов 6, 11, 16 и 18 и локализуется преимущественно в промежности. Серотипы 16 и 18 особенно часто predisполагают к опухолевому и предопухолевому поражению вульвы. Дифференциальную диагностику проводят с контагиозным моллюском, остроконечными кондиломами, дисплазией вульвы. При обнаружении папилломавирусной инфекции следует исключить возможность изнасилования ребенка. Лечение зависит от клинической картины (см. также т. 3, гл. 311).

#### **Склероатрофический лишай**

*Клинические проявления.* Это хроническое атрофическое заболевание кожи характеризуется наличием мелких плоских папул красного или лилового оттенка диаметром в несколько миллиметров. Слияваясь между собой, папулы образуют морщинистые атрофические бляшки. Очаг в промежности часто напоминает по виду часовое стекло или цифру «8» (рис. 680.2). Пузырьки и пузыри могут распространяться по всем наружным половым органам и приводить к кровотечениям. Склероатрофический лишай часто обнаруживают у детей перед половым созреванием; 10–15 % всех его случаев развивается у детей (см. также т. 3, гл. 365).

Начало заболевания в большинстве случаев приходится на возраст до 7 лет. Самый молодой возраст — несколько недель. С началом менархе симптомы сглаживаются, однако заболевание в большинстве случаев продолжается. Течение его обычно приступообразное, четкой связи между менархе и улучшением либо разрешением симптоматики отметить не удастся. Иногда лишай приводит к атрофии малых половых губ, фимозу клитора и контрактуре входа во влагалище.

*Этиология.* Причина склероатрофического лишая неизвестна; полагают, что патогенез связан с аутоиммунными механизмами. Существует четкая связь заболевания с некоторыми типами HLA. Доказан семейный характер склероатрофического лишая; иногда он сочетается с ограниченной склеродермией или боррелиозом. Одна из возможных причин склероатрофического лишая — дефицит 5 $\alpha$ -редуктазы. У 75 % больных по данным имму-



**Рис. 680.2.** Склероатрофический лишай

нофлюоресцентной микроскопии биоптатов из очагов поражения обнаруживают отложения фибрина, С3-компонента комплемента и IgM.

*Лечение* симптоматическое; назначают местные смягчающие средства и кортикостероиды. Последние относят к препаратам первого ряда как у детей, так и взрослых. На первом этапе используют 1–2% крем с гидрокортизоном. При отсутствии эффекта назначают короткие курсы 0,05% мази с бетаметазоном дипропионатом или клотримазолом. Это лечение вызывает минимальный побочный эффект. После снижения симптоматики возможно местное применение более слабых кортикостероидов. Предложены также препараты эстрогенов и андрогенов для местного применения, но они могут приводить к влагалищным выделениям, увеличению клитора и молочных желез. При вторичной инфекции назначают антибиотикотерапию. У некоторых больных развивается феномен Кебнера — механическая травма кожи в результате ее растирания или расчесывания; в подобных случаях следует избегать ношения тесной одежды и дополнительной травматизации половых органов. В качестве одного из методов лечения предложена лазерная вапоризация.

**Красный плоский лишай.** Красный плоский лишай часто поражает слизистую оболочку полости рта и подкожные структуры, поражение вульвы сопровождается появлением фиолетовых плоских

папул, напоминающих лейкоплакию. В полости рта возникают мелкие белые папулы в виде кружевного рисунка (преимущественно, на слизистой оболочке щек). Поражение вызывает выраженный зуд, приводит к расчесам и мацерации; в тяжелых случаях образуются эрозии и даже язвы. Для подтверждения диагноза требуется биопсия. Распространены обострения заболевания или рецидивы.

Лечение включает кортикостероиды (применяют местно либо вводят непосредственно в очаг поражения), а при выраженном зуде — антигистаминные препараты. При длительном течении гипертрофического красного плоского лишая возможно развитие плоскоклеточного рака, поэтому больным требуется диспансерное наблюдение, а при изменении характера образований — биопсия.

**Ограниченный нейродермит.** Это хроническое заболевание с образованием зудящих очагов лихенизации развивается в результате непрерывного расчеса кожи наружных половых органов с образованием трещин. Половые губы гипертрофированы, отечны, белого цвета. Эти изменения могут распространяться и на область лобка. Расчесы и воспаление замыкают порочный круг патогенеза. Ограниченный нейродермит бывает у детей нечасто. Лечение включает антигистаминные препараты и кортикостероиды (последние применяют местно либо вводят непосредственно в очаг поражения триамцинолон в дозе 5–10 мг/мл).

**Себорейный дерматит.** Это эритематозные сальные шелушащиеся пятна с четкими границами на лице, волосистой части головы, груди и в складках. Вокруг наружных половых органов возможны трещины с вторичным инфицированием. При вторичной бактериальной или грибковой инфекции возникает болевой синдром, зуд, болезненное мочеиспускание и влагалищное кровотечение. При острых эпизодах лечение включает сидячие ванны и раствор ацетата алюминия (жидкость Бурова) для местного применения. Больным следует исключить воздействие провоцирующих факторов — ношение тесной одежды или нейлоновых трусов. При вторичной инфекции показана системная антибиотикотерапия и местные противогрибковые средства.

**Атопический дерматит.** Атопический дерматит встречается у 3 % детей (см. также т. 3, гл. 203). Пациенты обычно страдают поллинозом и/или бронхиальной астмой, а в семейном анамнезе удается обнаружить сходные проявления у близких

родственников. Поражение вульвы сопровождается сильным зудом, гиперемией, образованием папул, везикул, мокнутий и корок. Иногда возникают сопутствующие шелушащиеся бляшки с четкими границами и очаги лихенизации. Зуд приводит к расчесам и эксфолиации. Часто встречается вторичная бактериальная или грибковая инфекция.

Для устранения зуда назначают антигистаминные средства. Целесообразно применение сидячих ванн с увлажняющими средствами и мягким мылом, а также местное применение кортикостероидов, например 1% гидрокортизоновой мази. При вторичной бактериальной или грибковой инфекции требуется специальное лечение.

**Дерматит.** Аллергический или простой контактный дерматит — это отечные эритематозные образования или мокнутия на коже, в ряде случаев — пузырьки или пустулы. Хронический контактный дерматит приводит к утолщению дермы и появлению очагов лихенизации. Для контактного дерматита характерна ограниченная зона поражения в месте контакта с провоцирующим веществом. В ряде случаев отмечают вторичное бактериальное или грибковое инфицирование. В качестве распространенных аллергенов выступают мыло, присыпки, средства для ванн, гигиенические аэрозоли, препараты для местного применения, туалетная бумага, латекс и некоторые виды одежды.

Лечение сводится к исключению контакта с аллергеном и назначению сидячих ванн или компрессов с раствором ацетата алюминия (жидкость Бурова). Местное применение слабых кортикостероидов (например, 0,5–1% мазь с гидрокортизоном) несколько раз в день оказывает дополнительное противовоспалительное действие, снижая раздражение вульвы. Для профилактики рецидивов следует избегать контакта кожи с провоцирующим веществом.

**Фолликулит.** Фолликулит может развиваться самостоятельно, после бритья или удаления волос при помощи воска; он характеризуется появлением папуло-пустул на фоне воспаления волосяного фолликула. Он бывает на любой поверхности кожи, покрытой волосами. При осмотре больных обнаруживают пустулы диаметром от 2 до 10 мм, в центре которых расположен волос. Спустя некоторое время пустула сменяется красной папулой. Самый распространенный возбудитель фолликулита — золотистый стафилококк. *Pseudomonas aeruginosa* приводит к развитию псевдомонадного

фолликулита (фолликулит «горячей ванны»). Лечение включает сидячие ванны и омывание пораженных участков раствором повидон-йода 1–2 раза в день. При неэффективности такого лечения лицам со стафилококковым фолликулитом назначают антибиотики — доксициклин, цефалоспорины или эритромицин.

**Псориаз вульвы.** Псориаз характеризуется появлением фиолетовых папул или бляшек с плотными серебристыми чешуйками на любом участке тела (рис. 680.3). Псориаз кожных складок имеет несколько иной характер по сравнению с конечностями. Очаги поражения на вульве без четкой границы, шелушащиеся бляшки расположены преимущественно на лобке. Псориаз вульвы обычно плохо поддается медикаментозному лечению. Для лечения используют крем с кортикостероидами (например, 1% крем с гидрокортизоном), устраняют вторичную инфекцию и зуд.

**Энтеробиоз.** Острицы (*Enterobius vermicularis*) представляют собой гельминтов, способных переносить бактерии из кишки в область промежности и вызывать рецидивирующий вульвовагинит (см. также т. 3, гл. 339). Самки остриц выходят на поверхность тела из заднего прохода и откладывают яйца. Вульвовагинит развивается у 20 % девочек, инфицированных *Enterobius vermicularis*. При подозрении на энтеробиоз и при рецидивирующем

вульвовагините проводят пробу с липкой лентой. Энтеробиоз сопровождается сильным зудом и расчесыванием области заднего прохода. Для лечения назначают пирантел (см. табл. 680.1).

**Шигеллез.** *Shigella flexneri* и *S. sonnei* вызывают разнообразные проявления со стороны ЖКТ и сопутствующий вагинит. У 47 % пациентов имеют место кровянистые влагалищные выделения, у 2 % — диарея. Метод выбора для лечения шигеллеза — антибиотикотерапия. Инфицирование шигеллами сопровождается скрытыми признаками поражения ЖКТ у членов семьи больного ребенка в 10 % случаев (см. также т. 3, гл. 250).

**Витилиго.** Витилиго называют розовые или бледные бляшки с четкой границей, склонные к распространению и слиянию (рис. 680.4). Кожа на поверхности пятен гладкая, не отличимая от окружающей кожи. Дифференцируют со склероатрофическим лишаем на основании бессимптомного течения витилиго. Лечение показано только для устранения косметического дефекта.

**Афты.** Афты на слизистой оболочке половых органов и полости рта имеют серо-зеленое основание и размер 1–10 мм. Этиология их остается неясной. Очаги поражения на вульве лечат местным применением кортикостероидов и анестетиков.

**Аллергические реакции на лекарственные средства.** Полиморфная экссудативная эритема



Рис. 680.3. Псориаз вульвы. См. также цветную вкладку



Рис. 680.4. Витилиго

характеризуется появлением очагов поражения на ладонях, подошвах и других частях тела, включая наружные половые органы. Длительность симптоматики обычно составляет 1 нед. Причиной может быть аллергическая реакция на лекарственный препарат либо предшествующее обострение герпетической инфекции.

**Синдром Стивенса–Джонсона.** Этот вариант полиморфной экссудативной эритемы сопровождается более тяжелым поражением слизистых оболочек. К развитию синдрома приводит прием НПВС, сульфаниламидов и некоторых противосудорожных средств. Синдром возможен в результате воздействия *Mycoplasma pneumoniae*. В среднем продромальный период составляет 1–14 дней и сопровождается лихорадкой, головной болью, болью в горле и недомоганием; в ряде случаев отмечают рвоту и диарею. Возможно одновременное поражение слизистой оболочки глаз и полости рта (см. также т. 3, гл. 206 и 207).

**Токсический эпидермальный некролиз.** Это состояние развивается на фоне приема различных препаратов и в 20–30 % случаев приводит к смертельному исходу. Характерен некроз больших участков кожи; в области наружных половых органов отмечают эрозии и язвы. Атрофия и влагалищные спайки вызывают боль во время полового акта (см. также т. 3, гл. 367).

**Гипертрофия половых губ.** Гипертрофия малых половых губ встречается нечасто; возможна гипертрофия одно- и двусторонняя. Иногда пациентки жалуются на дискомфорт или раздражение при ходьбе, езде на велосипеде, во время полового сношения. При бессимптомном течении больных убеждают в отсутствии необходимости лечения; в противном случае избыточную ткань иссекают, а на кожу накладывают швы. Иногда используют внутрикожный косметический шов. В раннем послеоперационном периоде может потребоваться установка мочевого катетера Фолея.

**Болезнь Крона.** Это хроническое гранулематозное заболевание без казеозного некроза поражает ЖКТ (см. т. 4, п. 418.2). Вместе с тем у 24 % женщин с болезнью Крона имеются проявления со стороны половых органов — гиперемия, отек и язвы. Многочисленные язвы на коже наружных половых органов имеют щелевидную структуру и значительную глубину. Возможна вторичная инфекция. При дифференциальной диагностике исключают саркоидоз, остроконечные и широкие

кондиломы, гидраденит. Подтверждает диагноз биопсия. Основная цель лечения сводится к устранению проявлений со стороны ЖКТ применением кортикостероидов и антибиотиков. При наличии очагов поражения в области наружных половых органов назначают местные средства с кортикостероидами, при вторичном инфицировании — антибиотики внутрь.

**Болезнь Бехчета.** В основе этого редкого хронического полиорганного заболевания лежит поражение сосудов (см. т. 3, гл. 219). К характерным клиническим проявлениям относят периодическое появление афт на слизистой оболочке полости рта и половых органов, а также увеит, васкулит кожи, синовит и менингоэнцефалит. Болезненные язвы в виде красных пятен на половых органах отмечают у 58–78 % пациентов. Лечение симптоматическое — применение местных анестетиков (например, лидокаина). Иногда при выраженных клинических проявлениях в место поражения вводят кортикостероиды. В тяжелых случаях назначают колхицин или метотрексат.

## ЛИТЕРАТУРА

- Brown M., Cartwright P., Snow B.* Common office problems in pediatric urology and gynecology. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44(5): 1091.
- Chacki M. R., Rozinetz C. A., Hill R.* et al. Leukocyte esterase dipstick as a rapid screening test for vaginitis and cervicitis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1986; 9: 185.
- Charles V., Charles S. X.* A case of vulvo-vaginal diphtheria in a girl of seven years. *Indian Pediatr* 1978; 15: 257.
- Davis A. J., Goldstein D. P.* Treatment of pediatric lichen sclerosus with the CO<sub>2</sub> laser. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1989; 2: 103.
- Fisher G., Rogers M.* Treatment of childhood vulvar lichen sclerosus with potent topical corticosteroid. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 235.
- Fivozinsky K., Laufer R.* Vulvar disorders in adolescence. *Adolesc Med* 1999; 10(2): 305.
- Gerstner G., Grunberger W., Boschitsch E.* et al. Vaginal organisms in prepubertal children with and without vulvovaginitis. *Arch Gynecol* 1982; 231: 247.
- Jones R.* Childhood vulvovaginitis and vaginal discharge in general practice. *Fam Pract* 1996; 13: 369.
- Koumantakis E. E., Hussan E. A., Deligeoroglou E. K.* et al. Vulvovaginitis during childhood and adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997; 10: 30.
- Leung A. K., Robson W. L., tay-Uybocho J.* The incidence of labial fusion in children. *J Pediatr Child Health* 1993; 29: 235.

- Murphy T., Nelson J.* Shigella vaginitis: Report of 38 patients and review of the literature. *Pediatrics* 1979; 63: 511.
- Paradise J., Willis E.* Probability of vaginal body in girls with genital complaints. *Am J Dis Child* 1985; 139: 472.
- Pokorny S.* Pediatric and adolescent gynecology. *Compr Ther* 1997; 23(5): 337.
- Quint E., Smith Y.* Vulvar disorders in adolescent patients. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(3): 593.
- Rau F., Muram D.* Vulvovaginitis in children. In: *Pediatric Adolescent gynecology, 2nd edition* / J. S. Sanfilippo et al. (eds.) — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 199.
- Ridley C.* Dermatologic conditions of the vulva. In: *Pediatric Adolescent gynecology, 2nd edition* / J. S. Sanfilippo et al. (eds.) — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 216.
- Schroeder B.* Vulvar disorders in adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27(1): 35.
- Sobel J. D.* Vaginitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1896.
- Williams T., Callen J., Owen L.* Vulvar disorders in the prepubertal female. *Pediatr Ann* 1986; 15: 588.
- Young S. J., Wells D. L., Ogden E. J.* Lichen sclerosus, genital trauma and child sexual abuse. *Aust Fam Physician* 1993; 22:729.

## Глава 681

### Кровотечения

Причиной изолированного влагалищного кровотечения у детей может быть прием половых гормонов, инородное тело влагалища, геморрагический цистит, гипотиреоз, преждевременное половое развитие, киста яичника, травма (в том числе и в плане полового преступления против детей), выпадение слизистой мочеиспускательного канала, вульвовагинит и новообразования. Нарушения менструального цикла изложены в т. 1, гл. 58.

**Инородное тело.** Влагалищное кровотечение у детей нередко связано с инородным телом влагалища, чаще всего с застрявшей туалетной бумагой, на что указывают зловонные выделения из влагалища, которые сочетаются с кровотечением. Иногда целесообразны рентгенография таза в прямой проекции и УЗИ тазовых органов. Инородное тело влагалища обнаруживается у 18 % девочек с влагалищным кровотечением и выделениями и у 50 % девочек с изолированным влагалищным кровотечением.

**Пролапс мочеиспускательного канала.** Влагалищное кровотечение может быть связано с

пролапсом мочеиспускательного канала. Это состояние проявляется в виде мягкого «объемного образования» из наружного отверстия мочеиспускательного канала (см. рис. 675.9), которое легко кровоточит. «Образование» изолировано от влагалища. В зависимости от его размера и степени обструкции мочеиспускательного канала пациентка может испытывать затруднение мочеиспускания. Таким больным целесообразно местное применение эстрогенов, поскольку дистальная часть мочеиспускательного канала чувствительна к ним. Пролапс мочеиспускательного канала у детей с влагалищным кровотечением часто не замечают.

**Травма половых органов.** Хотя большая часть этих травм имеет случайный характер, всегда следует исключать возможность жестокого отношения или полового преступления (см. т. 1, гл. 22). Тупая травма может сопровождаться разрывом подкожных сосудов в области промежности с подкожной гематомой в виде плотного округлого болезненного образования. При ушибе наружных половых органов лечения обычно не требуется. В случае небольшой гематомы вульвы кровотечение можно остановить путем сдавления пораженной области или прикладыванием льда. Иногда назначают анальгетики.

Проникающая травма вульвы, особенно при продолжающемся кровотечении, требует тщательного обследования ребенка, она часто наблюдается у детей, против которых совершено половое преступление. В каждом случае исключают травму кишки и мочевого пузыря.

**Опухоли половых органов.** При влагалищном кровотечении у ребенка следует исключить доброкачественное и злокачественное новообразование вульвы. Спектр опухолей — от капиллярной гемангиомы до рабдомиосаркомы, что обуславливает необходимость гистологического исследования биоптата. Наиболее распространены у детей эндодермальный рак (преимущественно, у детей младшего возраста), мезонефральный рак (из остатков мезонефрального протока, преимущественно у девочек старше 3 лет) и светлоклеточная аденокарцинома (у детей, чьи матери во время беременности принимали диэтилстильбэстрол) (см. т. 4, гл. 596 и гл. 684).

**Капиллярная венозная мальформация больших половых губ.** Причиной этого порока развития вен больших половых губ выступает увеличение кровоснабжения половых органов в процессе

полового развития. Дифференциальная диагностика включает гемангиому и другие пороки развития сосудов. Диагностируют по данным УЗИ, МРТ и ангиографии сосудов живота. Лечение состоит в иссечении сосудистого образования.

## ЛИТЕРАТУРА

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Dysfunctional Uterine Bleeding. ACOG Technical Bulletin 134. — Washington, DC, 1989.
- Anveden-Hertzberg L., Gauderer M. W., Elder J. S. Urethral prolapse: An often misdiagnosed cause of urogenital bleeding in girls. *Pediatr Emery Care* 1995; 11: 212.
- Grant D. B. Vaginal bleeding in childhood. *Pediatr Adolesc Gynecol* 1983; 1: 173.
- Kempinaire A., De Raev L., Roseeuw D. et al. Capillary-venous malformation in the labia majora of a 12-year-old girl. *Dermatology* 1997; 194: 405.
- Kerns D. L., Terman D. L., Larson C. S. The role of physicians in reporting and evaluating child sexual abuse cases. *The Future of Children* 1994; 4: 119.
- Munizarez D., Bradshaw K. D. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 1.
- Templeman C., Hertweck S. P., Muram D., Sanfilippo J. S. Vaginal bleeding in childhood and menstrual disorders in adolescence. In: *Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2nd edition / J. S. Sanfilippo et al. (eds.) — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 237–47.

## Глава 682

### Заболевания молочных желез

Молочные железы развиваются из эктодермы. Начиная с 6-й недели внутриутробного развития эпидермальные клетки мигрируют в мезенхиму с формированием гребней молочных желез; впоследствии из них образуются соски и млечные протоки, а затем и вся железа. Развитие молочных желез у здоровых девочек начинается в возрасте 8,5–13 лет. Скорость увеличения желез различна; часто отмечается временная асимметрия их размеров. Полное завершение развития молочных желез возможно в возрасте 20–23 лет.

**Самостоятельное обследование молочной железы.** Своевременная диагностика патологии молочной железы крайне важна для улучшения исхода лечения, в том числе по поводу рака молочной

железы. Всем девушкам-подросткам следует объяснять правила самостоятельного обследования желез (бокс 682.1).

#### ◆ Бокс 682.1. Методика самостоятельного обследования молочных желез

1. Лечь на спину. Ровнее расположить правую молочную железу, подложив под правое плечо подушку. При больших железах поддерживать правой рукой правую железу во время ее обследования левой рукой.
2. Пальпируют чувствительными подушечками трех средних пальцев левой руки. Поглаживающими движениями ищут объемные образования.
3. Для обнаружения инородной ткани плотно нажимают на железу.
4. Пропальпировать всю железу, включая переднюю грудную стенку по направлению к плечу. Исследование нельзя проводить второпях. При маленьких железах для обследования каждой из них требуется не менее 2 мин, при больших — несколько большее время.
5. Одним и тем же методом исследуют каждый фрагмент железы. Выбирают тот метод исследования, который представляется наиболее легким. Женщины и врачи рекомендуют три основных метода: движения по кругу (или по овалу), вертикальное смещение и исследование по клину.
6. После исследования правой железы переходят к левой, используя тот же принцип. Затем сравнивают полученные ощущения.
7. Некоторые женщины предпочитают исследование под душем — мокрая кожа позволяет легче определить объемное образование.
8. Можно осмотреть железы в зеркале, обратив внимание на изменение их формы и контура, втяжение соска или выделения из него.

Приводится с разрешения Американского общества по борьбе с раком.

**Пороки развития.** Полное отсутствие молочных желез, *амастия*, встречается редко; чаще она односторонняя и сочетается с другими пороками, например с синдромом Poland (аплазия грудных мышц, деформация ребер, срастание пальцев, аплазия лучевого нерва). Амастия может быть ятрогенной вследствие непреднамеренного иссечения молочных желез. *Ателией* называют отсутствие одного или обоих сосков. Это состояние встречается редко и может иметь место у детей с наличием обеих молочных желез. Оба порока развития требуют хирургического лечения.

*Добавочные молочные железы* (полимастия) и *добавочные соски* (полителия) сравнительно распространены (рис. 682.1); они развиваются вдоль млечных линий и часто не сопровождаются клиническими проявлениями. Отмечена связь между полителией и пороком развития мочевых путей, а также сердечно-сосудистой системы. В большинстве случаев хирургического лечения добавочных желез и сосков не требуется, однако при развитии клинической симптоматики оно возможно.



Рис. 682.1. Полителия

*Гипоплазия молочных желез* варьирует от практически полного их отсутствия до субъективного восприятия женщиной их недостаточной величины. Существуют три основные причины недостаточного развития или полного недоразвития молочных желез: 1) позднее начало развития; другие патологические признаки отсутствуют; 2) указания в семейном анамнезе на позднее развитие молочных желез у ближайших родственников; 3) яичниковая недостаточность (см. т. 2, гл. 176). Лечение зависит от основной причины.

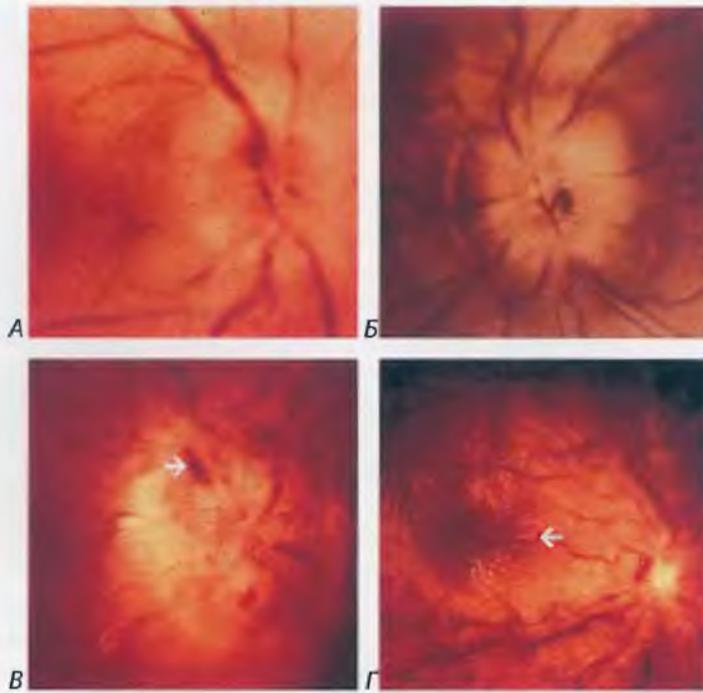
*Атрофия молочной железы* отмечается у некоторых девушек-подростков, что в большинстве случаев связано с изменением режима питания (нервная анорексия). Нормализация питания приводит к восстановлению ткани молочной железы.

**Аномалии молочных желез у новорожденных.** Двустороннюю гипертрофию молочных желез отмечают у тех новорожденных девочек, чьи матери имели повышенный уровень стероидных гормонов на поздних сроках беременности. В ряде случаев у этих новорожденных отмечают выделения из сосков. Повторные процедуры с молочными железами могут приводить к ухудшению состояния. Иногда гипертрофия сочетается с маститом; в подобных случаях показана антибиотикотерапия.

**Мастодиния.** Болезненное увеличение молочных желез (мастодиния) обычно сопряжено с овуляцией. Мастодиния отсутствует у подростков; для развития овуляции после менархе требуется около 18 мес. Мастодиния характеризуется периодическим ощущением дискомфорта в области молочных желез. Таким женщинам рекомендуются препараты из группы НПВС (например, ибупрофен) и ношение поддерживающего бюстгальтера.

**Объемные образования молочных желез.** Ретроспективный обзор заболеваний молочных желез у девушек-подростков показал, что около 54 % из них имеют фиброаденому, а 13 % — макромастию. Мастопатию отмечают у 24 %. На долю первичной и метастатической рабдомиосаркомы, метастатической нейробластомы и неходжкинской лимфомы приходится 2–3 % объемных образований молочной железы в указанной возрастной группе. К другим объемным образованиям относят полителию, добавочные молочные железы, мастит, гемангиому, некроз жировой ткани и воспаление лимфатических узлов. Причины объемного образования молочных желез в подростковом возрасте:

- Фиброаденома.
- Фиброзно-кистозная мастопатия.
- Киста молочной железы.
- Абсцесс/мастит.
- Внутрипротоковая папиллома.
- Некроз жировой ткани/липома.
- Листовидная опухоль.
- Аденоматозная гиперплазия.
- Редкие заболевания (гемангиома, лимфангиома, лимфома).
- Нормальная ткань молочной железы.
- Рак.



**Рис. 614.1.** (А) Отек диска зрительного нерва легкой степени. Гиперемия краев диска и венозный застой. (Б) Отек диска зрительного нерва умеренной степени. Диск отечный и выбухает. Сосуды в области зрительного нерва не просматриваются. (В) Отек диска зрительного нерва тяжелой степени. Кровоизлияния в области диска (стрелка) и микроинфаркты (участки размягчения, мягкие эксудаты) в фиброзном слое нерва. (Г) Макулярная звезда (стрелка) с сохранением отека в слое Генле макулы



**Рис. 680.1.** Сращения половых губ



**Рис. 680.3.** Псориаз вульвы



**Рис. 710.3.** Барабанная перепонка при остром среднем отите



**Рис. 710.4.** Барабанная перепонка при среднем отите с истечением

Обследование любого ребенка или подростка с объемным образованием молочной железы включает тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. Перед рентгенологическим исследованием необходима консультация рентгенолога. Для уточнения природы пальпируемого объемного образования часто прибегают к пункционной или аспирационной биопсии. Крупные опухоли молочной железы встречаются и у подростков. Быстрый рост опухоли и изъязвление кожи над ней свидетельствуют о злокачественном новообразовании, однако они не часты в детском возрасте. Клиническая картина опухолей разнообразна. Гигантскую фибroadену у подростков удаляют простым вылушиванием.

**Злокачественные опухоли.** *Случаи рака молочной железы* у подростков известны, хотя и очень редки. К факторам риска относят раннее менархе с ановуляторными циклами. Важнейшее значение в патогенезе рака имеет соотношение эстрогенов и андрогенов, причем последние дают защитный эффект.

*Листовидная опухоль* — редкая опухоль молочной железы, возможная у подростков. Для нее характерно асимметричное увеличение молочной железы и плотное подвижное объемное образование с четкими границами. Опухоль быстро растет и может достигать крупного размера. Фиксацию опухоли к коже или грудной стенке отмечают редко. Большинство этих опухолей доброкачественные, хотя известны случаи злокачественной листовидной опухоли с метастазированием. Вне зависимости от гистологического типа опухоли методом выбора ее лечения у подростков является иссечение. Злокачественная листовидная опухоль рецидивирует значительно чаще, чем доброкачественная. Известны случаи смертельного исхода у подростков с метастазирующей листовидной опухолью молочной железы.

Опухоль молочной железы может быть первым (экстрамедулярным) проявлением рецидива *острого лимфобластного лейкоза*. В литературе описан случай саркомы молочной железы у девушки-подростка после облучения, липосаркомы у 17-летней негритянки после перенесенной радикальной мастэктомии.

**Макромастия.** Причина выраженного увеличения молочной железы в процессе полового развития неизвестна; полагают, что она может быть связана с повышенной чувствительностью рецепторов мо-

лочной железы к эстрогенам. Макромастия имеет двусторонний характер и развивается в короткий период у девушек 13–17 лет. Макромастия у подростков сопряжена с физическими и психологическими трудностями: нарушается осанка, возникает дискомфорт в области молочных желез. Методом выбора лечения служит пластическая операция, но ее выполняют в позднем подростковом возрасте, когда развитие молочной железы уже завершено. Пластическая операция часто сопряжена с изменением расположения соска, что приводит к снижению его чувствительности и нарушению лактации. Всем подросткам с таким заболеванием необходима постоянная психологическая поддержка.

**Бугристые молочные железы.** Они возможны в результате приема кортикостероидов, особенно во время полового развития. Лечение сводится к пластической операции.

**Мастит и абсцесс молочной железы.** Лечение мастита и абсцесса молочной железы сводится к антибиотикотерапии, а при необходимости — вскрытию и дренированию очага поражения (см. также т. 1, гл. 57).

**Травма и воспаление.** Увеличение числа травм молочной железы у девушек-подростков объясняется растущей популярностью контактных видов спорта у этой категории лиц. Ушиб или гематома часто разрешаются самостоятельно с формированием кисты или фиброза; последний может привести к втяжению кожи или соска над очагом поражения. Эти изменения сходны с проявлениями злокачественных новообразований, поэтому единственный надежный способ дифференциальной диагностики — биопсия.

**Дисплазия молочных желез.** Это распространенное патологическое состояние сочетается с менструальным циклом. Гормональный дисбаланс может спровоцировать избыточный ответ молочных желез, особенно в верхненаружных квадрантах перед менструацией. Лечение зависит от выраженности проявлений; в ряде случаев целесообразно применение ибупрофена. Кроме того, рекомендуют отказаться от употребления метилксантинов и кофеина (чай, кофе, газированные напитки).

**Выделения из соска.** Выделения из соска требуют комплексного обследования ребенка; необходимо точно установить характер выделений (молоко, кровянистые или иного вида) (табл. 682.1). Обследование на галакторею у детей не отличается от такового взрослых. Для исключения пролактиномы

определяют уровень пролактина в сыворотке крови (см. т. 2, п. 150.2). При подозрении на опухоль гипофиза (например, у детей с гемианопсией) показаны лучевые методы исследования (КТ, МРТ). Причиной галактореи может быть гипотиреоз, который сопровождается активацией выработки ТТГ, а следовательно, и пролактина. Иногда к галакторее приводит прием некоторых лекарственных препаратов (табл. 682.2). Лечение галактореи (в отсутствие изменения уровня гормонов щитовидной железы) включает агонисты дофаминовых рецепторов — бромкриптин или каберголин (достинекс). В редких случаях прибегают к хирургическому лечению — трансфеноидальной аденомэктомии. Известны случаи галактореи у подростков, перенесших операцию на грудной клетке. Галакторея сохранялась на протяжении 2 мес. и сопровождалась транзиторной аменореей.

Таблица 682.1

#### Дифференциальная диагностика при выделениях из соска

Тип выделений	Дифференциальная диагностика (в порядке частоты)
Напоминают молоко	Галакторея
Различного цвета/вязкие	Эктазия млечных протоков
Гнойные	Мастит
Водянистые	Папиллома
	Рак
Серозные/серозно-геморрагические	Внутрипротоковая папиллома
	Фиброзно-кистозная мастопатия
	Рак
	Эктазия млечных протоков

Neinstein L. S. Breast masses in adolescents. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1994; 7: 119.

Таблица 682.2

#### Лекарственные препараты, вызывающие галакторею

Амитриптилин	Мепробамат	Сульпирид
Амфетамины	Метилдола	Трифлуоперазин
Андрогены	Метоклопрамид	Флуфеназин
Анестетики	Наркотические средства	Хлорпромазин
Галоперидол	Опиаты	Циметидин
Домперидон	Простагландины	Эстрогены
Ингибиторы МАО	Резерпин	

Yazigi R. A., Quintero C. H. Prolactin disorders. *Fertil Steril* 1997; 67: 215.

Кровянистые выделения из соска могут свидетельствовать об эктазии млечных протоков; в таких случаях показано цитологическое исследование жидкости и консультация хирурга. Бывают выделения из соска в сочетании с развитием желез околососкового кружка. Такая секреция эпизодическая, а цвет выделений, которые не напоминают молоко, варьирует от светлого до коричневого. Выделения продолжаются 3–5 нед.; иногда в этот период в молочной железе отмечают объемные образования. Это состояние доброкачественное и разрешается самостоятельно. Иногда у подростков отмечают внутрипротоковую папиллomu.

**Асимметрия молочных желез.** Начиная с периода новорожденности возможно одностороннее развитие молочных желез. У подростков асимметрия желез встречается в 25 % случаев и может сохраняться до 18 лет или дольше. Она распространена на стадиях полового развития по Таннеру от 2 до 4 (см. рис. 14.2).

## ЛИТЕРАТУРА

- Apter D., Vinko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 82.
- Briggs R., Walters M., Rosenthal D. Cystosarcoma phylloides in adolescent female patients. *Am J Surg* 1983; 146: 712.
- Cromer B., Frankel M., Kader L. Compliance with breast self-examination and instruction in healthy adolescents. *J Adolesc Health Care* 1989; 10: 105.
- Diehl G., Kaplan D. Breast masses in adolescent females. *J Adolesc Health Care* 1985; 6: 353.
- Ellegaard J., Bendix-Hanson K., Boesen A. et al. Breast tumor as a first manifestation of extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Scand J Haematol* 1984; 33: 288.
- Heyman R., Rauh J. Areolar gland discharge in adolescent females appears to be benign. *J Adolesc Health Care* 1983; 4: 285.
- Letson G., Moore D. Galactorrhea secondary to chest wall surgery in an adolescent. *J Adolesc Health Care* 1984; 5: 277.
- Neinstein L. Breast disease in adolescents and young women. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(3): 607.
- Ngala J. Fatal metastatic cystosarcoma phylloides in a young woman: Report of a case. *Arch Surg* 1983; 118: 871.
- Raganoonan C., Fairbairn J., Williams S. et al. Giant breast tumors of adolescence. *Aust N Z J Surg* 1987; 57: 243.
- Simmons P., Wold L. Surgically treated breast disease in adolescent females: A retrospective review of 185 cases. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1989; 2: 95.

Templeman C., Hertweck S. P. Breast disorders in the pediatric and adolescent patient. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27(1): 19.

Watkind F., Giacomantonio M., Salishury S. Nipple discharge and breast lump related to Montgomery's tubercles in adolescent females. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 718.

## Глава 683

### Гирсутизм и синдром поликистозных яичников

Гирсутизм (избыточный рост волос) следует различать с вирилизацией. Последняя включает увеличение количества волос, появление акне, огрубление голоса, изменение формы тела из-за прироста мышечной массы, увеличение клитора (см. т. 2, гл. 166). Преждевременным адренархе называют оволосение лобка и подмышечных впадин у детей до 8 лет (см. т. 2, гл. 152). Адренархе, обусловленное активацией выработки мужских половых гормонов в надпочечниках, обычно развивается в возрасте 12–18 лет (см. т. 1, гл. 14).

Полагают, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ) развивается с началом полового развития. У девушек-подростков обычно отмечают нарушения менструального цикла и гирсутизм (бокс 683.1). При УЗИ яичников отмечают большое количество кист (картина «жемчужного медальона»). По мере взросления подростка вероятность СПКЯ увеличивается и к 15 годам может достигать 26 %.

СПКЯ (синдром Штейна–Левенталя, постоянная ановуляция) — самая распространенная яичниковая причина гирсутизма. В настоящее время существуют противоречия относительно локализации основного дефекта — в ЦНС (нарушение гипоталамической или гипофизарной регуляции гонадотропинов) либо яичниках (дефект белковых гормонов, например ингибина, приводящий к нарушению обратной связи с гипофизом). Гормональные сдвиги при этом синдроме начинаются с избыточной выработки ЛГ (соотношение количества ЛГ и ФСГ достигает 2:1 или 3:1, увеличивается частота и амплитуда выбросов ЛГ). У подростков с гиперандрогенией усилен выброс ЛГ, аналогично таковому у взрослых с СПКЯ.

Помимо высокого уровня ЛГ данный синдром сопровождается инсулинорезистентностью

#### ◆ Бокс 683.1. Причины гирсутизма

##### Периферические

- Идиопатический гирсутизм
- Частичная резистентность к андрогенам (дефицит 5 $\alpha$ -редуктазы)
- Синдром HAIR-AN (инсулинорезистентность, гиперандрогения, гирсутизм и acanthosis nigricans)
- Гиперпролактинемия

##### Гонадные

- СПКЯ (в том числе постоянная хроническая ановуляция)
- Новообразования яичников (опухоль из клеток Сертоли и Лейдига, гранулезоклеточная опухоль, текома, гинандробластома, липидноклеточная опухоль, лютеома, гипернефрома, опухоль Бреннера)
- Дисгенезия гонад (мозаицизм при синдроме Тернера с XY- или H-Y-антигеном)

##### Надпочечниковые

- Синдром Кушинга
- Гиперреактивность надпочечников
- Врожденная гиперплазия надпочечников (классическая, скрытая, с началом у взрослых)
- Дефицит 21-гидроксилазы
- Дефицит 11-гидроксилазы
- Дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы
- Дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы
- Новообразование надпочечников (аденома, рак коры надпочечников)

##### Экзогенные

- Миноксидил
- Дилантин
- Циклоспорин
- Анаболические стероиды
- Ацетазоламид (диамокс)
- Пеницилламин
- Оральные контрацептивы с прогестагенами андрогенного действия
- Даназол
- Андрогены
- Псоралены
- Гидрохлоротиазид
- Фенотиазины

##### Пороки развития

- Трисомия 18 (синдром Эдвардса)
- Синдром Корнелии де Ланге
- Синдром Гурлер
- Первичный гипотиреоз

Bailey-Pridham D. D., Sanfilippo J. S. Hirsutism in the adolescent female. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 581.

клеток периферических тканей, что приводит к избыточной продукции андрогенов яичниками. Гиперинсулинемия сопровождается повышением биодоступности инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) и снижением продукции белка — переносчика ИФР-1. Усиление выработки андрогенов в яичниках может также объясняться активацией рецепторов ИФР-1. Превращение в периферических тканях андростендиона из яичников в тестостерон способствует увеличению общего количества тестостерона в сыворотке крови, что характерно для СПКЯ. Кроме того, у больных повышен риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца; у них повышен уровень триглицеридов крови.

Инсулинорезистентность — проявление синдрома *HAIR-AN* (гиперандрогения, гирсутизм и *acanthosis nigricans*). Этот синдром характеризуется дефектом инсулиновых рецепторов, наличием антител к ним, а также нарушением передачи сигнала на пострецепторном уровне. Подавление транспорта глюкозы и высокое содержание инсулина стимулируют активность Р450с-17 $\alpha$ -гидроксилазы — фермента, который принимает активное участие в образовании андрогенов яичниками. При СПКЯ наблюдается также нарушение регуляции ферментной системы Р450с-17 $\alpha$ .

Гирсутизм также наблюдается у подростков с гетерозиготной формой дефицита 21-гидроксилазы (см. т. 2, гл. 166). Иные формы врожденной гиперплазии надпочечников и пороки развития надпочечников также сопровождаются гирсутизмом. Дифференциальная диагностика СПКЯ и дефицита 21-гидроксилазы на основании клинической картины заболевания затруднительна.

*Гипертекоз*, который может быть наследственным, — один из вариантов СПКЯ; он характеризуется лютеинизацией клеток стромы яичников, удаленных от фолликулов, и повышенной выработкой андрогенов. Продукция андрогенов и их периферические эффекты при гипертекозе сходны с СПКЯ.

Некоторые лекарственные средства, облучение или хроническое раздражение кожных покровов (например, гипсовая повязка) могут также провоцировать локальный рост волос, не связанный с нарушением эндокринной функции.

**Лечение гирсутизма.** Лечение идиопатического гирсутизма и СПКЯ представлено в табл. 683.1. При гирсутизме вследствие гиперпролактинемии

эффективен бромкриптин. При СПКЯ у больных гипотиреозом целесообразно лечение препаратами тиреоидных гормонов, что приводит к быстрому разрешению симптоматики. При экзогенном гирсутизме (например, вследствие приема какого-либо лекарственного препарата) такое лечение не применяют. Однако даже при ликвидации избыточного действия андрогенов в тканях в ходе лечения в измененных волосяных фолликулах продолжается рост терминальных жестких волос. Удаляют волосы электроэпиляцией, но она эффективна только после устранения основной причины заболевания. Синдром и болезнь Кушинга, андрогенпродуцирующие опухоли и врожденная гиперплазия надпочечников описаны в т. 2, гл. 166 и 167.

Пациентам с СПКЯ и гиперинсулинемией назначают пероральное сахароснижающее средство, повышающее чувствительность инсулиновых рецепторов, — метформин. Цель лечения — снизить уровень инсулина в плазме крови, что сопровождается падением уровня ЛГ и тестостерона. Эффект развивается через 4–8 нед. Перед началом и во время лечения у пациентов периодически определяют биохимические показатели функции печени.

## ЛИТЕРАТУРА

- Apter D., Sieberg R., Laatikainen T.* Pulsatile secretion of luteinizing hormone in adolescents with hyperandrogenism. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1988; 1: 104.
- Belgorosky A., Rivarola M.* Progressive increase in non-sex hormone binding globulin-bound testosterone and estradiol from infancy to late prepuberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 234.
- Boor J. T., Herwig J., Schrezenmeir J.* et al. Familial insulin resistant diabetes associated with acanthosis nigricans, polycystic ovaries, hypogonadism, pigmentary retinopathy, labyrinthine deafness, and mental retardation. *Am J Med Genet* 1993; 45: 649.
- Franks S.* Polycystic ovary syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 77: 89.
- Gordon C.* Menstrual disorders in adolescents — excessive androgens and polycystic ovarian syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(3): 519.
- Judd H., Scully R., Herbst A.* et al. Familial hyperthecosis. Comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 976.
- Kamilaris T., DeBold C., Manolis K.* et al. Testosterone secreting adrenal adenoma in a peripubertal patient. *JAMA* 1987; 258: 2558.

Таблица 683.1

## Лечение гирсутизма: идиопатический гирсутизм и СПКЯ

Препарат	Дозы*	Комментарий
Пероральные контрацептивы (преимущественно эстрогенные)	35 мкг	Снижают уровень тестостерона, андростендиона и ДЭА-сульфата в плазме
Спиронолактон	По 100 мг 2 раза в день	Снижает продукцию андрогенов и конкурентно блокирует рецепторы андрогенов
Медроксипрогестерона ацетат длительного действия (Депо-Провера)	150–250 мг каждые 2–4 нед.	Снижает продукцию тестостерона и уровень 17-кетостероидов
Пипротерона ацетат	Диане, 2 мг Андрокур, 100 мг	Снижает уровень тестостерона, андростендиона и глобулина, связывающего половые гормоны; провоцирует инсулинемию
Лексаметазон	0,25–0,5 мг	Доза адекватна, если уровень свободного тестостерона в плазме < 15 нг/мл
Циметидин	По 200–300 мг 3–4 раза в день	Снижает уровень тестостерона, повышает уровень эстрадиола
Аналоги гонадолиберина (флутамид)	По 250 мг 3 раза в день	Ингибитор 5 $\alpha$ -редуктазы; снижает уровень тестостерона и андростендиона

\* Дозы рассчитаны на женщину с массой тела 70 кг. Приведены суточные дозы, если не указано иное.

Bailey-Pridham D. D., Sanfilippo J. S. Hirsutism in the adolescent female. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 581; печатается с любезного разрешения авторов.

Lindsay A., Voorhess M., MacGillivray M. Multicystic ovaries in primary hypothyroidism. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 433.

Parker L., Sack J., Fisher D. et al. The adrenarche: Prolactin, gonadotropins, adrenal androgens and cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 409.

Plouffe L. Jr. Disorders of excessive hair growth in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27(1): 79.

Rosen G., Kaplan B., Lobo R. Menstrual function and hirsutism in patients with gonadal dysgenesis. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 677.

Speroff L., Glass R. H., Kase N. G. Hirsutism. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 4th ed. / L. Speroff, R. H. Glass, N. G. Kase (eds.). – Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. – P. 523–56.

Zumog B., Freeman R., Coupa S. et al. A chronobiologic abnormality of luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 1206.

ков приходится около 1 % злокачественных опухолей у детей. 8 % всех злокачественных опухолей в брюшной полости представлены новообразованиями яичников. 10–30 % прооперированных новообразований яичника у детей или подростков было злокачественными. Следующие по частоте – параовариальные опухоли и новообразования матки. Влагалище и вульва также могут быть местом развития злокачественной либо доброкачественной опухоли у детей. Дисплазия шейки матки встречается у подростков. Объемные образования молочной железы описаны в гл. 682.

Химиотерапия, особенно алкилирующие средства (циклофосфамид, бусульфид, хлорамбуцил и хлорметин), оказывает неблагоприятное воздействие на половые клетки яичника женщины детородного возраста. Эффект комбинированных пероральных контрацептивов у девушек-подростков, получающих химиотерапию, остается спорным.

У женщин после перенесенной в детстве резекции злокачественной опухоли и лучевой терапии на область малого таза или живота повышен риск самопроизвольного аборта. Вместе с тем частота врожденных пороков развития у их детей по сравнению с общей популяцией не увеличена. При развитии преждевременной менопаузы показано экстракорпоральное оплодотворение донорской яйцеклетки.

## Глава 684

## Новообразования

Самое распространенное гинекологическое новообразование в детском возрасте развивается в яичнике и проявляется в виде объемного образования в брюшной полости. На новообразования яични-

## Яичники

**Киста яичника у новорожденных и детей.** Самое частое проявления опухоли яичника — боль и/или объемное образование в животе. Функциональная киста яичников редко сохраняется по прошествии периода новорожденности. Самым распространенным новообразованием яичников у подростков является тератома, в большинстве случаев доброкачественная. Ее признак — наличие кальцификатов на рентгенограмме брюшной полости. В процессе оперативного вмешательства обязательно осматривают противоположный яичник; при сомнении выполняют биопсию. Вторая по частоте доброкачественная опухоль яичника — аденома.

Хотя рак яичников встречается у детей крайне редко, на его долю приходится 0,2 % общего числа рака яичников. Среди герминогенных злокачественных опухолей наиболее распространена дисгерминома, реже — злокачественная тератома, опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, смешанноклеточные опухоли, гонадобластома (см. т. 4, гл. 596). Незрелая тератома и опухоль желточного мешка являются более злокачественными по сравнению с дисгерминомой и развиваются чаще до 10 лет. В этой возрастной группе 10-летняя выживаемость составляет 73 % при раке яичника, 44 % — опухолях стромы полового тяжа, 73 % — дисгермине, 33 % — злокачественной тератоме, 39 % — при опухолях желточного мешка, 25 % — эмбриональных опухолях, 30 % — при других герминогенных опухолях и 100 % — при гонадобластоме. Дисгерминома обычно развивается у детей с чистой дисгенезией гонад и кариотипом 46,XY; для постановки диагноза проводят цитогенетическое исследование со специальным окрашиванием Y-хромосомы. Для обследования детей со злокачественными опухолями яичника определяют уровень опухолевых маркеров —  $\alpha$ -фетопротеина, ракового эмбрионального антигена и антигена СА-125 (табл. 684.1). Герминогенные опухоли сопровождаются повышением уровня  $\alpha$ -фетопротеина, хорионического гонадотропина и хориоэмбрионального антигена.

**Лечение** включает оперативное вмешательство и послеоперационную химиотерапию, в ряде случаев — лучевую терапию. Важнейшее значение имеет определение стадии опухоли перед лечением. Для принятия решения о необходимости последующего лечения часто прибегают к диагностической лапаротомии.

Таблица 684.1

## Сывороточные опухолевые маркеры

Онкомаркер	Опухоль
СА-125	Эпителиальные опухоли (особенно серозные)
	Незрелая тератома (редко)
$\alpha$ -фетопротеин	Опухоль желточного мешка
	Эмбриональный рак
	Смешанные герминогенные опухоли
	Незрелая тератома (редко)
	Полнэмбриома (редко)
Хорионический гонадотропин	Хориокарцинома
	Эмбриональный рак
	Смешанные герминогенные опухоли
	Полиэмбриома
	Дисгерминома (редко)
ЛДГ	Дисгерминома
	Смешанные герминогенные опухоли
Эстрадиол	Текома
	Гранулезоклеточная опухоль
Тестостерон	Опухоли из клеток Сертоли
	Опухоли из клеток Лейдига
Ф9-эмбриогликан	Эмбриональный рак
	Опухоль желточного мешка
	Хориокарцинома
	Незрелая тератома
Ингибин	Гранулезоклеточная опухоль
Антимюллеровый фактор	Гранулезоклеточная опухоль

**Эмбриональный рак.** На его долю приходится около 6 % новообразований яичников в детском возрасте и 8 % герминогенных опухолей. Пациентов беспокоят усиливающаяся боль в животе и его вздутие. Эмбриональный рак имеет высокую степень злокачественности; средний возраст ребенка при постановке диагноза — 13–15 лет. У 60 % больных отмечают нарушения эндокринного статуса: ложное преждевременное половое развитие, влагалищные кровотечения и гирсутизм. Клетки эмбрионального рака продуцируют как хорионический гонадотропин, так и  $\alpha$ -фетопротеин. При раке I стадии лечение сводится к односторонней аднексэктомии.

**Опухоль желточного мешка.** Эта опухоль чаще других злокачественных новообразований яичников приводит к смерти. Средний возраст раз-

вития опухоли — 19 лет; характерной чертой является выделение клетками опухоли  $\alpha$ -фетопротеина и высокая чувствительность к лучевой терапии. На I стадии показана односторонняя аднексэктомия. Химиотерапию проводят независимо от стадии опухоли.

**Хориокарцинома.** Первичная хориокарцинома яичника встречается очень редко и обычно ведет к смерти, на ее долю приходится 0,6 % всех герминогенных опухолей.

**Смешанноклеточная герминогенная опухоль.** Доля этой опухоли составляет 4 % новообразований яичников у детей.

**Опухоль стромы полового тяжа.** На долю опухоли приходится 5 % новообразований яичника; наиболее распространена гранулезоклеточная опухоль. В детском возрасте опухоль может приводить к изосексуальному преждевременному половому развитию, а иногда — к вирилизации. К характерным гистологическим признакам относят блочную структуру опухоли, формирование фолликулов, микрокист, а также некроз клеток и высокую митотическую активность.

**Андробластома.** Это новообразование из клеток Сертоли–Лейдига является разновидностью опухоли стромы полового тяжа; на ее долю приходится до 2 % опухолей яичников у детей. У девочек препубертатного возраста встречается редко. Андробластома сопровождается вирилизацией. На I стадии показано хирургическое лечение — односторонняя аднексэктомия.

**Фолликулярная киста яичника.** Кисту обнаруживают у детей до начала полового развития; впоследствии она самостоятельно разрешается. По данным УЗИ фолликулярная киста выглядит в виде неэхогенного образования размером более 20 мм в максимальном диаметре. К характерным признакам относят отек паренхимы яичника и увеличение фолликулов коркового вещества.

**СПКЯ.** Этот синдром характеризуется нарушением менструальной функции (аменорея, олигоменорея) и андрогенией с началом полового развития (см. гл. 683).

**Функциональные кисты яичника и кровоизлияние в кисты.** Эти кисты отражают один из этапов нормального развития фолликула в процессе менструального цикла. Иногда киста долго сохраняется и начинает увеличиваться. После овуляции это состояние называют *кровоизлиянием в кисту желтого тела*; оно часто сопровождается клини-

ческой симптоматикой и хорошо видно при УЗИ. Кровоизлияние в кисту требует выжидательной тактики с периодическим УЗИ. В ряде случаев назначают монофазные пероральные контрацептивы.

**Перекрыт ножки объемного образования яичника.** Перекрыт ножки объемного образования яичника — это осложнение кисты яичника, которое всегда следует учитывать при дифференциальной диагностике опухолей яичника или боли в животе. В подобных случаях показано немедленное хирургическое вмешательство. Перекрыт часто сопровождается острой схваткообразной болью внизу живота, которая в большинстве случаев распространяется в ипсилатеральную нижнюю конечность. В детском возрасте возможен также двусторонний перекрыт ножки объемного образования яичника. При одностороннем перекрыте иногда требуется пликация придатков с противоположной стороны.

Частота перекрыта объемного образования яичника среди пациентов с доброкачественной опухолью яичника оставляет 25 %. Диагноз подтверждают с помощью цветного доплеровского исследования и лапароскопии. Перекрыт развивается преимущественно у пациентов с кистой или новообразованием яичника. Устранение перекрыта при лапароскопическом вмешательстве сопровождается нормальным функционированием яичника (по данным УЗИ в нем обнаруживают обычный процесс созревания фолликула). Таким образом, лапароскопическое вмешательство является предпочтительным методом лечения больных с перекрытом ножки объемного образования яичника.

**Самоампутация яичника.** Это наличие мелкого кальцифицированного свободного объекта в брюшной полости и отсутствие яичника. Течение может быть бессимптомным; диагностируют по данным УЗИ. В качестве одной из причин самоампутации предполагают бессимптомный перекрыт объемного образования яичника в процессе внутриутробного развития; впоследствии происходит его некроз, обызвествление и отделение.

**Ювенильная гранулезоклеточная опухоль.** На долю этой опухоли приходится 1–2 % опухолей яичника. Средний возраст пациентов, когда появляются симптомы, — 7,6 года, хотя этот показатель может варьировать от 6 мес. до 17,5 года. У большинства пациентов отмечают увеличение живота и преждевременное половое развитие. Полихимиоте-

рапия на основе цисплатина существенно улучшила прогноз у пациентов. К тяжелым осложнениям лечения относят нейро- и ототоксичность, угнетение кроветворения.

### Шейка матки

Частота дисплазии и рака шейки матки *in situ* у девушек 15–19 лет составляет 18,8:1000; частота подтвержденной биопсией дисплазии шейки матки любой степени тяжести среди подростков — 13,3:1000. В настоящее время широко распространена мэрлендская классификация дисплазии шейки матки по данным цитологического исследования мазка, окрашенного по Папаниколау. Патология среди подростков составляет 3,8%; в 1% случаев выявляют дисплазию шейки матки. У пациентов с дисплазией шейки матки часто обнаруживают папилломавирусную инфекцию и ненормальный состав микрофлоры влагалища. При дисплазии шейки матки показано наблюдение с периодической биопсией. Подросткам выполняют кольпоскопию. К другим патологическим состояниям шейки матки относят полипы и карциносаркому (смешанную, гетерологичную или гомологичную саркому).

### Доброкачественные и злокачественные новообразования тела матки

Аденокарцинома тела матки встречается у детей и подростков нечасто. Проявляется влагалищным кровотечением, которое не сопровождается преждевременным половым развитием. Лечение включает экстирпацию матки с придатками, а также лучевую и/или химиотерапию (в зависимости от результата оперативного вмешательства). При обнаружении объемного образования в малом тазу у подростка дифференциальная диагностика включает смешанные мезодермальные опухоли и лейомиому, крайне редко — лейомиосаркому. Клиническая картина разнообразна, но в большинстве случаев имеет место кровотечение из половых путей.

### Влагалище

*Киста гартнерова канала* — весьма распространенная патология влагалища. В большинстве случаев ее обнаруживают случайно, лечения не требуется. У пациентов, ведущих половую жизнь, появле-

ние боли при половом акте служит показанием к оперативному вмешательству (иссечение кисты). Киста парамезонефрального (мюллерова) протока клинически проявляется с началом менархе, когда полость заполняется кровью. Высок риск аденоматоза влагалища и шейки матки у женщин, которые при своем внутриутробном развитии подверглись действию диэтилстильбэстрола. Такие пациентки часто бесплодны; у них развиваются привычный аборт, аномалия маточных труб и полости матки. Редко прием матерью диэтилстильбэстрола во время беременности приводит у дочери к развитию светлоклеточной аденокарциномы влагалища и шейки матки.

*Ботриоидная саркома* — один из вариантов рака влагалища, который наиболее распространен в детском возрасте; оптимальное лечение сводится к хирургическому вмешательству. В послеоперационный период обычно назначают химиотерапию. Любые сомнительные образования вульвы следует направлять на гистологическое исследование. Известны случаи липосаркомы вульвы в 15 лет и меланомы вульвы в 14 лет.

### ЛИТЕРАТУРА

- Ablin A., Issacs H. Jr. Germ cell tumors. In: Pediatric Oncology / P. A. Pizzo, D. G. Poplack (eds.). — Philadelphia: J. B. Lippincott, 1989. — P. 713–31.
- Berenson A., Pokorny S., Button R. The autoamputated ovary: A rare cause of abdominal calcification. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1989; 2: 99.
- Brooks J., Livolsi V. Liposarcoma presenting on the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 73.
- Calaminus G., Wessalowski R., Harms D. et al. Juvenile granulosa cell-tumors of the ovary in children and adolescents. Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 447.
- Cohen Z., Shinhar D., Kopernik G. et al. The laparoscopic approach to uterine adnexal torsion in childhood. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1557.
- Copeland L. J., Gershenson D. M., Saul P. B. et al. Sarcoma botryoides of the female genital tract. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 262.
- Fields K. R., Neimstein L. S. Uterine myomas in adolescents. Case reports and a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9: 195.
- Freedman R., Kopf A., Jones W. Malignant melanoma in association with lichen sclerosus on the vulva of a 14-year old. *Am J Dermatopathol* 1984; 6: 253.
- Graif M., Itzchak Y. Sonographic evaluation of ovarian torsion in childhood and adolescence. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 647.

- Gribben M., Ein S. H., Mancer K. Pediatric malignant ovarian tumors: A three year review. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 480.
- Gujon F., Paraskevas M., Brunham R. The association of sexually transmitted disease with cervical intraepithelial neoplasia: A case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 185.
- Hassan E., Relakis C., Maralliotakis I. et al. Cervical cytology in adolescence. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24: 28.
- Hicks M. L., Piver S. Conservative surgery plus adjuvant therapy for vulvovaginal rhabdomyosarcoma, diethylstilbestrol, clear cell adenocarcinoma of the vagina and unilateral germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 219.
- Kozlowski K. Ovarian masses. *Adolesc Med: State of the Art Reviews* 1999; 10: 2.
- Liapi C., Evain-Biron D. Diagnosis of ovarian follicular cyst from birth to puberty: A report of 20 cases. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 91.
- Major T., Borsos A., Lampc L. et al. Ovarian malignancies in childhood and adolescence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 65.
- Mangan S. A., Legano L. A., Rosen C. M. et al. Increased prevalence of abnormal Papanicolaou smears in early adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 481.
- Nicholson H. S., Byrne J. Fertility and pregnancy after treatment for cancer during childhood or adolescence. *Cancer* 1993; 71 (Suppl.): 3392.
- Owens K., Honebrink A. Gynecologic care of medically complicated adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 631.
- Parker-Jones K. Gynecologic issues in pediatric oncology. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 200.
- Pfeifer S., Gosman G. Evaluation of adnexal masses in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 573.
- Pippro S., Mustanicmi L., Lenko H. et al. Surgery for ovarian masses during childhood and adolescence: A report of 79 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12: 223.
- Powell J. L., Otis C. N. Management of advanced juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 282.
- Rosenfeld W. D., Kleinhatis S., Jutcher R. et al. Leiomyoma in a 15-year-old girl. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1988; 1: 109.
- Roye C. F. Abnormal cervical cytology in adolescents: A literature review. *J Adolesc Health* 1992; 13: 643.
- Sadeghi S., Hsieh E., Gonn S. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults: Results of data analysis of mass Papanicolaou screening of 796,337 women in the United States in 1981. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 726.
- Sagot P., Lopes P., Mensier A. et al. Carbon dioxide laser treatment of cervical dysplasia in teenagers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 46: 143.
- Shalev E., Bustan M., Yarom I. et al. Recovery of ovarian function after laparoscopic detorsion. *Hum Reprod* 1995; 10: 2965.

- Starceski P., Lee P., Siever W. Bilateral ovarian pathology and torsion in infancy: Assessment of pubertal and gonadal function. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1988; 1: 199.
- Young R. H., Kozakewich W. P., Scully R. E. Metastatic ovarian tumors in children: A report of 14 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 8.

## Глава 685

### Пороки развития вульвы, влагалища и нарушение дифференцировки мюллеровых протоков

**Эмбриология.** На 8-й неделе внутриутробного развития происходит формирование матки путем слияния каудальных отделов мюллеровых протоков. Слияние начинается с каудальной части (мюллерова бугорка) и завершается на уровне дна матки. Срединная перегородка сохраняется до конца I триместра внутриутробного развития.

Влагалище формируется из терминального отдела маточно-влагалищного канала (мюллерова бугорка). Влагалищная эпителиальная пластинка берет начало из ткани маточно-влагалищного канала и мюллерова протока. Двусторонняя инвагинация влагалищной эпителиальной пластинки в ее каудальном отделе формирует канал матки. Формирование канала продолжается в каудальном направлении с образованием влагалища и его удлинением; таким образом, краниальные  $\frac{2}{3}$  влагалища берут начало из мюллерова канала, а каудальная треть имеет урогенитальное происхождение.

За развитие мюллеровых протоков отвечает парамезонефральная система. Нарушение их дифференцировки характеризуется угнетением латерального слияния или резорбции вертикальной срединной перегородки. Из-за тесной анатомической и эмбриологической связи развития мочевой и половой систем нарушение дифференцировки мюллеровых протоков сопровождается пороками развития мочевых путей. Иногда имеют место и пороки развития скелета, например spina bifida (без спинномозговой грыжи) (табл. 685.1 и 685.2).

**Атрезия девственной плевы.** Клинически проявляется первичной аменореей; вторичные половые признаки — в норме; требует хирургического

лечения. В процессе оперативного вмешательства необходимо обследование влагалища для исключения других пороков его развития.

Таблица 685.1

### Распространенные нарушения дифференцировки мюллеровых протоков

Гидрокольпос	Накопление слизи или жидкости, не содержащей крови, во влагалище
Гемигематометра	Атрезия сегмента влагалища с накоплением менструальной крови
Гидросальпинкс	Накопление серозной жидкости в фаллопиевых трубах, частого исхода пиосальпинкса
Раздвоенная матка	Две шейки матки, каждая соединяется с одним рогом матки
Двууголая матка	Одна шейка матки соединяется с двумя рогами
Одноуголая матка	Следствие неопущения одного мюллерова протока

**Врожденное отсутствие влагалища (синдром Майера–Рокитанского–Кюстера).** Частота синдрома — 1:4000–1:5000 новорожденных. Этиология неизвестна. Агенезия влагалища характеризуется первичной аменореей, нормальным строением наружных половых органов, удвоением матки, гипоплазией маточных труб, нормальным строением яичников, нормальным женским кариотипом и фенотипом, а также сопутствующими пороками развития скелета и почек. Диагноз ставят чаще в подростковом возрасте. Отсутствие влагалища

имеет большое анатомическое, физиологическое и психологическое влияние на пациента и его семью.

Лечение обычно откладывают до готовности к половой жизни. Консервативное лечение сводится к использованию влагалищного расширителя для создания функционального влагалища. Комбинированная лапароскопическая операция на вульве включает введение оливы с нитью в преддверие влагалища, при этом швы выводят через подпузырное пространство. Увеличение напряжения стенок приводит к формированию функционального влагалища. Альтернативный успешный метод лечения — кольпопоз с использованием расщепленного кожного лоскута по Мак-Инду.

Синдром Майера–Рокитанского–Кюстера сопровождается поражением других органов и систем, чаще всего пороком развития мочевых путей — преимущественно односторонним отсутствием почки или мочеточника (27%), а также пороком развития скелета (12%), преимущественно позвонков.

**Неполное вертикальное слияние влагалища.** Поперечная или продольная перегородка влагалища представляет собой следствие незавершенного формирования его канала. Нечасто у пациенток имеет место ложная аменорея (криптоменорея), периодическая боль внизу живота. Следует проводить дифференциальную диагностику нарушения дифференцировки мюллеровых протоков и тестикулярной феминизации (резистентность к андрогенам); в последнем случае уровень андрогенов в

Таблица 685.2

### Наследственные заболевания, сочетающиеся с нарушением дифференцировки мюллеровых протоков

Тип наследования	Заболевание	Сопутствующее нарушение дифференцировки мюллеровых протоков
Аутосомно-доминантный	Камптобрахидактилия	Продольная перегородка влагалища
	Пороки развития кистей, стоп и гениталий	Неполное слияние мюллеровых протоков
Аутосомно-рецессивный	Синдром Кауфмана–Мак-Кьюсика	Поперечная влагалищная перегородка
	Синдром Йохансон–Близара	Продольная влагалищная перегородка
	Пороки развития почек, гениталий, среднего уха	Атрезия влагалища
	Синдром Фрейзера	Неполное слияние мюллеровых протоков
	Синдром маточной грыжи	Сохранение производных мюллеровых протоков
Полигенный/мультифакторный	Синдром Майера–Рокитанского–Кюстера	Аплазия мюллеровых протоков
Сцепленное с X-хромосомой	Синдром маточной грыжи	Сохранение производных мюллеровых протоков

сыворотке крови близок к показателям у мужчин. Нарушение дифференцировки мюллеровых протоков встречается с частотой 1:50 000–1:20 000, что несколько чаще по сравнению с тестикулярной феминизацией. Первичная аменорея является следствием, главным образом, дисгенезии гонад.

Пороки развития почек отмечаются у 34 % таких пациенток, скелета — у 12 %. Односторонняя агенезия почки встречается в 15 % случаев. Самые распространенные пороки развития скелета связаны с аномалией строения позвонков. Нарушение дифференцировки мюллеровых протоков может сочетаться с синдромом Клиппеля—Фейля. Эти пациентки обычно имеют нормальный женский кариотип (46,XX), однако в аутосомах отмечается транслокация 12q и 14q. Известны случаи заболевания братьев и сестер, а также семейное заболевание с различной экспрессией нарушений дифференцировки мюллеровых протоков, пороков развития почек и скелета.

Диагноз ставят на основании данных УЗИ; КТ и МРТ используют для уточнения тех или иных пороков. Иногда у пациентов с объемным образованием малого таза прибегают к диагностической лапароскопии. Сопутствующие пороки развития других органов и систем обнаруживают с помощью УЗИ и рентгенографии. Всем больным определяют кариотип.

Пластику влагалища откладывают до пубертатного возраста; в это время пациент и его семья должны получать психологическую поддержку и адекватное медицинское консультирование. Операцию по Мак-Инду проводят с использованием кожного лоскута (чаще всего — с области ягодиц), который используют для формирования влагалища путем рассечения области наружных половых органов. Со временем эпителий трансплантата приобретает свойства нормального влагалищного эпителия. При других реконструктивных операциях используют кожно-фасциальный лоскут. Разнообразные процедуры с расширителями приводят к увеличению влагалища, что делает возможным половые сношения. Известны случаи развития плоскоклеточного рака трансплантата, однако многие специалисты считают, что он связан с типом самого лоскута. Основной метод лечения этого рака — лучевая терапия.

**Поперечная влагалищная перегородка.** Частота ее составляет около 1:80 000. У пациентки обычно имеют место ложная аменорея (крипто-

менорея) с периодической болью внизу живота и объемное образование живота. Поперечная влагалищная перегородка обычно бессимптомна до начала полового развития, однако известны случаи развития гематокольпоса и гематометры у детей. Перегородка может сочетаться с другими врожденными пороками, однако реже, чем при нарушении дифференцировки мюллеровых протоков. Самая распространенная ее локализация — между средней и верхней третью влагалища. У пациенток обычно здоровая матка, хотя фертильность может страдать (по результатам одного исследования, у 47 % женщин с этим пороком развился самопроизвольный аборт). Чем выше уровень перегородки, тем хуже прогноз. Регургитация менструальной крови повышает вероятность эндометриоза.

Обследование пациентки с поперечной влагалищной перегородкой включает тщательное исследование малого таза, в том числе лучевыми методами, для исключения других пороков развития внутренних органов. Лечение сводится к резекции перегородки со стороны влагалища и попытке создания анастомоза между верхним и нижним сегментом для профилактики стеноза. В ряде случаев может потребоваться кожная пластика. Для поддержания проходимости влагалища в его просвет устанавливают стент Lucite.

**Нарушение латерального слияния.** Эта группа врожденных пороков включает патологические состояния, связанные с продольной перегородкой без обструкции влагалища или с обструкцией одной его половины. В последнем случае у пациенток могут быть раздвоенная матка и объемное образование малого таза вследствие регургитации менструальной крови. Наличие циклической менструации свидетельствует об оттоке от одного из рогов матки.

**Пороки развития матки.** Частота пороков развития матки варьирует от 1:100 до 1:1000. Разные формы порока имеют различные клинические проявления. Могут иметь место первичная аменорея, нерегулярная или регулярная менструация, бессимптомное объемное образование малого таза либо дисменорея. Гибель плода или бесплодие у подростка либо взрослой женщины должны навести на мысль об аномалии строения матки.

Диагностика включает УЗИ малого таза, обследование мочевых путей и скелета. В зависимости от клинической картины и данных лабораторного исследования могут потребоваться определение кариотипа и диагностическая лапароскопия.

Лечение зависит от типа порока: хирургическое лечение включает метропластику Штрассмана, Джонса, Томкинса или гистероскопическую резекцию матки. Кроме того, необходимо устранить обструкцию оттока содержимого матки; для этого создают влагалищное окно либо иссекают существующую половину влагалища. В случаях регургитации менструальной крови показано соответствующее хирургическое лечение.

**Врожденная атрезия шейки матки.** Это крайне редкая аномалия обычно проявляется с началом полового развития в виде первичной аменореи (криптоменорея) и периодической боли внизу живота. У 5–10 % пациенток имеют место тяжелые сопутствующие врожденные пороки почек. При обследовании удается установить полное отсутствие шейки матки при наличии ее тела. Лучевые методы исследования малого таза помогают установить правильный диагноз. Лечение может включать лапаротомию для создания маточно-влагалищного сообщения. При его невозможности показана экстирпация матки. Сопутствующие аномалии включают мезонефральную кисту (остаток вольфова протока), неполное удвоение внутренних половых органов (например, раздвоенная матка), одностороннюю аплазию почки, а в ряде случаев — пороки развития органов ЖКТ (42,9 %), дыхательной системы (47,6 %), ЦНС (28,6 %), сердечно-сосудистой системы (38,1 %) и опорно-двигательного аппарата (33,3 %).

**Полное удвоение вульвы.** Этот редкий врожденный порок у новорожденных включает удвоение вульвы, влагалища, мочевого пузыря, раздвоенную матку, одну прямую кишку и задний проход, а также две системы почек.

**Гипертрофия половых губ.** При рождении возможны удлиненные малые половые губы. Обычно это состояние бессимптомно; если пациентка испытывает дискомфорт при ношении тесного нижнего белья, показано хирургическое вмешательство.

**Аномалии клитора.** Агенезия клитора встречается редко. Возможно удвоение клитора, часто в сочетании с аномалией тазовых органов (агенезия других половых органов и экстрофия мочевого пузыря).

**Аномалии девственной плевы.** Атрезия девственной плевы у детей часто сочетается с мукоколюпсом; возможны гематоколюпос и гематометра. Девственная плева может быть решетчатой или стенозирующей.

**Врожденная клоака.** Это общий мочеполовой синус с анальным и мочеиспускательным отверстием. Единое отверстие (клоака) требует хирургического лечения.

### **Лечение неотложных состояний, связанных с врожденными пороками развития женских половых органов**

Клиническая картина при нарушениях дифференцировки мюллеровых протоков разнообразна. У больных отмечают объемное образование малого таза, в ряде случаев с клиническими проявлениями. Выпячивающее объемное образование влагалища или наличие половины влагалища свидетельствует о полном либо частичном нарушении проходимости выносящего тракта. Подростки могут предъявлять жалобы на боль внизу живота; возможна первичная аменорея либо ее развитие через несколько месяцев после менархе. Бессимптомное течение может быть до тех пор, пока не будет повторного случая гибели плода. При развитии острых симптомов показано хирургическое оперативное лечение.

**Обструкция выносящего тракта.** Причиной обструкции выносящего тракта матки или влагалища могут служить разнообразные патологические состояния, включая атрезия девственной плевы, поперечную перегородку влагалища, рудиментарный рог матки (который не сообщается с влагалищем). По мере накопления менструальной крови проксимально от места обструкции возможны гематоколюпос или гематометра, которые сопровождаются приступообразной болью внизу живота или появлением объемного образования в полости малого таза. Те или иные осложнения предполагают по уровню непроходимости.

**Дистальная перегородка влагалища/атрезия девственной плевы.** Это самый частый порок развития, приводящий к непроходимости; известны его семейные случаи. В период новорожденности и раннего детского возраста эту патологию обнаруживают при гинекологическом исследовании — выпирающая перегородка влагалища из-за мукоколюпоса в результате воздействия эстрогенов материнского организма. Если патология не замечена в этом возрасте, она остается нераспознанной до периода полового созревания, когда начинается накопление менструальной крови. Клинически проявляется выпирающей синюшно-черной перегородкой влагалища, болью, первичной аменореей;

вторичные половые признаки без патологии. В зависимости от обстоятельств у пациентки возможны периодическая боль внизу живота и объемное образование в малом тазу.

Лечение включает иссечение/рассечение перегородки, восстанавливающее отток менструальной крови. При наличии клинических проявлений оперативное вмешательство показано при постановке диагноза. Несмотря на возможность операции в любом возрасте, в послеоперационный период целесообразно назначение эстрогенов, поэтому хирургическое вмешательство предпочтительно у подростков.

**Проксимальная или срединная поперечная перегородка влагалища.** Дефекты вертикального слияния могут приводить к формированию поперечной перегородки влагалища; сплошная поперечная перегородка ведет к развитию гематокольпоса и гематометры у подростков либо мукокольпоса у детей. При небольшом точечном отверстии во влагалище скапливается жидкость. Как и при сплошной перегородке, возможно объемное образование в малом тазу. По данным лучевых методов исследования влагалище выглядит коротким и заканчивается слепо. Необходимость резекции перегородки зависит от наличия в нем отверстия. Через него пытаются ввести катетер с последующей резекцией перегородки. В послеоперационный период возможна установка влагалищного стента.

**Рудиментарный рог матки.** Это неотложное состояние развивается при наличии рога с функционирующим эндометрием и обструкцией выносящего тракта. По аналогии с другими вариантами нарушения оттока из полости матки больные жалуются на сильную боль внизу живота. Первичная аменорея часто отсутствует, поскольку вероятность обструкции противоположного рога низка. Известны случаи бессимптомного разрыва рудиментарного рога у взрослых.

Диагностика основана на данных УЗИ. Для исключения сопутствующих пороков развития проводят экскреторную урографию или УЗИ почек. При наличии признаков функционирующего эндометрия в рудиментарном роге матки рекомендуют ее экстирпацию.

**Беременность в рудиментарном роге матки.** Частота этого состояния составляет 1:40 000 беременностей и 1:5000–1:15 000 эктопических беременностей. Причиной этой патологии могут служить фиброзно-мышечные или фиброзные тяжи,

соединяющие однорогую матку и рудиментарный рог, однако в 80–85 % случаев эти образования не сообщаются. В последних случаях беременность развивается благодаря миграции сперматозоидов или оплодотворенной яйцеклетки через брюшную полость. В отличие от трубной беременности беременность в рудиментарном роге матки часто остается нераспознанной до II триместра. Из-за массивного мышечного слоя рога матки разрыв стенки по сравнению с трубной беременностью развивается позже.

В большинстве случаев диагноз ставят после разрыва стенки рога, когда больная находится в шоковом состоянии либо жалуется на острую боль в животе; симптомы раздражения брюшины при этом положительные. Разрыв стенки рога может осложняться массивным кровотечением в брюшную полость, угрожающим жизни, что служит показанием к немедленному оперативному вмешательству. Материнская смертность при этом состоянии равна 5 %; у 90 % больных летальный исход развивается в течение 10–15 мин после разрыва стенки рога. Плод погибает в 98 % случаев.

Перед разрывом диагностика беременности в рудиментарном роге матки может быть затруднительной. Ее следует заподозрить у любой беременной с подтвержденным рудиментарным рогом. У женщин, которым предварительно не был установлен диагноз рудиментарного рога, влагалищное исследование на ранних стадиях беременности позволяет обнаружить типичные признаки трубной беременности — отклонение шейки матки в одну сторону, а объемного образования в области придатков матки — в другую. При УЗИ перед разрывом стенки рога определяются плодное яйцо и плацента в просвете рога неподалеку от слегка увеличенного тела матки.

Лечение — резекция рудиментарного рога.

**Острая задержка мочи.** Нарушение оттока из матки или влагалища с развитием гематокольпоса и/или гематометры у подростков либо мукокольпоса у детей может вызвать острую задержку мочи. Накапливающаяся жидкость во влагалище сдавливает мочеиспускательный канал. Если наполненная жидкостью матка начинает оказывать давление на заднюю стенку мочевого пузыря и изменяет угол мочеиспускательного канала, вероятность острой задержки мочи повышается. Этому способствует сдавление растянутым влагалищем крестцового сплетения.

К обычным клиническим проявлениям у подростков относят боль внизу живота и задержку мочи; иногда этой картине несколько дней предшествует затрудненное мочеиспускание. Обычно отмечают первичную аменорею, ежемесячно возникающую боль внизу живота и объемное образование в малом тазу. Вместе с тем при односторонней обструкции (например, при наличии рудиментарного рога, не сообщающегося с полостью матки, либо при нарушении оттока из половины влагалища) у пациентки может быть нормальный менструальный цикл.

Катетеризация мочевого пузыря дает немедленный, но временный эффект. При невозможности установки резинового катетера используют назогастральный зонд либо наложение эпицистостомы. Полученную мочу направляют на общий анализ и посев для исключения ИМП, спровоцированной задержкой мочи. При острой задержке мочи следует немедленно установить ее причину. ИМП отмечают также при нарушении дифференцировки мюллеровых протоков вследствие везико-уретрального рефлюкса либо задержки мочи из-за обструкции мочевых путей на уровне влагалища. В любом случае показаны антибактериальные препараты.

**Острая травма гениталий у девочек препубертатного возраста.** Острая травма гениталий у ребенка может представлять собой поверхностные разрывы или ссадины без активного кровотечения, доступные для осмотра. Острое кровотечение после травмы гениталий требует тщательного обследования, которое часто выполняют под анестезией, и оперативного вмешательства. При подозрении на половое преступление против ребенка показаны дополнительные соответствующие исследования. Местное применение крема с эстрогенами ускоряет заживление раны в области гениталий и влагалища, поэтому показано в послеоперационном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

- Achiron R., Tadmor O., Kamar R.* Prerupture ultrasound diagnosis of interstitial and rudimentary horn pregnancy in the second trimester. *Int J Reprod Med* 1992; 37: 89.
- American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies, and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49: 944.
- Bejanga I.* Hematocolpos with imperforate hymen. *Int Surg* 1978; 63: 97.
- Bergh P., Breen J., Gregori C.* Congenital absence of the vagina — the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1989; 2: 73.
- Brevetti L., Brevetti G., Lawrence J.* et al. Pyocolpos: Diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 110.
- Craighill M.* Pediatric and adolescent gynecology for the primary care pediatrician. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45(6): 659.
- Fedele L., Bianchi S., Agnoli B.* et al. Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. *J Urol* 1996; 155: 847.
- Folch M., Pigem I., Konge J.* Mullerian agenesis: Etiology, diagnosis and management. *Obstet Gynecol Survey* 2000; 55(10): 644.
- Freedman M.* Uterine anomalies. *Semin Reprod Endocrinol* 1986; 4: 39.
- Horejsi J. A.* Incomplete reduplication of internal genitalia and unilateral renal aplasia syndrome. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1988; 1: 42.
- Joshi N., Sotrel G.* Diagnostic laparoscopy in apparent uterine agenesis. *J Adolesc Health Care* 1988; 9: 403.
- Lewis V., Money J.* Gender-identity/role. Par A:XY (androgen insensitivity) syndrome and XX (Rokitansky) syndrome, vaginal atresia compared. In: *Handbook of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* / L. Dennerstein, G. Burroughs (eds.). — New York: Elsevier Biomedical Press, 1983. — P. 61.
- Loong E., Yuen P.* Acute urinary retention caused by a unilateral hematometra. *Arch Gynecol Obstet* 1990; 247: 211.
- Merit D.* Evaluating and managing acute genital trauma pre-menarche girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12: 237.
- Nagele F., Langle R., Stolzechner J.* et al. Noncommunicating rudimentary horn — obstetric and gynecologic implications. *Ada Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 566.
- Nisarian A.* Hematocolpometra presenting as urinary retention: A case report. *J Reprod Med* 1993; 38: 57.
- Peter J., Steinhart G.* Acute urinary retention in children. *Pediatr Emerg Care* 1993; 9: 205.
- Robischon K., Baram D., Phipps W. R.* Presentation of a mullerian anomaly with outflow obstruction after tubal ligation. *Fertil Steril* 1996; 65: 866.
- Rock J., Azziz R.* Genital anomalies in childhood. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 682.
- Rock J. A., Horowitz I. R.* Surgical conditions of the vagina and urethra. In: *TeLinde's Operative Gynecology* / J. A. Rock, J. D. Thompson (eds.). — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. — P. 913.
- Shulman L. P., Elias S.* Developmental abnormalities of the female reproductive tract: Pathogenesis and nosology. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1987; 1: 230.
- Stallion A.* Vaginal obstruction. *Semin Pediatr Surg* 2000; 9(3): 128.
- Yu T., Lin M.* Acute urinary retention in two patients with imperforate hymen. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 543.

## Глава 686

### Гинекологические заболевания у спортсменов

Самые распространенные гинекологические заболевания у девушек-спортсменок сводятся к нарушению менструального цикла в виде аменореи или олигоменореи. У девушек-подростков, выполняющих тяжелую физическую нагрузку, отмечается низкий уровень эстрадиола, что способствует деминерализации костей. Половое развитие и менархе у этих подростков обычно наступает позднее.

Эндогенные опиаты способны ингибировать нейроны гипоталамуса, продуцирующие гонадолиберины, влияя тем самым на секрецию ЛГ и репродуктивную функцию. Кроме того, физическая нагрузка способствует секреции АКТГ. Дополнительные причины нарушения менструального цикла — изменение телосложения и снижение массы тела. Содержание жировой ткани у девушек-бегунов с аменореей ниже по сравнению с коллегами с нормальной менструальной функцией. У профессиональных балерин по сравнению с обычными девушками-подростками менархе наступает в среднем на 3 года позже. Позднее половое развитие в связи с длительными тяжелыми тренировками не отражается на уровне ФСГ и ЛГ. При обследовании девушек-спортсменок с задержкой полового развития в первую очередь исключают истощение и возможные причины, не связанные со спортом.

Для девушек-спортсменок характерна триада симптомов — расстройство пищевого поведения, аменорея и остеопороз. Разъяснительные беседы с подростками должны содержать сведения о причинах этих расстройств и способах их профилактики — нормализации массы тела и режима питания, устранение отрицательных психологических факторов.

#### ЛИТЕРАТУРА

Baer J. T., Taper L. J., Gwazdauskas F. G. et al. Diet, hormonal and metabolic factors affecting bone mineral density in adolescent amenorrheic and eumenorrheic female runners. *J Sports Med Phys Fitness* 1992; 32: 51.

Ding J. H., Shekter C. B., Drinkwater B. L. et al. High serum cortisol levels in exercise-associated amenorrhea. *Ann Intern Med* 1988; 108: 530.

Gidwani G. Amenorrhea in the athlete. *Adolesc Med* 1999; 10(2): 275.

Warren M. D., Brooks-Gunn J., Hamilton L. H. et al. Scoliosis and fractures in young ballet dancers. Relation to delayed menarche and secondary amenorrhea. *N Engl J Med* 1986; 314: 1348.

Warren M., Stiehl A. Exercise and female adolescents: Effects on the reproductive and skeletal systems. *J Am Med Women's Assoc* 1999; 54(3): 115.

West R. V. The female athlete triad of disordered eating, amenorrhea and osteoporosis. *Sports Med* 1998; 26(2): 63.

## Глава 687

### Гинекологические заболевания у детей особых групп

**Умственно отсталые дети.** Поддержание гигиены наружных половых органов и промежности — серьезная проблема для умственно отсталых детей или подростков. На первом этапе обследования этих детей проводят гинекологический осмотр и цитологическое исследование мазка с шейки матки, окрашенного по Папаниколау. На следующем этапе следует рассмотреть вопрос о медикаментозном прекращении менструаций. Обычно для этого назначают медроксипрогестерон в дозе 150 мг 1 раз в 3 мес. Оральные контрацептивы обычно не приводят к аменорее, однако существенно снижают количество менструальной крови. При безрезультатном консервативном лечении вопрос об экстирпации матки решают совместно с родителями или опекунами. При принятии решения о стерилизации умственно отсталых людей необходимо проконсультироваться с этическим консультативным комитетом (см. также т. 1, гл. 2 и 24).

Проблема половых преступлений в отношении умственно отсталых детей сохраняет остроту как для врачей, так и обслуживающего персонала. Необходимо предпринимать все возможные меры для предотвращения половых преступлений против умственно отсталых девочек и детей с физическими недостатками. При высоком риске беременности показаны контрацептивы. Вместе с тем при пер-

вичном гинекологическом осмотре обязательного назначения контрацептивов не требуется. В некоторых случаях показано предварительное УЗИ тазовых органов.

**Преждевременная менопауза при химио- и/или лучевой терапии.** Повышение выживаемости детей и подростков с новообразованиями привело к росту числа пациентов с преждевременной менопаузой. В этих случаях назначают гормональную заместительную терапию по аналогии с физиологической менопаузой — эстрогены и прогестероны в адекватных дозах; это способствует формированию вторичных половых признаков и установлению регулярного менструального цикла.

## ЛИТЕРАТУРА

- Elkins T., Hoyle D., Darmon T. et al.* The use of a societally based ethics class advisory committee to aid in decisions to sterilize mentally handicapped patients. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1988; 1: 190.
- Elkins T., McNeeley S., Rosen D. et al.* A clinical observation of a program to accomplish pelvic exams in difficult-to-manage patients with mental retardation. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1988; 1: 195.
- Furman L.* Institutionalized disabled adolescents: Gynecological care. *Clin Pediatr* 1989; 28(4): 163.
- Owens K., Honebrink A.* Gynecologic care of medically complicated adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(3): 631.
- Piippo S. H., Lenko H. L., Laippala P. J.* Experiences of special gynaecological services for children and adolescents: A descriptive study. *Acta Paediatr* 1998; 87: 805.

## Глава 688

### Лучевые методы исследования в гинекологии

Для визуализации матки и яичников применяют УЗИ малого таза с наполненным мочевым пузырем как акустическим окном. Кроме того, наполненный пузырь и матка смещают петли кишки, содержащие газ, и улучшают качество изображения. В большинстве случаев используют датчик с частотой 5 или 7,5 МГц, особенно у взрослых детей и подростков. УЗИ — ключевой лучевой метод исследования, позволяющий установить точный диагноз у больных

с наружными половыми органами промежуточного типа, объемным образованием яичника или матки, с первичной аменореей, болью в животе или внизу живота. Нормальные показатели яичников и матки у детей по данным УЗИ представлены в табл. 688.1.

Таблица 688.1

#### Нормальный размер яичников и матки

Яичник	Матка
<i>Новорожденные</i>	<i>Новорожденные</i>
Длина — 15 мм, ширина — 3 мм, толщина — 2,5 мм	Длина — 2,3–4,6 см
Объем яичника — 0,7 см <sup>3</sup> *	Переднезадний размер — 0,8–2,2 см
<i>Взрослые</i>	<i>Дети до 7 лет</i>
Длина — 22,5–50,0 мм, ширина — 1,5–3 см, толщина — 0,6–1,5 см	Длина — 2,5–3,3 см
Объем яичника — 1,8–5,7 см <sup>3</sup> *	Переднезадний размер — 0,4–1,0 см
	<i>Взрослые</i>
	Длина — 6 см

\* Объем яичника можно определить по формуле: длина × толщина × ширина × 0,523.

*Sanjilippo J. S., Lavery J. P.* The spectrum of ultrasound: Antenatal to adolescent years. *Semin Reprod Endocrinol* 1988; 6: 47.

Объемное образование в малом тазу возможно в любом возрасте. У новорожденных чаще всего обнаруживают кисты яичника, гидрокольпос или гидрометрокольпос. Под гидрокольпосом понимают расширение влагалища в результате скопления серозной жидкости или мочи (при мочеполовом синусе). Гидрометрокольпос характеризуется расширением матки и влагалища и может сочетаться с атрезией или стенозом влагалища либо шейки матки, с атрезией девственной плевы. Большинство крупных кист яичника у детей уменьшается или разрешается самостоятельно, поэтому целесообразна выжидательная тактика с периодическим УЗИ малого таза. При наличии солидного объемного образования требуется биопсия.

МРТ используют для диагностики нарушений дифференцировки мюллеровых протоков. Этот метод комбинируют с УЗИ, а при необходимости — с рентгеноконтрастным исследованием половых органов. Трехмерное УЗИ и доплеровское исследование показаны при патологии яичников, поскольку эти методы облегчают дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных

образований влагалища и снижают вероятность ложноположительных результатов УЗИ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Kurjak A., Jupesic S., Sparac V. et al. Three-dimensional ultrasonographic and power Doppler characterization of ovarian lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 365.
- Lang I. M., Babyn P., Oliver G. D. MR imaging of pediatric uterovaginal anomalies. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 163.
- Siegel M. J., Surratt J. T. Pediatric gynecologic imaging. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 103.
- Warner B. W., Kuhn J. C., Barr L. L. Conservative management of large ovarian cysts in children: The value of serial pelvic ultrasonography. *Surgery* 1992; 112: 749.

Скотт Э. Олицки (Scott E. Olitsky), Леонард Б. Нельсон  
(Leonard B. Nelson)

## Глава 689

### Рост и развитие

При рождении глаз нормального доношенного ребенка по размеру составляет 65 % глаза взрослого человека. В постнатальный период максимальный рост глаза происходит в течение первого года жизни, затем рост продолжается с высокой, но постепенно снижающейся скоростью до 3 лет, после чего идет медленный рост до периода полового созревания, на протяжении последующей жизни глаз почти не меняется. Можно сказать, что передние структуры глаза при рождении являются относительно большими и впоследствии растут пропорционально меньше, чем задние. Результатом является прогрессивное изменение формы глазного яблока, которое становится более сферическим.

*Склера* младенца тонкая и прозрачная, с голубоватым оттенком. *Роговица* глаза у новорожденного относительно большая (в среднем 10 мм), и к 2-летнему возрасту или ранее достигает размера взрослого (около 12 мм). Ее кривизна с возрастом уменьшается с прогрессирующим изменением преломляющих свойств глаза. Нормальная роговица идеально прозрачная. У недоношенных младенцев может наблюдаться опалесцирующее помутнение роговицы, которое со временем исчезает. Передняя камера глаза у новорожденного кажется мелкой, а структуры угла, поддерживающие нормальное

внутриглазное давление (ВГД), после рождения должны пройти дальнейшую дифференциацию. *Радуужная оболочка*, которая у белокожих индивидов бывает при рождении светло-голубой или серой, прогрессивно меняет свой цвет по мере увеличения пигментации стромы в течение первых 6 мес. жизни. Зрачки новорожденного младенца маленькие и плохо поддаются расширению. При офтальмоскопическом осмотре часто обнаруживаются остатки зрачковой перепонки (передняя сосудистая сумка) в виде паутинных нитей, пересекающих зрачковую апертуру, особенно заметных у недоношенных младенцев.

*Хрусталик* новорожденного младенца имеет более сферическую форму, чем хрусталик взрослого; его более высокая преломляющая способность компенсирует относительно короткую ось молодого глаза. Хрусталик растет в течение жизни; новые волокна, появляющиеся на периферии, сдвигают более старые волокна к центру глаза. С возрастом хрусталик становится более плотным и более устойчивым к изменению формы при аккомодации.

*Глазное дно* новорожденного пигментировано слабее по сравнению с взрослым глазом; отчетливо виден хориоидальный сосудистый рисунок, пигментный рисунок сетчатки имеет мелкоочечную или пятнистую структуру. У некоторых младенцев с темной пигментацией (темнокожих) глазное дно имеет серую или опалесцирующую пленку (налет). У новорожденных некоторые макулярные

показатели, особенно фовеальный световой рефлекс, выражены в меньшей степени и не так легко определяются. Периферический участок сетчатки выглядит бледным или сероватым, периферические сосуды сетчатки неразвиты, особенно у недоношенных детей. Цвет головки зрительного нерва варьирует от розового до бледного, иногда сероватого. В течение 4–6 мес. глазное дно приобретает вид такового зрелого глаза.

У многих новорожденных младенцев наблюдаются поверхностные кровоизлияния в сетчатку. Обычно они быстро рассасываются и редко оставляют стойкие следы. При рождении возможно произойти кровоизлияние в конъюнктиву, которое спонтанно рассасывается без каких-либо последствий.

Иногда бывают видны остатки примитивной гилоидной сосудистой системы стекловидного тела в виде маленьких пучковидных или червеобразных структур, расходящихся от диска (сосок Бергмейстера), либо в виде тонкой нити, проходящей через стекловидное тело; в некоторых случаях на задней стороне капсулы хрусталика остается лишь маленькая точка (точка Миттендорфа).

Глаз младенца в некоторой степени является дальнорким. Дальноркость имеет тенденцию к прогрессированию от рождения до 7 лет. После этого уровень дальноркости быстро снижается до 14 лет. За это время дальноркость может исчезнуть. Если этот процесс продолжается, развивается миопия (близорукость). Более медленное снижение дальноркости, или прогрессирование миопии, продолжается до третьего десятилетия жизни. Преломляющая способность глаза в любой период жизни определяется суммарным эффектом многих факторов: размер глаза, состояние хрусталика, кривизна роговицы.

У новорожденных младенцев глаза закрыты большую часть времени, но при этом нормальные младенцы могут видеть, реагировать на изменение освещенности и фиксировать точки контраста. *Острота зрения* у новорожденных определяется в диапазоне 20/400. Одна из самых ранних реакций на сформированный визуальный раздражитель — разглядывание лица матери, особенно во время кормления. Ко 2-й неделе жизни ребенок задерживает взгляд на больших предметах, и к 6–10-й неделе нормальный младенец может следить за предметом в пределах 180°. Острота зрения быстро улучшается и к 2–3 годам может достигать 20/30–20/20.

У многих нормальных младенцев может отмечаться несовершенная *координация и согласованность движений глаз* в течение первых дней и недель, но к 3–6 мес. (обычно раньше) координация становится нормальной. Стойкое отклонение глаза у младенца требует консультации.

*Слезы* обычно отсутствуют при плаче у ребенка до 1–3-месячного возраста. У недоношенных младенцев снижены рефлекс и базальная секреция слез, из-за чего происходит повышение концентрации местно применяемых средств и быстрое высыхание роговицы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Archer S. M., Sondhi N., Helveston E. M. Strabismus in infancy. *Ophthalmology* 1989; 96: 133.
- Friendly D. S. Development of vision in infants and young children. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 693.
- Gordon R. A., Donzis P. B. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 785.
- Isenberg S. J., Apt L., McCarty J. Development of tearing in preterm and term infants. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 773.
- Khodadoust A. A., Ziai M., Biggs S. L. Optic disc in normal newborns. *Am J Ophthalmol* 1968; 66: 502.
- Krishnamohan V. K., Wheeler M. B., Testa M. A. et al. Correlation of postnatal regression of the anterior vascular capsule of the lens to gestational age. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1982; 19: 28.
- Roarty J. D., Keltner J. L. Normal pupil size and anisocoria in newborn infants. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 94.
- Spires A., Isenberg S. J., Inkelis S. H. Characteristics of the iris in 100 neonates. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989; 26: 28.

## Глава 690 Осмотр глаза

Осмотр глаз является частью периодического осмотра детей начиная с периода новорожденности. Большую роль в обнаружении очевидных и скрытых бессимптомных заболеваний глаз играет врач первичной медико-санитарной помощи. Скрининг в школах и общественные программы эффективно способствуют раннему обнаружению проблем глаз. Американская академия офтальмологии рекомендует дошкольную скрининговую проверку зрения в качестве средства, которое позволяет снизить поте-

ри зрения за счет их предупреждения (табл. 690.1). Проверяют зрение педиатры при приеме здоровых детей. Дети должны быть осмотрены офтальмологом во всех случаях, когда подозревается или отмечается значительная аномалия глаз либо дефект зрения. Дети с высоким риском проблем со зрением, например в силу наследственной предрасположенности или системных нарушений, также должны быть осмотрены офтальмологом.

Базовое обследование, проводится ли оно педиатром или офтальмологом, должно включать определение остроты зрения, полей зрения, зрачков, подвижности глазного яблока, согласованности его движений; общий наружный осмотр и офтальмоскопическое исследование сред глаза и глазного дна. По показаниям офтальмологом выполняется биомикроскопия (обследование с помощью щелевой лампы), мидриатическая рефракция и тонометрия. При специфических состояниях проводятся специальные диагностические процедуры, например УЗИ, ангиография с флюоресцеином, электроретинография или зрительная вызванная реакция.

**Острота зрения.** Существует много тестов для проверки остроты зрения. Выбор теста зависит от возраста ребенка и его способности к кооперативному поведению, а также от того, какой тест предпочитает врач и каким тестом он владеет лучше всего. Наиболее распространенным тестом на определение остроты зрения у младенцев является оценка их способности фиксировать взгляд и следить за предметом. Используя подходящие пред-

меты, этот рефлекс можно продемонстрировать к 6-недельному возрасту. Для выполнения теста ребенок удобно усаживается на коленях у человека, который ухаживает за ним. Предмет, вызывающий зрительный интерес (обычно яркая игрушка), медленно перемещается справа налево. Врач смотрит, направлены ли глаза младенца на предмет и следят ли за его движениями. Врач может закрыть большим пальцем один глаз ребенка, чтобы проверить каждый глаз отдельно. Хотя предметы, производящие звуки, несколько нарушают безупречность зрительного восприятия, на практике игрушки, которые издадут пищащие или гремящие звуки, повышают внимание ребенка и его интерес к тесту.

Человеческое лицо является более привлекательным объектом, чем тестовые предметы. Наблюдатель может медленно перемещать свое лицо перед лицом ребенка. Если это не вызывает соответствующих следящих движений, то тест следует повторить, используя в качестве раздражителя лицо того человека, который ухаживает за ребенком. Следует помнить о том, что даже дети с плохим зрением могут следить за большим предметом без особых затруднений, особенно если поражен только один глаз.

Остроту зрения можно измерить объективным методом, когда дети достигают возраста 2,5–3 лет. Обычно используется схематический рисунок или специальная таблица для проверки зрения. Каждый глаз следует проверять отдельно. Очень важно предупредить подглядывание. Проверяющий должен держать окклюдор плотно у глаза и наблюдать

Таблица 690.1

Скрининговые тесты для проверки зрения у младенцев и детей

Возраст	Скрининговый тест	Обнаруженный симптом, требующий консультации
Новорожденный – 3 мес.	Тест на красный рефлекс Тест на корнеальный световой рефлекс Наружный осмотр	Помутнение роговицы, катаракта, отслойка или повреждение сетчатки Косоглазие (страбизм) Дефект структуры
6–12 мес.	Тест на красный рефлекс Тест на корнеальный световой рефлекс Закрывание каждого глаза по отдельности Фиксация и слежение	См. выше См. выше Амблиопия, если ребенок реагирует каждым глазом по-разному Амблиопия, если ребенок не выполняет этот тест
3 года	Тест на красный рефлекс Тест на корнеальный световой рефлекс Тест на остроту зрения Острота стереоскопического зрения	См. выше См. выше Погрешность рефракции, амблиопия Погрешность рефракции, амблиопия
5 лет	То же, что и в 3 года	См. выше

за ребенком на протяжении теста. Ребенка необходимо успокаивать и поощрять во время теста, потому что многие дети напуганы процедурой и боятся получить плохую оценку или быть наказанными за ошибки.

**Тест Е**, в котором ребенок показывает рукой направление фигур, является наиболее распространенным тестом на остроту зрения у дошкольников. Тесты с направлением вправо-влево более сложные, чем с направлением вверх-вниз. С предварительной тренировкой этот тест могут выполнять большинство детей в возрасте 3–4 лет.

Для проверки зрения у детей 5–6-летнего возраста, которые знают буквы, можно использовать таблицы **Снеллена**. Для детей 3 лет нормой считается острота зрения 20/40, детей 4 лет — 20/30, к 5 или 6 годам у большинства детей острота зрения достигает 20/20.

**Оптокинетический нистагм** (реакция на последовательность движущихся мишеней; «железнодорожный» нистагм) также можно использовать для оценки зрения; калибровка выполняется с мишенями разного размера (полоски или точки) или с вращающимся барабаном на определенном расстоянии. Зрительная вызванная реакция — электрофизиологический метод оценки реакции на свет и специальные зрительные раздражители, например калиброванные полоски или шахматный рисунок, для изучения функции зрения в особых случаях. Для младенцев и маленьких детей, которые не могут реагировать на стандартные тесты на остроту зрения, можно использовать тесты с избирательным узнаванием. Это поведенческий метод, основанный на том, что если ребенку предоставить выбор, он будет смотреть на упорядоченное, а не на хаотическое изображение. Эти тесты не могут быть непосредственно соотнесены с данными стандартных тестов на остроту зрения. Поскольку такие тесты должен проводить опытный врач, их применение часто ограничивается протоколом исследования детей, еще не умеющих говорить.

**Оценка поля зрения.** Как и оценка остроты зрения, оценка поля зрения должна быть адаптирована к возрасту и возможностям ребенка. У дошкольников часто проводится формальное исследование поля зрения (периметрия и скотометрия). Врач должен часто полагаться на противоречивые методы и метод счета пальцев в квадрантах поля зрения. У многих детей тестирование возможно исключительно на основе привлекательности пред-

мета; врач наблюдает за реакцией ребенка на знакомые предметы, по очереди помещаемые в каждый из четырех квадрантов поля зрения для каждого глаза. Обычно наиболее подходят для привлечения внимания ребенка бутылочка, любимая игрушка и сладости. С помощью таких грубых методов часто можно детектировать диагностически значимые изменения поля, например битемпоральную гемианопсию, обусловленную повреждением хиазмы, или гомонимную гемианопсию при патологии головного мозга.

**Проверка цветового зрения.** Может выполняться, когда ребенок способен называть символы или следить за ними; это могут быть числа или буквы (X, O), треугольники или другие символы. Цветовое зрение редко проверяют у маленьких детей, но иногда это делают по требованию родителей, если их ребенок медленно научается различать цвета. Родителей часто успокаивают, объясняя им, что дети с нарушением цветового зрения не путают цвета и что цветовая слепота — очень редкое заболевание, несовместимое с нормальным зрением. Дефекты цветового зрения обычно наблюдаются у мальчиков и очень редко у девочек. Ахроматопсия (цветовая слепота), полный дефект цветового зрения с пониженной остротой зрения, нистагмом и светобоязнью, встречается редко. Нарушение в различении цветов может быть признаком патологии зрительного нерва или сетчатки.

**Исследование зрачка.** Это исследование включает как прямую, так и содружественную реакцию на свет, реакцию на близкий предмет и реакцию на сниженное освещение с определением размера и симметричности зрачка при всех условиях. Необходимо различать реакцию на свет и реакцию на близкий предмет (реакцию аккомодации). Ребенок естественно стремится смотреть прямо на приближающийся свет, что вызывает рефлекс аккомодации в то время, когда нужно оценивать реакцию на свет, поэтому нужно приложить все усилия для контроля фиксации. Тест с раскачивающимся фонариком особенно полезен для определения односторонних или асимметричных прехиазмальных афферентных дефектов у детей (зрачок Маркуса Гунна, см. гл. 693).

**Движения глазного яблока.** В данном тесте ребенок должен следить за предметом с изменением позиций взгляда. Оцениваются движения каждого глаза отдельно (дукция) и обоих глаз вместе (поворот, содружественные движения, конверген-

ция). Согласованность определяется по симметрии корнеальных световых рефлексов и по реакции на поочередное закрытие каждого глаза (см. тесты на определение косоглазия с закрыванием глаз в гл. 694).

**Бинокулярное зрение.** Определение степени бинокулярного зрения — обычный офтальмологический тест. Для этой цели наиболее часто используется **тест Титмуса**; ребенку показывают ряд трехмерных изображений, меняя при этом очки Polaroid. Уровень трудности, с которым детектируются эти изображения, коррелирует со степенью бинокулярного зрения. Можно также использовать и другие тесты для обнаружения аномальной адаптации бинокулярного зрения, вторичной при слабом зрении или страбизме.

**Наружный осмотр.** Начинается с общего осмотра при хорошем освещении; отмечают размер, форма и симметрия глазниц, позиция и движение век, позиция и симметрия глазных яблок. Взгляд на глаза и веки сверху помогает обнаружить асимметрию глазниц, образование масс на веках, проптоз (экзофтальм) и аномальную пульсацию. Пальпация играет важную роль в обнаружении образования масс в глазнице и на веках.

Слезный аппарат оценивается путем определения дефицита слез, обильного слезотечения (эпифора), покраснения и припухлости в области слезного мешка или железы. При подозрении на обструкцию необходимо помассировать слезный мешок для проверки оттока. Также проверяется наличие и расположение слезных точек.

Веки и конъюнктиву осматривают особенно тщательно на очаговые повреждения, наличие инородных тел, признаки воспаления; следует отметить выпадение и неправильное направление ресниц. При необходимости веки можно вывернуть следующим образом: 1) попросить пациента посмотреть вниз; 2) захватить ресницы верхнего века между большим и указательным пальцем одной руки; 3) установить зонд, аппликатор с обернутой ватой наконечником или большой палец другой руки на верхний край хрящевой пластинки; 4) потянуть веко вниз и наружу, вывернуть его на зонд, используя инструмент как центр шарнира. Инородные тела обычно попадают в углубление над краем века и обнаруживаются только при полном выворачивании века.

После этого следует осмотреть передний сегмент глаза при боковом фокусном освещении, при

этом оцениваются блеск и прозрачность роговицы, глубина и прозрачность передней камеры и свойства радужной оболочки. Просвечивание (диафаноскопия) переднего сегмента помогает обнаружить помутнения, атрофию или гипопигментацию радужной оболочки; последние признаки обязательно должны быть проверены при подозрении на глазной альбинизм. При необходимости можно использовать краситель флюоресцеин, который помогает обнаружить абразию, изъязвления и инородные тела.

**Биомикроскопия (осмотр с помощью щелевой лампы).** Этот метод позволяет получить изображение с большим увеличением разных структур глаза и оптический срез сред глаза — роговицы, водянистой влаги, хрусталика и стекловидного тела. При этом можно идентифицировать и локализовать повреждения по их глубине в глазу; разрешение достаточно высокое для обнаружения отдельных воспалительных клеток в водянистой среде и в стекловидном теле. При использовании специальных линз и призм можно определить угол передней камеры, с помощью щелевой лампы можно осмотреть и участки глазного дна. Биомикроскопия часто имеет критическое значение для осмотра травм и обнаружения ирига; этот метод эффективно используется и в диагностике многих болезней обмена веществ в детском возрасте.

**Исследование глазного дна (офтальмоскопия).** Наилучшим образом эта процедура осуществляется при расширенном зрачке, если нет неврологических и других противопоказаний. В качестве мидриатического средства кратковременного действия рекомендуется использовать 0,5–1% раствор тропикамида (мидриацил) и 2,5% раствор фенилэфрина (нео-синэфрин). Они безопасны для большинства детей, но следует признать их возможный неблагоприятный системный эффект. У очень маленьких детей эти препараты используются в более высоком разведении. Осмотр проводят последовательно по четырем квадрантам по каждой крупной группе сосудов, в направлении от основных точек задней части глаза, диска зрительного нерва и макулы (пятна) к периферии. Когда ребенок смотрит вверх, вниз, вправо, влево, можно увидеть большую часть глазного дна. С помощью прямого или ручного офтальмоскопа даже при внимательном осмотре можно увидеть лишь ограниченную часть глазного дна. Для исследования дальних периферических участков необходимо

использовать обратный офтальмоскоп, при этом зрачок должен быть полностью расширен.

**Рефракция.** Определяется рефрактивное состояние глаза — степень близорукости, дальнозоркости или астигматизма. Ретиноскопия позволяет объективно определить степень необходимой коррекции и может использоваться в любом возрасте. У маленьких детей ретиноскопия наиболее результативна в сочетании с циклоплегией. Субъективный метод коррекции рефракции заключается в том, что пациента спрашивают, какой мощности и с какой осью корректирующие линзы он предпочитает; этот прием можно использовать у многих детей школьного возраста. Рефракция и определение остроты зрения с соответствующими корректирующими линзами позволяют установить наличие или отсутствие дефекта зрения или амблиопии. С помощью камер фотоскрининга средний медицинский персонал может выявить аномальные погрешности рефракции у детей, еще не умеющих говорить. Точность и практическая полезность этих устройств до конца неясны.

**Тонометрия.** Этим методом измеряется ВГД с помощью портативного автономного устройства или аппланометра с использованием щелевой лампы. Альтернативные методы — пневматическая и электронная тонометрия. Чтобы точно измерить ВГД у ребенка, который не может общаться с врачом, приходится прибегать к седативным средствам или к общей анестезии. Приблизительно оценить давление можно при пальпации глазного яблока указательными пальцами, наложив их рядом друг с другом на верхнее веко над хрящевой пластиной.

## ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee, Pediatrics Ophthalmology Panel. Pediatric eye evaluations; Preferred practice pattern, Abstracts of Clinical Care Guidelines, April 7, 1998.
- American Academy of Ophthalmology: Preferred Practice Pattern. Comprehensive Pediatric Eye Evaluation. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 1992.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Ophthalmology. Eye examination and vision screening in infants, children and young adults. Pediatrics 1996; 98: 153.
- Fulton A. Screening preschool children to detect visual and ocular disorders. Arch Ophthalmol 1992; 110: 1553.

*Isenberg S. J.* Clinical application of the pupil examination in neonates. J Pediatr 1991; 118: 650.

*Reinecke R. D.* Screening 3-year olds for visual problems Are we gaming or falling behind? Arch Ophthalmol 1987; 105: 1497.

*Simons K.* Preschool vision screening: Rationale, methodology and outcome. Surv Ophthalmol 1996; 41: 3.

*Teller D. Y., McDonald M. A., Preston K. I.* et al. Assessment of visual acuity in infants and children: The acuity card procedure. Dev Med Child Neurol 1986; 28: 779.

*Tong P. Y., Enke-Miyazaki E., Bassm R. E.* et al. Screening for amblyopia in preverbal children with photoscreening photographs. Ophthalmology 1998; 105: 856–63.

## Глава 691

### Аномалии рефракции и аккомодации

**Эмметропия** — состояние, при котором параллельные пучки света фокусируются на сетчатке, когда глаз находится в покое (не аккомодирует). Такое идеальное оптическое состояние наиболее распространено, но часто встречается и противоположное — аметропия. Существуют три основных вида аметропии: гиперметропия (дальнозоркость), миопия (близорукость) и астигматизм. У большинства детей при рождении имеется физиологическая дальнозоркость, но значительное число детей, особенно недоношенных, близоруки, часто с некоторой степенью астигматизма. В процессе роста рефракция имеет тенденцию меняться и нуждается в периодической оценке.

Рефракцию можно измерить объективно и субъективно. Объективный метод заключается в фокусировке светового пучка, выходящего из ретиноскопа, на сетчатку глаза через линзы разной мощности, помещаемые перед глазом. Это точный метод и может использоваться в любом возрасте, потому что не требует реакции пациента. У младенцев и детей этот тест наиболее эффективен после инстилляции глазных капель, вызывающих *мидриаз* (расширение зрачка) и *циклоплегию* (ослабление аккомодации); наиболее часто для этой цели применяют тропикамид (мидриацил), циклопентолат (циклогил), гоматропина гидробромид и атропина сульфат. Субъективный метод заключается в том, что перед глазом пациента помещают линзы разной силы и пациент сам определяет, с

какой линзой он получает наиболее четкое изображение букв в таблице. Данный метод зависит от способности пациента различать буквы и общаться с врачом, но его можно использовать и для определения оптимальной коррекции рефракции у детей, развитие которых позволяет применять у них этот метод.

**Гиперметропия (дальнозоркость).** Если параллельные лучи фокусируются позади сетчатки, когда глаз находится в состоянии покоя (неаккомодирующий глаз), это свидетельствует о гиперметропии, или дальнозоркости. Это состояние может быть обусловлено слишком коротким переднезадним размером глаза, низкой преломляющей способностью хрусталика или роговицы либо смещением хрусталиков кзади.

При дальнозоркости цель аккомодации заключается в фокусировании предметов как при взгляде вдаль, так и вблизи. Если аккомодирующее усилие не слишком велико, то у ребенка ясное зрение и ему удобно выполнять работу как на дальнем, так и близком расстоянии. При высокой степени дальнозоркости требуется более сильное аккомодирующее усилие, зрение может быть расплывчатым, в результате ребенок жалуется на напряжение глаз, головную боль или утомление. Частые проявления — прищуривание, трение глаз и отсутствие интереса к чтению. Если причиняемое неудобство достаточно велико, ребенок не предпринимает попыток хорошо видеть и у него может развиваться двусторонняя амблиопия (аметропная амблиопия). Это может ассоциироваться с эзотропией (конвергентное косоглазие) (конвергентное косоглазие, аккомодационная эзотропия обсуждаются в гл. 694). По показаниям выписывают выпуклые линзы (очки или контактные линзы), обеспечивающие ясное зрение и комфорт. Дети даже с высокой степенью дальнозоркости, но хорошим зрением, охотно носят очки, потому что они создают комфорт и освобождают от избыточной аккомодации, необходимой для нормального видения. Детям с высокой степенью дальнозоркости, не умеющим говорить, также прописывают очки для предупреждения развития эзотропии или амблиопии. Дети с нормальной дальнозоркостью в большинстве случаев не нуждаются в коррекции.

**Миопия (близорукость).** При близорукости точка фокуса параллельных лучей света располагается перед сетчаткой вследствие слишком длинного переднезаднего диаметра глаза, слишком вы-

сокой преломляющей способности роговицы или хрусталика либо смещения хрусталиков кпереди. Самый главный симптом — расплывчатое видение удаленных предметов. Самая дальняя точка ясного зрения перемещается обратно степени миопии: по мере увеличения миопии дальняя точка четкого видения приближается к глазу. Например, при миопии 1 диоптрии точка четкого фокуса находится на расстоянии 1 м от глаза; при миопии 3 диоптрии дальняя четко видимая точка находится на расстоянии от глаза всего  $\frac{1}{3}$  м. Таким образом, близорукие дети имеют тенденцию подносить предметы и книгу близко к глазам, стараются сесть ближе к доске и не интересуются видами деятельности, связанными с рассматриванием удаленных предметов. Они часто хмурятся и щурят глаза, потому что острота зрения повышается при уменьшении расстояния между веками: данный эффект аналогичен тому, который достигается закрытием или затемнением диафрагмы фотокамеры.

Миопия редко бывает у младенцев и детей дошкольного возраста. Чаще она отмечается у недоношенных детей и у тех, у кого в анамнезе имеется ретинопатия недоношенности. Наблюдается и наследственная тенденция к близорукости, детей близоруких родителей следует обследовать в раннем возрасте. Частота миопии повышается в школьные годы, особенно в предпубертальном и подростковом возрасте. Степень миопии также увеличивается в период роста.

Вогнутые линзы (очки или контактные линзы) соответствующей мощности обеспечивают ясное зрение и комфорт. Обычно линзы периодически требуется менять, иногда через 1–2 года, иногда каждые несколько месяцев. Некоторые врачи считают, что чрезмерная аккомодация при работе на близком расстоянии ведет к прогрессированию близорукости. На этом основании некоторые практикующие врачи являются сторонниками мидриатических средств, бифокальных линз, намеренной неполной коррекции рефрактерных погрешностей миопии или обязательного снятия очков при близкой работе, считая, что эти меры замедляют прогрессирование близорукости. Ценность данных методов пока научно не доказана.

В большинстве случаев миопия не является следствием патологического изменения глаза и обычно называется простой или физиологической миопией. У некоторых детей может быть патологическая миопия, редкое состояние, обусловленное

патологически аномальной длиной оси глаза; обычно это состояние ассоциируется с истончением склеры, хориоидеи и сетчатки и часто с некоторой степенью некорректируемого ухудшения зрения. По мере истончения сетчатки возможен ее прорыв, который впоследствии может привести к ее отслойке. Миопия может развиваться и в результате других аномалий глаза, таких как, например, кератоконус, смещение хрусталика, наследственная стационарная ночная слепота и глаукома, и быть основным признаком *синдрома Стиклера*.

**Астигматизм.** Астигматизм — разная преломляющая способность на разных меридианах глаза, в большинстве случаев вследствие неодинакового радиуса кривизны роговицы; в некоторых случаях астигматизм является результатом изменения хрусталика. Астигматизм слабой степени довольно распространен и может быть бессимптомным. При более высокой степени могут быть нарушения зрения. Чтобы лучше видеть, человек с астигматизмом использует аккомодацию, хмурится или щурится, чтобы получить эффект точечной апертуры. Симптомы включают напряжение глаз, головную боль, утомление. В детстве это нарушение проявляется трением глаз, безразличием к учебе в школе и близким поднесением книги к глазам при чтении. Для оптической коррекции обычно используются цилиндрические или сфероцилиндрические линзы. Требуется постоянное или временное ношение очков в зависимости от степени астигматизма или тяжести сопутствующих симптомов. В некоторых случаях используют контактные линзы.

У младенцев и детей с неоднородностью роговицы в результате травмы, гемангиомы на веке или окологлазничной гемангиомы и птоза высок риск астигматизма и сопутствующей амблиопии.

**Анизометропия.** Это нарушение, при котором рефракция одного глаза значительно отличается от таковой другого. Без коррекции один глаз постоянно может находиться вне фокуса, что ведет к развитию амблиопии. Раннее обнаружение и коррекция являются необходимыми условиями нормального зрения обоих глаз.

**Аккомодация.** Во время аккомодации ресничная мышца сокращается, поддерживающие волокна хрусталика расслабляются и хрусталик приобретает более выпуклую форму, чтобы фокусировать световые лучи на сетчатке. Амплитуда аккомодации наиболее высока в детстве и с возрастом постепенно уменьшается. Физиологическое снижение

аккомодирующей способности с возрастом называется *пресбиопией* (старческая дальнозоркость).

Нарушение аккомодации у детей бывает сравнительно редко. Иногда у юношей наблюдается ранняя пресбиопия. Наиболее распространенной причиной паралича аккомодации (циклоплегия) у детей является намеренное или случайное местное или системное использование мидриатических средств, включающих все холинергические средства и яды, а также растения и растительные вещества, вызывающие этот эффект. Нейрогенные причины паралича аккомодации включают повреждение глазодвигательного нерва (III черепной нерв) в любой его точке. Дифференциальная диагностика проводится с опухолями, дегенеративными расстройствами, повреждением сосудов, травмой и инфекционными заболеваниями. Аккомодация может быть нарушена при системных заболеваниях, таких как ботулизм, дифтерия, болезнь Вильсона, сахарный диабет, сифилис. Тонический зрачок Эйди также может привести к дефициту аккомодации после некоторых вирусных заболеваний (см. гл. 693). Иногда невозможность аккомодации обусловлена наследственным дефектом ресничной мышцы. Мнимый дефект аккомодации может быть психогенным; ребенок часто симулирует неумение читать, хотя можно показать, что острота зрения и фокусирующая способность нормальные.

## ЛИТЕРАТУРА

- Brodstein R. S., Brodstein D. E., Olson R. J. et al.* The treatment of myopia with atropine and bifocals: A long-term prospective study. *Ophthalmology* 1984; 91: 1373.
- Curtin B. J.* The etiology of myopia. In: *The Myopias Basic Science and Clinical Management* / B. J. Curtin (ed.). — Philadelphia: Harper & Row, 1985. — P. 113–24.
- Fulton A. B., Dobson V., Salem D. et al.* Cycloplegic refractions in infants and young children. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 239.
- Gordon R. A., Donzis P. B.* Refractive development of the human eye *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 785.
- Gordon R. A., Donzis P. B.* Myopia associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986; 93: 1593.
- Mantyljarvi M. I.* Changes in refraction in schoolchildren. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 790.
- Schoenleber D. B., Crouch E. R.* Bilateral hypermetropic amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1987; 24: 75.
- Slataper F. J.* Age norms of refraction and vision. *Arch Ophthalmol* 1950; 43: 466.
- Spencer J. B., Mets M. B.* Refractive abnormalities in childhood. *Ophthalmol Clin North Am* 1990; 2: 265.

## Глава 692

### Нарушения зрения

**Амблиопия.** Амблиопия — это одно- или двустороннее снижение остроты зрения у детей с установленным зрением и отсутствием четкого изображения на сетчатке. Нечеткое изображение на сетчатке может быть вторичным при девиации глаза (дисбинокулярная амблиопия), необходимости неодинаковой коррекции обоих глаз (анизетропическая амблиопия), высокой погрешности преломления в обоих глазах (аметропическая амблиопия) или при помутнении сред глаза по длине оси зрения (депривационная амблиопия).

В нормальных условиях острота зрения быстро повышается в младенческом и раннем детском возрасте. Все, что препятствует формированию четкого изображения на сетчатке на этом раннем этапе развития, может вызвать амблиопию. Амблиопия может быть только в критический период развития, пока зрительная зона коры еще не сформировалась (в первое десятилетие жизни). Чем меньше ребенок, тем более он уязвим для амблиопии.

**Диагноз** амблиопии подтверждается, когда при полном офтальмологическом обследовании обнаруживается пониженная острота зрения, которую нельзя объяснить органической аномалией. Если у ребенка со слабым зрением диагноз амблиопии не подтверждается офтальмологическим обследованием и анамнезом, следует исключить другие причины ослабления зрения (неврологические, психологические). Амблиопия обычно бессимптомна и обнаруживается только при скрининговом обследовании. Скрининг легче проводить у детей более старшего возраста. Однако, поскольку амблиопия менее вероятна у детей старшего возраста, она и более устойчива к лечению в этом возрасте. Амблиопия быстрее подвергается обратному развитию у детей более младшего возраста, у которых зрительная система менее зрелая, хотя скрининг у них затруднен. Ключевое значение для успешного лечения амблиопии имеет раннее обнаружение и быстрое вмешательство.

**Лечение** на первых этапах заключается в устранении помутнения сред глаза или в подборе соответствующих очков, если это необходимо, чтобы на сетчатке каждого глаза формировалось четкое изображение. После этого здоровый глаз закрывается

(окклюзионная терапия) или «затуманивается» с помощью очков или капель (пенализационная терапия) для стимулирования нормального развития зрения в пораженном глазу. Во многих случаях оптимальный результат достигается при полной и постоянной окклюзии глаза клейким пластырем в течение всего периода бодрствования; в некоторых случаях достаточно частичной окклюзии. Окклюзоры, помещаемые на очки, позволяют «подглядывать», а окклюзоры из ткани или пластика слишком легко снимаются ребенком. В некоторых случаях используются непрозрачные контактные линзы или линзы большой мощности, которые затуманивают зрение в лучше видящем глазу. Большинство детей и их семьи хорошо переносят окклюзионную терапию. В некоторых случаях ребенок сопротивляется такому лечению из-за тяжести дефекта зрения или из эстетических соображений, связанных с ношением пластыря, или вследствие психологического дискомфорта. Нужно хорошо понимать цель лечения и тщательно наблюдать за ним. Внимательное наблюдение за лечением амблиопии имеет большое значение, особенно у очень молодых пациентов, для предупреждения депривационной амблиопии в здоровом глазу. Многим семьям требуется поддержка на протяжении всего курса лечения.

**Диплопия.** Диплопия, или двоение, чаще всего является результатом рассогласования зрительных осей, например, при смещении или отклонении глаза. Она обычно бывает при гетерофории, недавно начавшейся гетеротропии (особенно вызванной приобретенным параличом нерва) и проптозе. При окклюзии одного глаза диплопия уменьшается; дети с таким нарушением обычно косят глаза, закрывают один глаз рукой или принимают вынужденное положение головы (поворот или наклон) для облегчения этого неприятного ощущения. Такое поведение детей, особенно еще не владеющих речью, — важный признак диплопии. Начало диплопии у ребенка любого возраста требует немедленного его обследования; она может сигнализировать о возникновении серьезной проблемы, например о повышении ВЧД, опухоли мозга, об увеличении глазничной массы или о бульбоспинальном параличе.

Монокулярная диплопия является результатом смещения хрусталика, катаракты или дефекта сред глаза либо макулы.

**Супрессия (подавление).** При страбизме диплопия возникает оттого, что изображение одного

и того же объекта падает на два разных участка сетчатки. У ребенка с неустановившимся зрением двоение устраняется процессами, которые могут происходить в коре головного мозга. Такой активный процесс называется *супрессией* и наблюдается только у детей. Хотя она и устраняет раздражающий симптом двоения, она свидетельствует о потенциальной осведомленности о втором изображении, что заставляет правильно держать оси глаз. Как только развивается супрессия, интермиттирующее косоглазие может стать постоянным или косоглазие может проявиться вновь даже после успешного лечения в детстве.

**Амавроз.** Амавроз представляет собой частичную или полную потерю зрения; этот термин обычно применяется к случаям глубокого ухудшения зрения, слепоты или к состояниям, близким к слепоте. Если амавроз имеется с рождения, дифференциальная диагностика включает порок развития, последствие гестационной или перинатальной инфекции, аноксии или гипоксии, перинатальной травмы или генетически обусловленное заболевание, которое может повлиять как непосредственно на глаз, так и на зрительные пути (табл. 692.1). В некоторых случаях причину амавроза легко установить при объективном офтальмологическом исследовании: микрофтальм, помутнение роговицы, плотная катаракта, хориоретинальные рубцы, дефекты макулы, дисплазия сетчатки и тяжелая гипоплазия зрительного нерва. Иногда внутреннее заболевание сетчатки можно не обнаружить при первичном офтальмологическом осмотре; примером служит **врожденный амавроз сетчатки Лебера**. При нем глазное дно выглядит нормальным или почти нормальным некоторое время, пока не появятся офтальмологически определяемые признаки дегенерации сетчатки (отложение пигмента, сужение артериол, бледность диска зрительного нерва). В таких случаях важна электроретинография, потому что при них электроретинографическая реакция значительно снижена или вовсе отсутствует. Часто при амаврозе дефект не в глазу или оптическом нерве, а в головном мозге, и требуются методы неврологии и нейрорентгенологии, включая КТ или МРТ.

Амавроз у ребенка с изначально присутствующим зрением может быть вызван разными причинами (см. табл. 692.1). При отсутствии очевидного заболевания глаз (например, катаракта, хориоретинит, ретинобластома, пигментная дегенерация

сетчатки) это могут быть многие неврологические и системные нарушения, влияющие на зрительные пути. Быстро начавшийся амавроз бывает следствием энцефалопатии (гипертония), инфекционных или параинфекционных процессов, васкулита, мигрени, лейкоза, действия токсинов или травмы, а также острой демиелинизации, затрагивающей зрительные нервы, хиазму или головной мозг, повышения ВЧД, быстро прогрессирующей гидроцефалии или дисфункции шунта. Более медленно прогрессирующая потеря зрения свидетельствует об опухоли (глиома оптического нерва и хиазмы и краниофарингиома) или о нейродегенеративном заболевании.

*Клинические проявления* ухудшения зрения варьируют в зависимости от возраста и возможностей ребенка, от того, как начинается заболевание, и от масштабы и серьезности нарушения. Первыми признаками амавроза может быть нистагм или страбизм, при этом сам дефект зрения некоторое время остается незамеченным. Первыми проявлениями у очень маленьких детей бывают неуверенность, неловкость и изменения в поведении. У детей более старшего возраста снижается школьная успеваемость и появляется безразличие к учебе. Дети школьного возраста часто пытаются скрыть свой дефект и при очень медленном прогрессировании заболевания могут не понимать серьезности проблемы; некоторые дети, ощущая изменения в зрении, быстро сообщают об этом.

При любых признаках потери зрения требуется немедленное и тщательное офтальмологическое обследование, всестороннее соматическое обследование, в том числе и неврологическое, проведение электрофизиологических тестов, нейрорентгеноскопических процедур и иногда исследование генетического аспекта и обмена веществ с учетом специальных условий, касающихся образования, социальной и эмоциональной сферы.

**Ночная слепота.** Ночной слепотой называется ухудшение зрения в условиях плохого освещения. В основном оно связано с нарушением функции палочек, особенно при темновой адаптации и пороге восприятия. *Стационарная врожденная ночная слепота* может наследоваться аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно или сцепленно с X-хромосомой. Она может ассоциироваться с миопией, нистагмом и аномалиями диска зрительного нерва. *Прогрессирующая ночная слепота* обычно указывает на первичную или вторичную ретиналь-

Таблица 692.1

## Этиология детского амавроза (слепоты)

<b>Врожденные нарушения</b>
Гипоплазия или аплазия оптического нерва
Колобома зрительного нерва
Врожденная гидроцефалия
Гидроанэнцефалия
Порэнцефалия
Микроэнцефалия
Мозговая грыжа (энцефалоцеле), особенно затылочной зоны
Синдром «утреннего сияния»
Аниридия
Микрофтальм передней камеры
Синдром Петерса
Персистирующая зрачковая пленка
Глаукома
Катаракта
Персистирующее гиперпластическое первичное стекловидное тело
<b>Факоматозы</b>
Болезнь Бурневилля–Прингла), туберозный склероз мозга
Нейрофиброматоз (особенно, ассоциированный с глиомой зрительного нерва)
Синдром Стерджа–Вебера–Краббе
Ангиоматоз сетчатки и мозжечка (болезнь Гиппеля–Линдау)
<b>Опухоли</b>
Ретинобластома
Глиома зрительного нерва
Периорбитальная менингиома
Краниофарингиома
Глиома головного мозга
Опухоли задних участков мозга и внутрижелудочковые опухоли, осложненные гидроцефалией
Ложная опухоль головного мозга
<b>Нейродегенеративные заболевания</b>
Болезни накопления головного мозга
Ганглиозидоз, в частности болезнь Тея–Сакса (ранняя амавротическая детская идиотия), вариант Сендхоффа, генерализованный ганглиозидоз
Другие липидозы и амавротические юношеские идиотии, особенно поздние амавротические семейные идиотии, например болезнь Янского–Бильшовского и Баттена–Мейо–Шпильмейера–Фогта
Мукополисахаридоз, особенно синдромы Гурлер и Хантера
Лейкодистрофии (дисмиелинизации), особенно метахроматическая лейкодистрофия и болезнь Канавана
Демиелинизирующий склероз (миелинокластические болезни), особенно болезнь Шильдера и нейрооптикомиелит

Специальные виды: болезнь Доусона, болезнь Ли, синдром Бассена–Корницвейга (абеталипипропротеидемия), болезнь Рефсума

Дегенерация сетчатки: пигментная дегенерация сетчатки и ее варианты, и леберовский врожденный тип

Атрофии зрительного нерва: наследственная с передачей по аутосомно-рецессивному типу, детская и наследственная с передачей по аутосомно-доминантному типу, болезнь Лебера и атрофия, связанная с наследственной атаксией — типы Бера, Мари и Сенгера–Брауна

**Инфекционные процессы**

Энцефалит, особенно при перинатальных инфекционных синдромах, вызванных *Toxoplasma gondii*, ЦМВ, вирусом краснухи, *Treponema pallidum*, ВПГ

Менингит, арахноидит

Хориоретинит

Эндофтальмит

Кератит

**Гематологические болезни**

Лейкоз с поражением ЦНС

**Заболевания сосудов**

Диффузные болезни соединительной ткани

Артериовенозная мальформация — внутримозговое, субарахноидальное кровоизлияние

Центральная окклюзия сетчатки

**Травма**

Ушиб или разрыв зрительного нерва, перекреста, глазного яблока, роговицы

Ушиб или повреждение головного мозга

Внутримозговое, субарахноидальное или субдуральное кровоизлияние

**Лекарства и яды**

Хинин

Этамбутол

Метанол

Многие другие

**Другие причины**

Ретинопатия новорожденных (ретролентальная фиброглия)

Склерокорнея

Конверсионные расстройства

Неврит зрительного нерва

Остеопетроз

*Kliegman R. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996; с изменениями.*

ную, хориоидальную или витреоретинальную дистрофию (см. гл. 701); она возможна на почве дефицита витамина А или приема ретинотоксичных препаратов, например хинидина.

**Психогенные нарушения.** Проблемы зрения психогенного происхождения распространены среди детей школьного возраста. Встречаются как конверсионные расстройства, так и умышленное притворство. Обычно регистрация сниженной остроты зрения в одном или обоих глазах. Распространено и сужение поля зрения, иногда — диплопия или полипия (см. гл. 603 и 606).

Важными диагностическими признаками являются неуместные эмоции, чрезмерное гримасничанье, непоследовательные действия, внушаемость. Органические нарушения зрения можно дифференцировать от функциональных при внимательном офтальмологическом осмотре.

Дети с психогенными нарушениями хорошо реагируют на поощрение и положительное внушение. Иногда требуется консультация психиатра. В любом случае подход заключается в том, чтобы поддержать, а не наказывать ребенка.

**Дислексия.** Дислексией называется невозможность развития способности к чтению на ожидаемом уровне при нормальном в других отношениях интеллекте. Термины «*неспособность к чтению*» и «*дислексия*» часто используются как синонимы. У большинства не способных к чтению индивидов слабые способности к письму. Дислексия является первичным нарушением способности к чтению, и ее следует отличать от вторичных трудностей вследствие отставания в умственном развитии, недостатка образования, физического дефекта и органических заболеваний. Поскольку для определения дислексии не существует стандартного теста, диагноз обычно ставят, сравнивая способности к чтению с уровнем интеллекта и с предполагаемой нормой. Дислексия связана с речью и не связана с дефектами глаз или зрения, а также с дефектами движений глазного яблока или бинокулярности. Хотя и рекомендуется офтальмологический осмотр детей, имеющих проблемы с чтением, для диагностики и коррекции любых сопутствующих проблем со зрением, например погрешностей рефракции, амблиопии или страбизма, лечение самих глаз не устраняет дислексию развития (см. п. 613.3).

## ЛИТЕРАТУРА

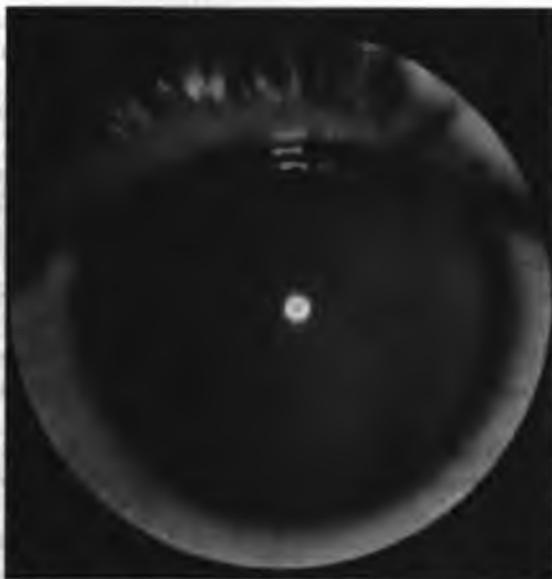
American Academy of Ophthalmology. Policy Statement: Learning Disabilities, Dyslexia, and Vision. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 1992.

- Barnet A. B., Manson J. I., Wilmer E.* Acute cerebral blindness in childhood. Six cases studied clinically and electrophysiologically. *Neurology* 1970; 30: 1147.
- Brooks S. E.* Amblyopia. *Ophthalmol Clin North Am* 1996; 2: 71.
- Catalano R. A., Simon J. W., Krohel G. B.* et al. Functional visual loss in children. *Ophthalmology* 1986; 93: 385.
- Flynn J. T.* Amblyopia revisited. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991; 28: 171.
- Francois J.* Diagnosis of blindness in the infant. *Ann Ophthalmol* 1970; 2: 533.
- Hittner H. M., Borda R. P., Justice J. Jr.* X-linked recessive congenital stationary night blindness, myopia, and tilted discs. *J Pediatr Ophthalmol* 1981; 18: 15.
- Jastrzebski G. R., Hoyt C. S., Marg E.* Stimulus deprivation amblyopia in children: Sensitivity, plasticity, and elasticity (SPE). *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1030.
- Kushner B. J.* Functional amblyopia associated with organic ocular lesions. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 39.
- Mellor D. H., Fields A. R.* Dissociated visual development: Electrodiagnostic studies in infants who are «slow to see». *Dev Med Child Neurol* 1980; 22: 327.
- Olitsky S. E., Nelson L. B.* Reading disorders in children. *Ophthalmol Clin North Am* 1996; 2: 309.
- Stager D. R.* Amblyopia and the pediatrician. *Pediatr Ann* 1977; 8: 91.
- Tong P. Y., Enke-Miyazaki E., Bassin R. E.* et al. Screening for amblyopia in preverbal children with photoscreening photographs. *Ophthalmology* 1998; 105: 856.
- Tongue A. C.* Low vision examination in children with visual impairment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980; 17: 175.
- Vellutino F.* Dyslexia. *Set Am* 1987; 25: 20.
- Von Noorden G. K.* Amblyopia: A multidisciplinary approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1704.
- Wiesel T. N., Hubel D. H.* Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. *J Neurophysiol* 1963; 26: 978.

## Глава 693

### Аномалии зрачка и радужной оболочки

**Аниридия.** Термин «аниридия» в данном случае не совсем корректен, поскольку ткань радужной оболочки обычно сохранена, хотя и гипопластична (рис. 693.1). В  $2/3$  случаев болезнь передается по доминантному типу с высокой степенью пенетрантности. Оставшиеся случаи ( $1/3$ ) спорадические и считаются результатом новых мутаций. У 98 %



**Рис. 693.1.** Аниридия. Минимум ткани радужки (Nelson L. B., Spaeth G. L., Nowinski T. S. et al. Aniridia: A review. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 621)

пациентов аниридия двусторонняя независимо от типа наследования; частота составляет 1:50 000.

Аниридия — заболевание всего глаза, а не только изолированный дефект радужки. Обычно имеется гипоплазия желтого пятна и зрительного нерва, которая приводит к снижению зрения и сенсорному нистагму. У большинства пациентов острота зрения составляет 20/200, хотя иногда зрение бывает лучше. Аниридия обычно сочетается с другими дефектами глаза, которые могут затрагивать хрусталик и роговицу. Роговица уменьшена в размере, в поверхностном слое ее периферических участков иногда возможен клеточный инфильтрат (паннус) в виде серого помутнения. Аномалии хрусталика включают катаракту, частичный или полный его вывих. У 75 % пациентов с аниридией развивается глаукома.

У 20 % пациентов со спорадической аниридией развивается **опухоль Вильмса** (см. п. 491.1). Особый интерес представляет сочетание аниридии, аномалий мочеполовой системы, умственной отсталости и частичной делеции короткого плеча хромосомы 11. У этих больных опухоль Вильмса развивается наиболее часто. Считается, что ее риск существует только у пациентов со спорадической аниридией, хотя она бывает и при семейной аниридии. Опухоль Вильмса обычно появляется к 3 годам, поэтому дети группы риска должны проходить

скрининг с УЗИ почек каждые 3–6 мес. примерно до 5 лет.

Ген аниридии локализуется на участке 11p13. Он может принимать участие в организации взаимодействия между углублением диска зрительного нерва, поверхностной эктодермой и клетками нервного гребня на начальном этапе формирования радужки и других структур глаза.

**Колобома радужки.** Этот порок развития может проявиться в виде дефекта сегмента радужки, отверстия в ней или выемки на границе зрачка. Простая колобома часто наследуется по аутосомно-доминантному типу, может быть изолированной или сочетаться с другими аномалиями. Колобома образуется в случае неполного зарощения зародышевой щели. Из-за анатомической локализации зародышевой щели колобома всегда находится в нижней части радужки, придавая ей вид замочной скважины. Колобома радужки может быть единственной видимой снаружи частью обширного незарощения зародышевой щели, затрагивающего глазное дно и зрительный нерв, когда зрение серьезно нарушается. Поэтому всем детям с колобомой радужки необходимо полное офтальмологическое обследование.

**Микрокория.** Основное проявление микрокории (врожденный миоз) — маленький зрачок, который не реагирует на свет и аккомодацию и слабо расширяется, если расширяется вообще, в ответ на лекарственные средства. Микрокория может быть одно- или двусторонней. При двусторонней микрокории степень миоза может быть разной в каждом глазу. В другом отношении глаз может быть нормальным, иногда наблюдаться аномалии переднего сегмента. Наследственная микрокория передается аутосомно-доминантно, хотя известны и спорадические случаи.

**Врожденный мидриаз.** При данном нарушении зрачки кажутся расширенными, они слабо сужаются на свет или при взгляде вблизи и минимально реагируют на миотические средства. В другом отношении радужка нормальная, дети практически здоровы. Мидриаз может быть следствием травмы, применения фармакологических мидриатиков или неврологического расстройства. Часто при врожденном мидриазе обнаруживают аномалии центральных структур радужки, что рассматривается как форма аниридии.

**Дискория и корэктопия.** Дискория — это аномальная форма зрачка, а корэктопия — аномальное

положение зрачка. Они могут быть независимыми или сочетаться друг с другом, могут быть врожденными или приобретенными.

Врожденная корэктопия обычно бывает двусторонней и симметричной и редко изолированной аномалией; она обычно сопровождается смещением хрусталика и зрачка (*ectopis lentis et pupillae*), при этом хрусталик и зрачок обычно смещаются в противоположных направлениях. Эктопия хрусталика и зрачка наследуется по аутосомно-рецессивному типу, часто наблюдается у кровных родственников.

Приобретенные аномалии формы и смещение зрачка являются следствием травмы или внутриглазного воспаления. При пролабировании радужки после прободящей травмы глаза зрачок заостряется в направлении прободения. При воспалении в переднем сегменте обычно видны задние синехии (сращение радужки с хрусталиком).

**Анизокория.** Это неодинаковый диаметр зрачков. Разница может быть следствием местных или неврологических нарушений. Если неодинаковость зрачков наиболее выражена при ярком свете или при взгляде вблизи, то это, как правило, дефект сужения зрачка и аномальным является зрачок большего диаметра. Если анизокория усиливается при пониженном освещении, то существует дефект расширения зрачка и аномальным является более маленький зрачок. Неврологические причины анизокории (повреждение симпатического или парасимпатического отдела нервной системы) следует дифференцировать с локальными, например с синехией (спайки), врожденным дефектом радужки (колобома, аниридия), а также с фармакологическим эффектом. Простая центральная анизокория может иметь место у здоровых в другом отношении лиц.

**Фиксированное расширение зрачка.** Дифференцируют расширенный неактивный зрачок с внутренней офтальмоплегией, вызванной центральным или периферическим нарушением, зрачком Гетчинсона при транстенториальной грыже, тоническим зрачком, фармакологической блокадой и иридоплегией, вторичной после травмы глаза.

Наиболее частой причиной расширенного неактивного зрачка является случайная или преднамеренная инстилляция циклоплегического средства, особенно атропина и др. Центральное повреждение, например пинеалома, может вызвать у детей внутреннюю офтальмоплегию. Поскольку на наружной поверхности глазодвигательного нерва

находятся волокна, ответственные за сужение зрачка, сдавление нерва по его внутричерепному ходу может стать причиной внутренней офтальмоплегии даже до того, как появится птоз или дефицит подвижности глаза. Хотя офтальмоплегическая мигрень у детей часто является причиной паралича III черепного нерва с вовлечением зрачка, дифференциальный диагноз включает и внутричерепную аневризму. Расширенный зрачок при транстенториальной грыже, обусловленный повышением ВЧД, обычно бывает на одной стороне у пациента с явными признаками заболевания. Тест с пилокарпином помогает дифференцировать неврологическую иридоплегию от фармакологической блокады. При неврологической иридоплегии расширенный зрачок сужается в течение нескольких минут после закапывания 1–2 капель 0,5–1% пилокарпина; если зрачок расширен под действием атропина, то пилокарпин не вызывает эффекта. Поскольку пилокарпин является лекарством длительного действия, этот тест не рекомендуется использовать в острой ситуации, когда требуется тщательный мониторинг состояния зрачка. Из-за содружественной зрачковой реакции на свет даже при полной слепоте не бывает одностороннего расширения зрачка.

**Тонический зрачок.** Обычно это большой зрачок, который слабо реагирует на свет (очень медленная реакция или ее отсутствие), слабо и медленно реагирует на аккомодацию с медленной и тонической редилатацией. Свойства тонического зрачка можно объяснить холинергической сверхчувствительностью сфинктера после периферической (постганглионарной) денервации и неполной реиннервации. Отличительной чертой тонического зрачка является его чувствительность к холинергическим агентам низкой концентрации. Закапывание 0,125% пилокарпина вызывает значительное сужение пораженного зрачка и оказывает незначительное действие или не оказывает его на непораженный зрачок. Нарушение обычно бывает односторонним.

Тоническим зрачок может стать после острой стадии частичной или полной иридоплегии, что бывает следствием травмы глаза или глазницы, или может ассоциироваться с токсическим либо инфекционным воздействием. При этих состояниях у детей появление тонического зрачка маловероятно. Основной причиной патологии у детей являются, в основном, вирусные инфекции и травмы. Некоторые признаки тонического зрачка возможны

у младенцев и у детей с семейной вегетативной дисфункцией (синдром Райли–Дея), хотя значение этих находок пока является предметом обсуждения. Зарегистрированы случаи этой патологии у маленьких детей с наследственной невралгией амиотрофией (болезнь Шарко–Мари–Тута). Сочетание тонического зрачка со сниженными глубокими сухожильными рефлексами у молодых женщин называется **синдромом Эйди**.

**Зрачок Маркуса Гунна.** Данный относительный афферентный зрачковый дефект свидетельствует об асимметричном прехиазматическом нарушении афферентного проведения. Он наилучшим образом проявляется в тесте с раскачивающимся фонарем, который позволяет сравнить прямую и содружественную реакцию обоих глаз. Пациент фиксирует взгляд на удаленном предмете (для контроля аккомодации), и в каждый его глаз поочередно направляется яркий сфокусированный пучок. Если поврежден афферентный путь, то прямая реакция на свет пораженного глаза и содружественная реакция второго глаза будут субнормальными. При приближении лампы к нормальному или лучше видящему глазу оба зрачка реагируют (сужаются) нормально. При движении источника света к пораженному глазу оба зрачка расширяются лишь до некоторой степени, отражая дефект проведения. Это высокочувствительный и полезный тест для диагностики поражения зрительного нерва и сетчатки. Он дает аномальный результат только в том случае, если имеется относительная разница в проводящих свойствах зрительных нервов. Следовательно, у пациентов с двусторонним симметричным поражением зрительного нерва не бывает афферентного зрачкового дефекта. Последний возможен у некоторых детей с амблиопией.

**Синдром Горнера.** Основными признаками пареза зрительного симпатического нерва (синдром Горнера) являются гомолатеральный миоз, слабо выраженный птоз и выраженный энофтальм с легким подъемом нижнего века. У пациентов понижено потоотделение на лице, увеличена амплитуда аккомодации и периодически снижено ВГД. Если паралич зрительных симпатических волокон происходит до 2 лет, возможна гетерохромия радужки с ее гипопигментацией на пораженной стороне.

Паралич зрительного симпатического нерва вызывают повреждения среднего мозга, ствола мозга, верхнего отдела спинного мозга, шеи, средней

черепной ямки или глазницы. Распространенной причиной является врожденный паралич симпатического зрительного нерва как часть паралича плечевого сплетения Клюбке, хотя зрительные симптомы, особенно анизокория, могут оставаться нераспознанными в течение нескольких лет. Синдром Горнера возникает у некоторых детей после операции на органах грудной клетки, например, по поводу врожденных пороков сердца. Врожденный синдром Горнера может быть ассоциирован с аномалией позвоночника и с энтерогенной кистой. Синдром Горнера возможен при опухоли в области средостения или шеи, в частности нейробластоме, и даже при поражении сосудов. Иногда причину его установить не удается или он может быть семейно-наследственным.

Когда причина синдрома Горнера неясна, необходимы рентгенография грудной клетки, КТ, МРТ головы и шеи и 24-часовой анализ мочи с катехоламинами. В некоторых случаях возраст ребенка, в котором появился синдром Горнера, можно установить по старым фотографиям и старым записям.

Иногда для диагностики паралича зрительного симпатического нерва используется *тест с кокаином*; нормальный зрачок расширяется в течение 20–45 мин после инстилляции 1–2 капель 4% кокаина, миотический зрачок, обусловленный параличом зрительного симпатического нерва, расширяется плохо или вообще не расширяется. В некоторых случаях бывает денервационная сверхчувствительность к разведенному фенилэфрину; 1–2 капли 1% раствора расширяют пораженный, но не нормальный зрачок. Далее, инстилляцией 1% гидроксимфетамина гидробромида расширяет зрачок, только если постганглионарный симпатический нейрон не поврежден.

**Парадоксальная реакция зрачка.** У некоторых детей наблюдается парадоксальное сужение зрачка в темноте. Вначале при выключении света зрачок быстро сужается, после чего снова медленно расширяется. Реакция на раздражение прямым светом и на взгляд вблизи нормальная. Механизм неясен, но парадоксальное сужение зрачков при снижении освещения может быть признаком аномалии сетчатки или зрительного нерва. Данный феномен наблюдается у детей с врожденной стационарной ночной слепотой, альбинизмом, пигментной дегенерацией сетчатки и болезнью Беста, а также у

лиц с аномалией, невритом, атрофией зрительного нерва и, возможно, с амблиопией.

**Персистирующая зрачковая перепонка.** Инволюция зрачковой перепонки и переднего отдела сосудистой сумки хрусталика обычно завершается в течение 5–6-го месяца развития плода. Остатки зрачковой перепонки часто видны у новорожденных, особенно недоношенных. Эта перепонка представляет собой беспигментные нити запустевших сосудов, которые пересекают зрачок и могут сплавиваться с хрусталиком или роговицей. Остатки перепонки со временем атрофируются и обычно не вызывают проблем. Однако в некоторых случаях остатки в зрачке могут быть значительными и создавать помехи для зрения. Редко сосудистые элементы проходимы; при разрыве персистирующих сосудов возможна гифема.

Если персистирующая перепонка достаточно грубая и нарушает зрение, то в первые месяцы жизни может потребоваться вмешательство для минимизации амблиопии. Эффект можно получить от мидриатиков и окклюзионной терапии, но иногда приходится прибегать к операции для формирования нормальной зрачковой апертуры.

**Гетерохромия.** Гетерохромия — различный цвет радужки левого и правого глаза (*heterochromia iridum*) или цветовое отличие различных частей радужки (*heterochromia iridis*). Простая гетерохромия может наследоваться по аутосомно-доминантному типу. Врожденная гетерохромия также может быть частью **синдрома Варденбурга** с аутосомно-доминантным типом наследования (боковое смещение внутреннего угла глазной щели и слезных точек, нарушение пигментации — обычно белая центральная прядь волос и гипопигментные пятна на коже, ослабление слуха). Радужка может изменить цвет в результате травмы, кровоизлияния, внутриглазного воспаления (иридоциклит, увеит), внутриглазной опухоли (особенно ретинобластомы), внутриглазного инородного тела, глаукомы, атрофии радужки, паралича симпатического зрительного нерва (синдром Горнера), меланоза глаза, недавней внутриглазной операции и после лекарственного лечения глаукомы.

**Другие повреждения радужки.** У 92–100 % пациентов с нейрофиброматозом старше 5 лет часто обнаруживаются дискретные узелки, так называемые **узелки Лиша** — проявление меланоцитарной гамартмы радужки от слегка приподнятых

пигментированных участков до отчетливых шаровидных разрастаний. Наличие этих узелков подтверждает диагноз нейрофиброматоза.

При лейкозе возможна инфильтрация радужки, иногда с гипопионом (скопление лейкоцитов в передней камере) — предвестником рецидива или признаком вовлечения в процесс ЦНС.

В глазу может образоваться ювенильная ксантогранулема (невоксантоэндотелиома) в виде желтоватой мясистой массы или бляшек на радужке. С ней могут ассоциироваться спонтанная гифема (кровь в передней камере), глаукома или красный глаз с признаками увеита. У младенца или маленького ребенка со спонтанной гифемой необходимо попытаться обнаружить признаки ксантогранулемы (см. также т. 2, п. 134.3). Во многих случаях повреждение зрения реагирует на местное лечение кортикостероидами.

**Лейкокория.** Это любой белый зрачковый рефлекс, или так называемый *рефлекс кошачьего глаза*. У ребенка с лейкокорией следует предположить катаракту, персистирующее первичное гиперпластическое стекловидное тело, рубцовую ретинопатию недоношенности, отслойку сетчатки и ретиношизис, паразитарный гранулематоз и ретинобластому (рис. 693.2), а также эндофтальмит, организовавшееся кровоизлияние в стекловидное тело, лейкоэмическую ретинопатию, экссудативную ретинопатию (как при *болезни Коутса*) и такие менее распространенные заболевания, как, например, медуллоэпителиома, массивный ретинальный глиоз, ложная опухоль сетчатки при болезни Норри, так называемая псевдоглиома *синдрома Блоха–Сулцбергера*, дисплазия сетчатки и повреждение сетчатки при факоматозах. Белый рефлекс также наблюдается при колобоме глазного дна, больших атрофических хориоретинальных рубцах и эктопической миелинизации нервных волокон сетчатки. Лейкокория является показанием для быстрого и внимательно го обследования.



Рис. 693.2. Лейкокория. Белый зрачковый рефлекс у ребенка с ретинобластомой

Диагноз часто ставят при непосредственном осмотре глаза методами офтальмо- и биомикроскопии. Нередко бывают полезны ультразвуковое и радиологическое исследование. В некоторых случаях окончательный диагноз ставит патологоанатом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Cross H. E. Ectopia lentis et pupillae. *Am J Ophthalmol* 1979; 88: 381.
- Francois J. Differential diagnosis of leukokoria in children. *Ann Ophthalmol* 1978; 10: 1375.
- Frank J. W., Kushner B. J., France T. D. Paradoxical pupillary phenomenon: A review of patients with pupillary constriction to darkness. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1564.
- Greenwald M. J., Folk E. R. Afferent pupillary defects in amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1983; 20: 63.
- Hersh J. H., Douglas C., Houston J. et al. Familial iridoplegia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1982; 24: 49.
- Ivanov I., Shuper A., Shohat M. et al. Aniridia: Recent achievements in paediatric practice. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 795.
- Jaffe N., Cassady J. R., Filler R. M. et al. Heterochromia and Horner syndrome associated with cervical and mediastinal neuroblastoma. *J Pediatr* 1975; 87: 75.
- Jeffery A. R., Ellis F. J., Repka M. X. et al. Pediatric Horner syndrome. *J Amer Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 2: 129.
- Krishnamohan V. K., Wheeler M. D., Testa M. A. et al. Correlation of postnatal regression of the anterior vesicular capsule of the lens to gestational age. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1982; 19: 28.
- Lewis R. A., Riccardi V. M. Von Recklinghausen neurofibromatosis: Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology* 1981; 88: 348.
- Loewenfeld I. E. «Simple, central» anisocoria: A common condition seldom recognized. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977; 83: 832.
- Maloney W. F., Younge B. R., Moyer N. J. Evaluation of the causes and accuracy of pharmacologic localization in Horner syndrome. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 394.
- Schachat A. P., Jabs D. A., Graham M. L. et al. Leukemic iris infiltration. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1988; 25: 135.
- Thompson H. S. Segmental palsy of the iris sphincter in Adie's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1615.
- Thompson H. S., Newsome D. A., Loewenfeld I. E. The fixed dilated pupil: Sudden iridoplegia or mydriatic drops? A simple diagnostic test. *Arch Ophthalmol* 1971; 86: 21.
- Woodruff G., Buncic J. R., Morin J. D. Horner syndrome in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1988; 25: 40.

## Глава 694

### Нарушения подвижности глазного яблока и согласованности его движений

#### Косоглазие

Косоглазие (страбизм), или рассогласованность глаз, является одной из наиболее частых проблем зрения детского возраста — примерно у 4 % детей моложе 6 лет. Такое серьезное расстройство может привести к потере зрения (амблиопии) в одном глазу и к серьезным психологическим эффектам. Раннее обнаружение и лечение косоглазия имеет очень большое значение для предупреждения стойкого ухудшения зрения. У 30–50 % детей с косоглазием вторично развивается потеря зрения (амблиопия). Необходимо восстановить правильное положение зрительной оси на ранней стадии — шанс для развития нормального бинокулярного зрения.

**Определения.** Слово *страбизм* означает «косой взгляд». При обсуждении косоглазия используется много терминов.

*Ортофорией* называется идеальное, точно уравновешенное состояние глаз. Это означает, что глазодвигательный аппарат находится в абсолютном равновесии, глаза скоординированы и уравновешены при всех позициях взгляда на любое расстояние. Даже при нарушении фузии, например при окклюзии одного глаза, у пациентов с истинной ортофорией глаза сохраняют симметричное положение. Ортофория встречается редко, потому что у большинства индивидов имеется небольшая скрытая девиация (гетерофория).

*Гетерофория* — это скрытая тенденция глаза к отклонению. Оно обычно контролируется фузионным механизмом, который обеспечивает бинокулярное зрение или устраняет диплопию (двоение). Отклонение глаза наблюдается только при определенных условиях, например утомлении, заболевании, стрессе, или при тестах, которые нарушают эти нормальные фузионные свойства (например, закрывание одного глаза). При высокой степени гетерофории могут появиться причиняющие беспокойство симптомы, например преходящая диплопия (двоение), головная боль или астигматизм.

(зрительное утомление). Некоторая степень гетерофории обнаруживается и в норме; обычно она бессимптомна.

*Гетеротропия* представляет собой постоянное нарушение согласованного положения глаз. Причина его заключается в неспособности фузионного механизма контролировать отклонение. Тропия может быть альтернирующей, затрагивающей оба глаза, или односторонней. При альтернирующей тропии отсутствует преимущественная фиксация одного глаза, оба глаза отклоняются на одинаковую величину. Зрение в обоих глазах обычно развивается нормально, потому что они используются попеременно. Одностороннее косоглазие более серьезно, потому что постоянно отклоняется один и тот же глаз. Преимущественно используется неотклоняющийся глаз, и в результате в отклоняющемся глазу развивается потеря зрения или амблиопия.

При рассогласовании осей зрения принято описывать тип отклонения, поскольку он указывает на разные причины и разные методы лечения косоглазия. Приставки *эзо-*, *экзо-*, *гипер-* и *гипо-* добавляются к терминам «*фория*» и «*тропия*» для более точного описания типа отклонения. *Эзофорией* и *эзотропией* называют направленное внутрь, или сходящееся, отклонение глаз. *Экзофория* и *экзотропия* — расходящееся, или направленное наружу, отклонение глаз (бытовой термин — «*косоглазие*»). Супрафория и инфрафория обозначают соответственно отклонение глаза вверх и вниз. При одностороннем косоглазии в описательном термине упоминается отклоняющийся глаз (левая эзотропия).

**Диагностика.** Существует много способов определения согласованности движения глаз, которые могут использоваться в диагностике косоглазия. У ребенка с косоглазием или любым другим нарушением зрения обязательна проверка остроты зрения. Снижение зрения в одном глазу требует оценки на отклонение глаза или другую аномалию зрения, которую трудно определить при кратком скрининговом обследовании. Даже дисбинокулярное отклонение всего на несколько градусов — слишком малое, чтобы его можно было определить при беглом осмотре, — может привести к амблиопии и к серьезной потере зрения.

*Тесты на корнеальный световой рефлекс* позволяют быстро и легко диагностировать косоглазие. Они особенно полезны у детей, которые еще не могут общаться с врачом и у которых слабая зрительная

фиксация. Для выполнения теста на корнеальный световой рефлекс Гиршберга исследующий проецирует источник света одновременно на роговицу обоих глаз, когда ребенок смотрит прямо на свет. При этом сравнивается расположение корнеального светового рефлекса в каждом глазу. В нормальных глазах световое отражение располагается симметрично и из-за взаимоотношений между роговицей и желтым пятном будет немного сдвинуто назально от центра зрачка. При косоглазии отражение располагается асимметрично и в одном глазу смещено от центра. В тесте на корнеальный световой рефлекс Крымского на один или оба глаза помещаются призмы для корректировки световых отражений. Сила такой призмы используется для измерения степени отклонения глаза. Хотя этот тест на корнеальный световой рефлекс и полезен при скрининге, он может не обнаружить малый угол отклонения или интермиттирующее косоглазие.

*Тест с закрыванием глаза ширмой* требует от ребенка внимания и кооперации, хорошей подвижности глазного яблока и достаточно хорошего зрения в каждом глазу. При отсутствии любого из этих условий результаты теста могут быть недействительными. Это тесты с открыванием-закрыванием и поочередным закрыванием. В первом тесте ребенок смотрит на предмет, находящийся на расстоянии (желательно 6 м). При тестировании детей старше 3 лет для фиксации взгляда используется таблица. Для более маленьких детей для фиксации внимания в тесте используется ярко окрашенная или говорящая игрушка. Когда ребенок смотрит на удаленный предмет, исследующий закрывает один глаз и наблюдает за движением незакрытого глаза. Если глаз не совершает движений, значит, явное отклонение в нем отсутствует. После проверки одного глаза процедуру повторяют со вторым глазом. В тесте с поочередным закрыванием исследующий закрывает и открывает каждый глаз, быстро переводя ширму с одного глаза на другой. Если у ребенка имеется отклонение глаза, то глаз будет совершать быстрое установочное движение после перемещения ширмы на другой глаз. Оба теста (открывание-закрывание и попеременное закрывание) выполняются с фиксацией зрения на удаленных и близких предметах (при взгляде вдаль и вблизи), в очках и без них. Тест на закрывание-открывание позволяет дифференцировать тропии и выраженные отклонения от скрытых, называемых *фориями*.

**Клинические проявления и лечение.** Этиологическая классификация косоглазия сложная; по происхождению косоглазие подразделяется на непаралитическое и паралитическое.

**Непаралитическое косоглазие.** Это наиболее распространенный тип. Обычно дефект наружных глазных мышц отсутствует. В разных направлениях взгляда степень отклонения постоянная или относительно постоянная.

**Эзодевияция.** Эзодевияция является наиболее частым типом неправильного положения глаз у детей и составляет более 50 % всех отклонений глаз.

**Ложное косоглазие (псевдоэзотропия)** — одна из наиболее распространенных причин обращения детей к офтальмологу. При нем возникает ложное впечатление косоглазия при точной согласованности зрительных осей. Оно может быть вызвано широкой плоской переносицей, выраженным эпикантусом или узким расстоянием между зрачками. При этом склера с назальной стороны зрительно кажется менее белой, чем можно ожидать, и создается впечатление, что глаз скошен к носу, особенно если ребенок смотрит в сторону. Родители часто замечают, что когда ребенок смотрит в сторону, глаз почти исчезает из виду. Мнимое косоглазие следует отличать от истинного изменения положения глаз: при мнимом косоглазии корнеальный световой рефлекс находится в центре обоих глаз и в тесте с открыванием-закрыванием отсутствуют установочные движения глаз. При мнимом косоглазии родителям необходимо объяснить, что эзотропия с возрастом проходит. По мере того как ребенок растет, его переносица начинает выдаваться, смещая складки эпикантуса, и медиальная склера становится пропорциональной участку, видимому при изменении положения глаза при взгляде в сторону. С возрастом у ребенка исчезает кажущееся схождение взгляда. Многие родители этих детей ошибочно полагают, что у их ребенка истинная эзотропия, которая пройдет сама собой. Поскольку у детей с псевдоэзотропией впоследствии возможна истинная эзотропия, родители и педиатры должны знать о том, что если видимое отклонение не исчезает, необходимо повторное обследование.

**Врожденная эзотропия.** Термин не совсем корректный. Некоторые дети, у которых диагностировано данное нарушение, действительно, имели его при рождении. В большинстве случаев, описанных в литературе, это нарушение, обнаруженное у детей до 6 мес., тоже считается врожденным, хотя некото-

рые авторы предлагают называть его младенческой эзотропией.

Для врожденной эзодевииции (отклонение кнутри) характерен большой и постоянный угол отклонения, из-за чего нередко присутствует сходящаяся (скрещивающаяся) фиксация. Это такое состояние, при котором ребенок смотрит вправо левым глазом, а влево правым. При сходящейся фиксации каждый глаз с трудом отводится от носа (абдукция); это состояние имитирует паралич VI черепного нерва. Абдукцию можно продемонстрировать маневром «кукольной головы» или кратковременным заклеиванием одного глаза пластырем. У детей с врожденной эзотропией такие же погрешности рефракции, как и у нормальных детей их возраста. Это контрастирует с характерной высокой дальнозоркостью при аккомодационной эзотропии (см. ниже). У детей с врожденной эзотропией обычно имеется амблиопия.

Основная цель лечения врожденной эзотропии — устранить или максимально уменьшить отклонение. В идеале в каждом глазу достигается нормальное зрение, оси корректируются, устанавливается бинокулярное зрение. Раннее лечение с большей вероятностью приводит к бинокулярному зрению, которое позволяет поддерживать правильное положение глаз в течение длительных периодов. После излечения ассоциированной амблиопии выполняется хирургическая операция для корректировки положения глаз. Даже после успешного хирургического выравнивания у детей с врожденной эзотропией в анамнезе часто появляется вертикальное отклонение. Одна из его форм развивается в результате избыточной работы нижних косых мышц. В этом случае при взгляде в сторону глаз, который обращен к носу, резко отклоняется вверх. Диссоциированное вертикальное отклонение развивается и у детей с младенческой эзотропией — один глаз медленно поднимается вверх при отсутствии движения второго. Для лечения этих состояний может потребоваться хирургическая операция.

Важно, чтобы родители понимали, что ранняя успешная хирургическая корректировка является только началом лечения. Поскольку у многих детей могут вновь развиваться косоглазие или амблиопия, необходим внимательный мониторинг в период, пока зрение еще не установилось.

**Аккомодационная эзотропия** определяется как «сходящееся отклонение глаз, ассоциированное с

активацией аккомодирующего (фокусирующего) рефлекса», обычно у детей 2–3 лет с приобретенным интермиттирующим или постоянным перекрещиванием осей и амблиопией.

Механизм аккомодационной эзотропии включает в себя некорректированную гиперметропию, нарушения аккомодации и аккомодационную конвергенцию. Изображение гиперметропическом глазу размыто. При незначительной гиперметропии четкость изображения может быть повышена за счет аккомодации (фокусировки хрусталика глаза). Аккомодация тесно связана с конвергенцией (глаза поворачиваются внутрь). Если у ребенка высокая погрешность гиперметропической рефракции или высока конвергенция на каждую единицу аккомодативного усилия, то может развиваться эзотропия.

Лечение аккомодационной эзотропии начинается с полной коррекции дальновзоркости. Очки устраняют потребность в аккомодации и таким образом эзотропию (рис. 694.1). Хотя многие родители вначале обеспокоены тем, что их ребенок не захочет носить очки, преимущества бинокулярного зрения и снижение фокусирующего усилия для четкого видения являются таким сильным стимулом для ношения очков, что ребенок охотно принимает их. Иногда при полной коррекции дальновзоркости положение глаза выравнивается при фиксации взгляда на дальнее расстояние, но при этом сохраняется остаточное отклонение при фиксации взгляда на близкое расстояние; это можно устранить с помощью бифокальных линз, антиаккомодационных капель или хирургическим путем.

Родители должны быть предупреждены, что после первоначальной коррекции с помощью очков создается впечатление усиления эзодевии, когда дети снимают очки. Родители часто утверждают, что до ношения очков у ребенка была незначитель-

ная эзодевия, а после снятия очков она значительно усилилась. Причину этого они усматривают в ношении очков. Кажущееся усиление эзодевии вызвано тем, что после ношения очков ребенок предпринимает соответствующее аккомодирующее усилие. Когда дети снимают очки, аккомодирующее усилие для помещения предмета в нужный фокус продолжается, усиливая эзодевию.

У большинства детей сохраняется правильное положение глаз после первичного лечения. Поскольку дальновзоркость с возрастом уменьшается, у многих пациентов постепенно отпадает потребность в ношении очков для поддержания правильного положения глаз. Иногда сохраняется остаточная эзодевия даже при ношении очков, обычно при задержке лечения аккомодационной эзотропии. Эзотропия сначала может устраняться с помощью очков, но затем вновь возможно схождение осей, не корректируемое очками, — это проявление ухудшения или наличие неаккомодируемого компонента конвергенции. Для восстановления бинокулярного зрения его устраняют хирургическим путем.

*Эзодевии* (расходящиеся отклонения). Это второй по частоте тип рассогласования. Расходящееся отклонение может быть перемежающимся (интермиттирующим) и постоянным. *Интермиттирующая эзотропия* — наиболее распространенный вид эзодевии у детей. Это отклонение одного глаза кнаружи, обычно при фиксации взгляда на дальних предметах, как правило, усиливается при утомлении или заболевании. Яркий свет может вызвать рефлекторное закрывание экзотропного глаза. Поскольку изначально глаза долго находятся в правильном положении, острота их зрения может быть нормальной, так же как бинокулярное зрение.

Возраст детей, когда возникает интермиттирующая эзотропия, различный, но чаще — от 6 мес.



Рис. 694.1. Аккомодационная эзотропия; коррективка отклонения с помощью очков

до 4 лет. Основанием для операции на глазной мышце является степень и частота девиаций. Если девиация незначительна и бывает нечасто, целесообразно просто наблюдать ребенка. Выраженная девиация или ее учащение являются показанием для хирургической операции с целью сохранить нормальное бинокулярное зрение.

*Постоянная экзотропия* редко бывает врожденной. Экзотропия может ассоциироваться с неврологическим заболеванием или аномалией костной глазницы, как при синдроме Крузона. Если она появляется в более поздний период жизни, то может быть ухудшением интермиттирующей экзотропии, которая имела место в детстве. Операция восстанавливает бинокулярное зрение даже при длительном нарушении.

*Паралитическое косоглазие.* При парезе или параличе мышцы глаза возникает характерное мышечное неравновесие, при котором отклонение глаза меняется в зависимости от направления взгляда. Недавнее начало пареза можно предположить на основании симптома двоения, которое усиливается при взгляде в одном направлении, усиления отклонения в зоне действия паретической мышцы и при фиксации взгляда паретическим глазом. Важно дифференцировать парез или паралич наружной глазной мышцы от содружественного косоглазия, потому что несодружественные формы часто связаны с травмой, системным нарушением или неврологической аномалией.

*Паралич III черепного нерва.* У детей его паралич обычно бывает врожденным и часто ассоциируется с аномалией развития или родовой травмой. Приобретенный паралич у детей может быть грозным признаком и свидетельствовать о неврологической аномалии, например об аневризме или внутричерепной опухоли, а также воспалении или инфекции, травме головы, постлевирусном синдроме и мигрени.

Паралич III нерва, врожденный или приобретенный, обычно приводит к экзотропии в виде инфратропии (отклонение глаза вниз), а также полного или частичного птоза верхнего века — результат действия мышц (боковой прямой и верхней косой), оставшихся без противодействия. Если поражена и внутренняя ветвь III нерва, отмечается расширение зрачка. Подвижность глаза при подъеме и опускании обычно ограничена с назальной стороны. Кроме того, клиническое исследование и лечение затруднены при врожденном параличе III нерва и

посттравматическом параличе, когда регенерация нервных волокон идет в неправильном направлении — *аберрантная регенерация*. Следствием ее являются аномальные или парадоксальные движения века, глаз и зрачка, например подъем века, сужение зрачка или западение глазного яблока при попытке взгляда на среднее расстояние.

*Паралич IV черепного нерва.* Может быть врожденным или приобретенным, поскольку нерв имеет протяженный внутричерепной путь и уязвим для повреждений при травме головы. У детей паралич IV нерва чаще врожденный, чем приобретенный в результате травмы. Паралич IV нерва приводит к ослаблению верхней косой мышцы, что вызывает отклонение глаза вверх (супратропия). Поскольку мышца-антагонист, нижняя косая мышца, остается без противодействия, пораженный глаз отклоняется вверх при взгляде к носу. Дети обычно наклоняют голову к плечу, противоположному пораженному глазу, опускают подбородок и поворачивают лицо в направлении, противоположном поражению. Эта поза минимизирует отклонение и ассоциированное двоение. Поскольку аномальная поза головы способствует нормальному положению глаз, амблиопия бывает редко. Так как шейные мышцы нормальные, попытки скорректировать позу головы с помощью упражнений и операции не приводят к успеху. Распознать парез верхней косой мышцы затруднительно, если отклонение головы и глаза минимально. Улучшение состояния глаза и устранение аномальной позиции головы достигаются с помощью хирургической операции.

*Паралич VI черепного нерва.* Этот паралич вызывает заметное скрещивание глаз и ограничивает способность пораженного глаза смотреть в сторону. Дети часто поворачивают голову в сторону парализованной мышцы, потому что эта позиция помогает сохранить бинокулярное зрение. Эзотропия максимальна при движении глаза в сторону пораженной мышцы.

*Врожденный паралич VI черепного нерва* бывает редко. Пониженная способность бокового взгляда у детей часто ассоциируется с другим нарушением, например с врожденной эзотропией или ретракционным синдромом Дуэйна. У новорожденных может наблюдаться преходящий парез из-за повышенного ВЧД, ассоциированного с родами; обычно он спонтанно проходит к 6-й неделе.

*Приобретенный паралич VI нерва* у детей является грозным сигналом, потому что нерв чувствите-

лен к повышенному ВЧД, связанному с гидроцефалией и внутричерепной опухолью. Другие причины дефекта VI нерва включают травму, деформацию сосудов, менингит и *синдром Градениго*, когда воспаление среднего уха быстро ведет к мастоидиту с петрозитом и отеком твердой мозговой оболочки. Они вызывают ущемление VI нерва петросфеноидной связкой во внутричерепном пространстве. Паралич VI нерва устраняется ангибиотиками. Доброкачественный его паралич, приобретенный и безболезненный, отмечается у младенцев и детей более старшего возраста. Часто ему предшествуют лихорадочное заболевание или инфекция верхних дыхательных путей; паралич имеет рекуррентный характер и обычно исчезает бесследно, при нем следует исключать и другие причины.

**Синдромы косоглазия.** Специфические виды косоглазия имеют необычные клинические проявления. Большинство этих нарушений вызывается структурными аномалиями наружных глазных мышц или прилежащих тканей.

**Двусторонний паралич поднимателей.** Монокулярный дефицит подъема при абдукции и аддукции называется двусторонним параличом поднимателя. Он может быть следствием пареза обоих поднимателей, верхней прямой и нижней косой мышц, или возможного ограничения подъема до уровня, обеспечиваемого нижней прямой мышцей. Когда ребенок с этим заболеванием фиксирует предмет непаретическим глазом, паретический глаз является инфратропным и верхнее веко на этой стороне может показаться птозным. Фиксация паретическим глазом вызывает супратропию непаретического глаза и исчезновение птоза.

**Синдром Дуэйна.** Это врожденное нарушение подвижности глазного яблока характеризуется его ретракцией при аддукции. Причиной считается аномальная иннервация, в результате которой происходит совместное сокращение медиальной и латеральной прямых мышц при попытке аддукции пораженного глаза. При синдроме Дуэйна у пациента отмечается ослабление абдукции и аддукции или отклонение пораженного глаза вверх либо вниз при аддукции. Могут быть эзотропия, экзотропия или относительно правильное положение глаз. У многих отмечается поворот головы, компенсирующий дефект горизонтального движения глаза, иногда развивается амблиопия. В некоторых случаях может быть полезна хирургическая операция для улучшения подвижности и содружествен-

ного действия глаз и для уменьшения поворота головы.

Синдром Дуэйна обычно спорадический. Иногда он наследуется по аутосомно-доминантному типу, обычно бывает изолированным, но может сочетаться с другой глазной или системной аномалией.

**Синдром Мебиуса.** Отличительными чертами синдрома Мебиуса являются врожденный парез лицевого нерва и слабая абдукция. Паралич лицевого нерва обычно бывает двусторонним, часто асимметричным и неполным и с тенденцией не затрагивать нижнюю часть лица и подкожную мышцу шеи. Возможны эктропион (выворот века), эпифора, экспозиционная кератопатия (вызванная обнажением, или экспозицией, яблока). Дефект абдукции может быть одно- или двусторонним. Часто наблюдается эзотропия. Причина синдрома неясна — является ли основной причиной аномалия развития ядер черепного нерва, гипоплазия мышц либо сочетание центральных или периферических факторов. Играют роль гестационные факторы, например травма, заболевание, прием различных лекарств, в частности талитомиды. Описаны семейные случаи. Ассоциированные дефекты развития включают птоз, паралич нёба и языка, глухоту, дефекты грудной мышцы и мышцы языка, микрогнатию, синдактилию, лишние пальцы или отсутствие рук, ног, пальцев на руках или на ногах. В определенных случаях показана хирургическая коррекция эзотропии; необходимо лечить любую сопутствующую амблиопию.

**Синдром Брауна.** Это ограничение или отсутствие движения глаза вверх в положении аддукции. Часто ассоциированное отклонение пораженного глаза вниз при аддукции. Может наблюдаться компенсаторный наклон головы. В некоторых случаях причиной синдрома считаются структурные аномалии, например тугое сухожилие верхней косой мышцы, врожденное укорочение или утолщение оболочки ее сухожилия либо образование трабекул из соединительной ткани между сухожилием верхней косой мышцы и блоком. Иногда анатомические аномалии не обнаруживаются.

Приобретенный синдром Брауна может быть следствием травмы орбиты, включая область блока, или хирургической операции на придаточных пазухах носа, а также развиться после воспаления, особенно после синусита и ювенильного ревматоидного артрита.

Синдром Брауна, развивающийся после воспаления, может отвечать на лечение кортикостероидами. Детям с истинным врожденным синдромом Брауна показана хирургическая операция.

**Синдром Парино.** Так обозначается паралич вертикального взгляда, изолированный либо в сочетании с парезом ресничной ветви или корешка глазодвигательного (III черепной) нерва. Он является признаком повреждения покрышки среднего мозга. Офтальмологические признаки поражения среднего мозга включают паралич вертикального взгляда, диссоциацию зрачковых реакций на свет и ближнюю фокусировку, общий пупилломоторный паралич, корэктопию, дискорию, нарушения аккомодации, патологическую ретракцию века, птоз, парез наружных глазных мышц и паралич конвергенции. Иногда наблюдается ассоциированный спазм конвергенции, конвергентный пульсирующий и вертикальный нистагм, особенно при попытке вертикального взгляда. Комбинация этих признаков называется синдромом Кербера–Салюса–Эльшнига, или синдромом сильвиева водопровода.

Главной причиной паралича вертикального взгляда и ассоциированных мезэнцефалических признаков у детей является опухоль шишковидной железы или III желудочка мозга. Дифференцируют с травмой и демиелинизирующей патологией. При гидроцефалии ослабление вертикального взгляда и патологическая ретракция века называются *симптомом «заходящего солнца»*. Транзиторное супрануклеарное нарушение взгляда иногда наблюдается даже у здоровых новорожденных детей.

### Врожденная глазодвигательная апраксия

Данное врожденное нарушение содружественного взгляда характеризуется дефектом произвольного горизонтального взгляда, компенсаторным подергиванием головы и сохранением медленных следящих и возвратных (рефлексивных) движений глаз. Дополнительные признаки — отсутствие быстрой фазы (релаксации) оптокинетического нистагма и обязательное отклонение глаз в противоположную сторону при повороте туловища. Дети не могут произвольно быстро посмотреть в сторону в ответ на команду или на необычный предмет, но могут следить взглядом за медленно перемещающейся мишенью в любом направлении. Для компенсации дефекта при целенаправленных боковых движениях

глаз дети дергают головой, чтобы привести глаза в нужное положение, и часто моргают, чтобы изменить фиксацию. С возрастом это становится менее заметными.

Патогенез неясен. Возможно, нарушение развивается в результате задержки миелинизации глазодвигательных путей. У некоторых пациентов обнаружены структурные аномалии ЦНС, включая агенез мозолистого тела и червя мозжечка, порэнцефалию, гамартому отверстия Монро и макроцефалию. Часто наблюдается задержка двигательного и когнитивного развития.

Нарушение подвижности глаза, напоминающее врожденную глазодвигательную апраксию, можно видеть у пациентов с метаболическими нейродегенеративными заболеваниями (в частности, болезнь Гоше) или с атаксией–телеангиэктазией либо может быть признаком опухоли мозга.

### Нистагм

Нистагм (ритмические колебательные движения одного или обоих глаз) может быть результатом аномалии любого из трех основных механизмов, регулирующих положение и подвижность глазных яблок — механизма фиксации, содружественного взгляда и вестибулярных механизмов. Существует и физиологический нистагм, вызываемый соответствующими раздражителями (табл. 694.1).

**Врожденный маятникообразный нистагм** обычно ассоциируется со зрительными аномалиями, которые ведут к снижению остроты зрения; из общих причин раннего возникновения нистагма можно назвать альбинизм, аниридию, ахромазию, врожденную катаракту и атрофию зрительного нерва и высокую погрешность рефракции. Маятникообразный нистагм может передаваться по доминантному или сцепленному с X-хромосомой типу без явных аномалий зрения. Нистагм может сопровождаться движениями головы.

**Врожденный идиопатический моторный нистагм** характеризуется горизонтальными толчкообразными колебаниями в зависимости от преобладающего взгляда; нистагм более резкий в одном направлении взгляда, чем в другом, с толчком в направлении взгляда. Анатомические дефекты при нистагме отсутствуют, и острота зрения обычно приближается к нормальной. Может существовать точка реверсии или точка нуля, в которой нистагм уменьшается, а зрение улучшается; характерны

Таблица 694.1

## Специфические виды нистагма

Вид нистагма	Описание	Ассоциированные состояния
Скрытый нистагм	Содружественный толчкообразный нистагм в направлении смотрящего глаза	Врожденный дефект зрения, наблюдается с окклюзией глаза
Явный латентный нистагм	Быстрые толчки в направлении смотрящего глаза	Косоглазие, врожденный идиопатический нистагм
Периодический альтернирующий нистагм	Циклы горизонтальных или горизонтально-вращательных движений, меняющих направление	Аномалии зрения и неврологические аномалии
Возвратно-поступательный нистагм	Один глаз поднимается и отводится внутрь, другой — опускается и отводится наружу	Обычно дефект хиазмы зрительного нерва
Пульсирующий нистагм	Глаза толчкообразно западают в орбиту или движутся в направлении друг к другу	Давление на покрышку среднего мозга (синдром Парино)
Нистагм, вызванный взглядом	Толчкообразный нистагм в направлении взгляда	Медицинские препараты, повреждение ствола мозга или дисфункция лабиринта
Нистагм с парализацией взгляда	Глаза толчкообразно западают назад с сохранением эксцентрического взгляда	Заболевания мозжечка
Нижний нистагм	Быстрая фаза движения направлена вниз	Заболевание задней черепной ямки, действие лекарств
Верхний нистагм	Быстрая фаза движения направлена вверх	Заболевания ствола мозга и мозжечка; заболевания органа зрения
Вестибулярный нистагм	Горизонтально-вращательный или горизонтальный толчкообразный	Дисфункция вестибулярной системы
Асимметричный или монокулярный нистагм	Качательно-вертикальный нистагм	Заболевание сетчатки и зрительных путей
Кивательная судорога	Мелкий быстрый качательный нистагм	Тортиколлис, кивание головой; идиопатический или при глиоме зрительных путей

Kliegman R. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996.

компенсаторная вынужденная позиция, поворот головы в положение, в котором нистагм минимален. Причина врожденного толчкообразного нистагма неясна; в некоторых случаях он имеет семейный характер. Возможна хирургическая операция на глазных мышцах, которая устраняет аномальное положение головы, совмещая точку наилучшего видения с прямым взглядом.

*Приобретенный нистагм* требует быстрой и внимательной оценки. Вызывает беспокойство нистагм с парализацией взгляда и нистагм, вызываемый взглядом, при заболеваниях мозжечка, ствола мозга и головного мозга.

*Пульсирующий (ретракторный) или конвергирующий нистагм* — многократное подергивание глазных яблок внутрь глазницы или по направлению друг к другу. Обычно наблюдается при параличе вертикального взгляда и является частью синдрома Парино или Кербера–Салюса–Эльшнига (синдром Сильвиева водопровода). Причиной могут быть опухоль, повреждения сосудов или воспаление, у детей — пинеалома или гидроцефалия.

*Кивательная судорога* является особым видом приобретенного в детстве нистагма (см. также гл. 620). Полная форма нарушения характеризуется триадой признаков, включающих маятникообразный нистагм, кивание головы и тортиколлис. Нистагм очень мелкий, горизонтальный и маятникообразный, часто асимметричный, иногда односторонний. Признаки обычно развиваются в течение первого или второго года жизни. Компоненты триады могут появиться одновременно. Чаще процесс бывает доброкачественным и самоограниченным и обычно продолжается несколько месяцев, иногда лет. Генез классического кивательного нистагма, который обычно проходит спонтанно, неясен.

У детей с признаками, напоминающими кивательный нистагм, диагностируют опухоль мозга, в частности глиому гипоталамической и хиазмальной части зрительного нерва. В связи с этим рекомендуется неврологическое и нейрорадиологическое обследование и тщательный мониторинг младенцев и детей с нистагмом.

Таблица 694.2

## Специфические виды ненистагмических движений глаза

Вид нистагма	Описание	Ассоциированные состояния
Опсокклонус	Содружественные движения в разных направлениях с разной скоростью и амплитудой	Гидроцефалия, заболевания ствола и мозжечка, нейробластома
Зрительная дисметрия	Чрезмерное отклонение глаз при быстрой фиксации	Нарушение функции мозжечка
Дрожание глазных яблок	Горизонтальные колебания при взгляде вперед, иногда с миганием	Заболевание мозжечка, гидроцефалия или опухоль ЦНС
«Кивание» глазных яблок	Колебание вниз от основного взгляда, глаз остается в этом положении несколько секунд, затем возвращается назад	Заболевание варолиева моста
Глазной миоклонус	Ритмические маятникообразные колебания глаз с синхронным движением неглазных мышц	Повреждение красного ядра, нижнего оливного ядра и зубчатого ядра на той же стороне

*Kliegman R. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. — Philadelphia. W. B. Saunders, 1996.*

## Другие аномалии движений глаз

С нистагмом следует дифференцировать специфические виды аномальных движений глаз, в частности опсокклонус (синдром «пляшущих глаз»), зрительную дисметрию и дрожание (табл. 694.2).

**Опсокклонус.** Опсокклонус и атаксические содружественные движения представляют собой спонтанные неритмичные, хаотические движения глаз в разных направлениях. Глаза беспокойны и совершают резкие содружественные движения разной амплитуды в меняющихся направлениях. Опсокклонус чаще всего ассоциируется с энцефалитом. Может быть первым признаком нейробластомы.

**Зрительная дисметрия.** Аналогична дисметрии конечностей. При ней отсутствует точность движений при рефиксации, что характеризуется переведением или недоведением глазных яблок с несколькими установочными колебаниями из стороны в сторону при переводе взгляда с одной точки на другую. Зрительная дисметрия является признаком заболевания мозжечка или мозжечковых проводящих путей.

**Дрожание глазных яблок.** Эти перемежающиеся горизонтальные движения глазных яблок из стороны в сторону, возникающие спонтанно или при изменении фиксации. Характерны для заболеваний мозжечка.

## ЛИТЕРАТУРА

*Anthony J. H., Ouvrier R. A., Wise G. Spasmus nutans: A mistaken identity. Arch Neurol 1980; 37: 373.*

*Awner S., Catalano R. A. Nystagmus. In: Harley's Pediatric Ophthalmology, 4th ed. / L. B. Nelson (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.*

*Birch E. E., Stager D. R., Everett M. E. Random dot stereocuity following surgical correction of infantile esotropia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1995; 32: 231.*

*Bixenman W. W., von Noorden G. K. Benign recurrent VI nerve palsy in childhood. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1981; 18: 29.*

*Cogan D. G. Heredity of congenital ocular motor apraxia. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1972; 76: 60.*

*DeRespimis P. A., Caputo A. R., Wagner R. S. et al. Duane's retraction syndrome. Surv Ophthalmol 1993; 38: 257.*

*Harley R. D. Paralytic strabismus in children: Etiologic incidence and management of the third, fourth and sixth nerve palsies. Ophthalmology 1980; 87: 24.*

*Hoyt C. S., Mousel D. K., Weber A. A. Transient supranuclear disturbance of gaze in healthy neonates. Am J Ophthalmol 1980; 89: 708.*

*Ing M. Early surgical alignment for congenital esotropia. Ophthalmology 1983; 90: 132.*

*Kushner B. J. Ocular causes of abnormal head postures. Ophthalmology 1979; 86: 2115.*

*Kushner B. J. Atropine vs patching for treatment of amblyopia in children. JAMA 2002; 287: 2145–6.*

*Lavery M. A., O'Neill J. F., Chau F. C. et al. Acquired nystagmus in early childhood: A presenting sign of intracranial tumor. Ophthalmology 1984; 91: 425.*

*Lee M. S., Galetta S. L., Volpe N. J. et al. Sixth nerve palsies in children. Pediatr Neurol 1999; 20: 49.*

*Metz H. S. Double elevator palsy. Arch Ophthalmol 1979; 97: 901.*

*Miller M. T., Ray V., Owens P. et al. Mobius and Mobius-like syndromes (TTV-OFM, OMLH). J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1989; 26: 176.*

- Miller N. R. Solitary oculomotor nerve palsy in children. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 106.
- Mohindra I., Zwann J., Held R. et al. Development of acuity and stereopsis in infants with esotropia. *Ophthalmology* 1985; 92: 691.
- Morre R. T., Monn J. D. Bilateral acquired inflammatory Brown's syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1985; 22: 26.
- Morns R. J., Scott W. E., Dickey C. F. Fusion after surgical alignment of longstanding strabismus in adults. *Ophthalmology* 1993; 100: 135.
- Nelson L. B., Wagner R. S., Simon J. W. et al. Congenital esotropia. *Surv Ophthalmol* 1987; 31: 363.
- Norton E. W., Cogan D. G. Spasmus nutans: A clinical study of twenty cases followed two years or more since onset. *Arch Ophthalmol* 1954; 52: 442.
- Olitsky S. E., Nelson L. B. Strabismus disorders. In: Harley's *Pediatric Ophthalmology*, 4th ed. / L. B. Nelson (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.
- Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 268–78.
- Raab E. L. Etiologic factors in accommodative esodeviation. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982; 80: 657.
- Rappaport L., Urlon D., Strand K. et al. Concurrence of congenital oculomotor apraxia and other motor problems: An expanded syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 85.
- Richard J. M., Parks M. Intermittent exotropia. Surgical results in different age groups. *Ophthalmology* 1983; 90: 1172.
- Richards B. W., Jones F. R., Younge B. R. Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor trochlear and abducens cranial nerves. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 489.
- Shetty T., Rosman N. P. Opsoclonus in hydrocephalus. *Arch Ophthalmol* 1972; 88: 585.
- von Noorden G. K., Murray E., Wong S. Y. Superior oblique paralysis: A review of 270 cases. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1771.
- Wang F. M., Wertenbaker C., Behrens M. M. et al. Acquired Brown's syndrome in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* 1984; 91: 23.
- Wilson M. E., Eustis H. S., Parks M. M. Brown's syndrome. *Surv Ophthalmol* 1989; 34: 153.

трофии леватора, когда поперечнополосатая мышечная ткань замещается фиброзной. Он может быть одно- и двусторонним, наследственно-семейным с передачей по доминантному типу.

Родители часто отмечают, что глаз кажется меньше из-за опущенного века. В том месте, где под поверхностью кожи обычно прикрепляется леватор, складка на веке уменьшена или отсутствует вовсе. Поскольку леватор замещен фиброзной тканью, веко не полностью опускается при взгляде вниз (отставание века). При сильном птозе дети пытаются поднять веко, поднимая бровь или подбородок, чтобы сохранить бинокулярное зрение.

**Челюстно-моргательный птоз Маркуса Гунна** составляет 5 % птоза у детей. Это аномальная синкинезия между V и III черепным нервом, в результате чего при открывании рта непроизвольно поднимается веко. Жевание или сосание вызывает моргательное движение, которое может быть более заметным, чем сам птоз.

Хотя птоз у детей часто бывает изолированным, он может сочетаться и с другими зрительными или системными нарушениями. Системные нарушения включают *миастению gravis*, мышечную дистрофию и ботулизм, зрительные — механический птоз при опухоли век, блефарофимоз, врожденный фибросклероз, сочетанный дефект развития леватора/верхней прямой мышцы и врожденный или приобретенный паралич III черепного нерва. Следовательно, наличие птоза требует полного офтальмологического и системного обследования.

У детей с птозом может наблюдаться амблиопия. Она развивается вторично при блокировании зрительной оси верхним веком (депривационная амблиопия) или при астигматизме, вызванном давлением века на глазное яблоко (анизометропия). Перед лечением птоза необходимо сначала устранить амблиопию.

*Лечение* птоза показано для устранения аномальной позиции головы, расширения поля зрения, предупреждения амблиопии и восстановления нормального внешнего вида века. Выбор времени операции зависит от степени птоза, тяжести косметического или функционального дефекта, наличия или отсутствия компенсаторной позиции, желания родителей и решения хирурга. Хирургическое лечение зависит от того, в какой степени сохранена функция леватора. У детей со средней или нормальной функцией возможна резекция леватора. У пациентов со слабой функцией или ее отсутствием

## Глава 695

### Аномалии век

**Птоз.** При *блефароптозе* верхнее веко опущено ниже нормального уровня. Врожденный птоз обычно является следствием локализованной дис-

можно применить подвешивание лобной мышцы. При этом подвешивающий (крепящий) материал соединяет лобную мышцу и хрящевую пластинку века. Это позволяет пациенту более эффективно поднимать веко, используя бровь и лобную мышцу. Амблиопия может остаться даже после хирургической коррекции и требует внимательного мониторинга.

**Эпикантус.** Это вертикальные или косые кожные складки по обеим сторонам переносицы; они начинаются от брови или века и закрывают внутренний угол глазной щели. Эти складки присутствуют у очень маленьких детей и с возрастом становятся менее выраженными. Они могут быть достаточно широкими и закрывать среднюю часть глаза, в результате чего глаза кажутся скошенными к переносице (псевдоэзотропия). Эпикантус является составной частью многих синдромов, в том числе хромосомных aberrаций (трисомия) и нарушения единичных генов.

**Лагофтальм.** Это неполное смыкание век. Оно может быть паралитическим, вызванным параличом лицевого нерва, затрагивающим круговую мышцу глаза, или спастическим, как при тиреотоксикозе. Лагофтальм бывает обусловлен структурными аномалиями в результате ретракции или укорочения век из-за рубцов или атрофии после повреждения (ожога) или заболевания. У детей с коллоидной мембраной может быть временный лагофтальм, вызванный рестриктивным действием мембраны на веки. Лагофтальм может сопровождать проптоз или буфтальм (гидрофтальм), когда нормальные веки не могут закрыть увеличенное или выступающее глазное яблоко. Некоторая степень физиологического лагофтальма является нормальным явлением во время сна, но функциональный лагофтальм у пациента без сознания или у ослабленного больного может быть серьезной проблемой.

У пациентов с лагофтальмом обнажение глаза может привести к высыханию, инфицированию, изъязвлению или перфорации роговицы; это чревато потерей зрения или даже глаза. При лагофтальме необходимо защищать глаз препаратами искусственной слезы, офтальмологическими мазями или увлажняющей камерой. Следует избегать использования марлевых прокладок, потому что марля может вызвать стирание роговицы. Иногда необходимо хирургическое смыкание век (блефарорафия) с целью долговременной защиты глаза.

**Ретракция век.** Патологическая ретракция века может быть миогенного или нейрогенного характера. Миогенная ретракция верхнего века имеет место при тиреотоксикозе и ассоциируется с тремя классическими признаками: впечатление стоячего глаза (*симптом Дальримпля*), редкое мигание (*симптом Штельвага*) и отставание верхнего века при движении глаза вниз (*симптом Грефе*).

Нейрогенная ретракция век встречается при повреждении передней части среднего мозга. Ретракция века является признаком *синдрома Сильвиева водопровода*, у детей — гидроцефалии. Может иметь место при менингите. Парадоксальная ретракция века наблюдается при синдроме Маркуса Гунна; может проявляться при попытке движения глаза в восстановительный период после паралича III черепного нерва, если произошла aberrантная регенерация глазодвигательного нерва.

Простое стояние глаз и физиологическая или рефлективная ретракция век (выпученные глаза), в отличие от патологической ретракции век, наблюдаются у младенцев в ответ на внезапное снижение освещенности или при вздрагивании от испуга.

**Эктропион, энтропион и эпиблефарон.** *Эктропион* — выворот края века; он может приводить к избыточному слезотечению (эпифора) с последующей мацерацией кожи века, воспалением открытой конъюнктивы, а также к поверхностной экспозиционной кератопатии. Частой причиной являются рубцы после воспаления, ожога, травмы или ослабление круговой мышцы глаза в результате паралича лицевого нерва; эти формы подлежат хирургической коррекции. Важнейшее значение имеет защита роговицы. Эктропион наблюдается у и детей с аномальным развитием латеральной связки века и при синдроме Дауна.

*Энтропион* — заворот края века, вызывающий дискомфорт и повреждение роговицы из-за заворота ресниц внутрь (трихиаз). Основной причиной являются рубцовые изменения после трахоматозного воспаления или вследствие синдрома Стивенса—Джонсона. Существует также редкая врожденная форма. Во многих случаях эффективно хирургическое лечение.

*Эпиблефарон* часто наблюдается в детском возрасте и может быть принят за выворот века. При эпиблефароне образуется кожная складка под нижним веком и ресницы нижнего века направляются вертикально, касаясь роговицы. В отличие от энтропиона здесь нет заворота края века к роговице.

Эпифлефарон обычно проходит спонтанно. Если начинается образование рубца на роговице, может потребоваться хирургическое лечение.

**Блефароспазм.** Это спастическое или многократное смыкание век может быть вызвано болезнями, раздражающими роговицу, конъюнктиву или лицевой нерв, утомлением или некорректированной погрешностью рефракции либо обычным тиком. В патологических случаях (трихиаз, кератит, конъюнктивит или наличие инородного тела) требуется тщательное офтальмологическое обследование. Состояние облегчается местной инъекцией ботулинического токсина, которая, однако, требует частого повторения.

**Блефарит.** Это воспаление края век, обычно двустороннее, с их покраснением и образованием корочек или чешуек; вызывает раздражение, чувство жжения и зуд. Течение хроническое или рецидивирующее. Различают две формы заболевания: стафилококковую и себорейную. При *стафилококковом блефарите* на краях век образуются язвочки, ресницы имеют тенденцию к выпадению, часто сопровождается конъюнктивитом и поверхностным кератитом. *Себорейный блефарит* характеризуется наличием жирных чешуек, меньшим покраснением век и отсутствием язв. Часто бывает смешанный блефарит.

При обеих формах блефарита требуется тщательное ежедневное удаление чешуек и корочек с краев век аппликатором с тканью или влажной ваткой. Для лечения стафилококкового блефарита используются антистафилококковые антибиотики, которые наносятся непосредственно на края век. Когда у ребенка имеется и себорея, необходимо сопутствующее лечение кожи головы.

*Педикулез ресниц* может вызывать клиническую картину блефарита. Вшей ликвидируют с помощью офтальмологической вазелиновой мази, которую наносят на край века и ресницы. Гниды удаляют с ресниц механическим способом.

**Ячмень.** Это инфекция желез века, которая может быть острой и подострой; отмечаются болезненная очаговая припухлость и покраснение. Возбудителем обычно является золотистый стафилококк. При вовлечении в процесс мейбомиевых железок развивается острый мейбомит, или внутренний ячмень (*hordeolum internum*); абсцесс обычно большой и вскрывается как на кожу, так и на конъюнктиву. При инфицировании желез Цейса или Молля абсцесс имеет меньший размер, явля-

ется более поверхностным и вскрывается на край века; в этом случае он называется наружным ячменем (*hordeolum externum*).

*Лечение* состоит в частом применении согревающих компрессов, а при необходимости — в хирургическом вскрытии и дренировании. Кроме того, местно применяются антибиотики. Без лечения инфекция вызывает воспаление века или орбиты, что требует системного применения антибиотиков.

**Халазион** — гранулематозное воспаление мейбомиевой железы с образованием твердого безболезненного узелка на верхнем или нижнем веке. Имеет тенденцию к хроническому течению и отличается от острого мейбомита отсутствием признаков острого воспаления. Халазион часто спонтанно рассасывается, но если он увеличивается в размере и нарушает зрение (индуцируя астигматизм посредством давления на глазное яблоко), то требуется хирургическое вмешательство. Операция выполняется и по косметическим соображениям.

**Колобома века.** Данная щелевидная деформация варьирует от небольшого углубления или выемки на свободном крае века до крупного дефекта почти на все веко. Если щель большая, результатом может быть патологическая сухость, образование язвы и помутнение роговицы. Рекомендуется ранняя хирургическая коррекция. Другие деформации, ассоциированные с колобомой века, включают дермоидные кисты (дермолипома) на глазном яблоке; они часто образуются в месте, соответствующем дефекту века. Колобома века может ассоциироваться с обширной лицевой аномалией, например мандибулофациальным дизостозом (синдром Франческетти или Тричера Коллинза).

**Опухоли век.** Некоторые опухоли век вырастают из поверхностных структур (эпителий и сальные железы). В раннем детстве могут быть *невусы*; большинство из них являются пограничными (эпидермодермальными). В предпубертатный период наблюдается тенденция к образованию сложных невусов, а в пубертатный — дермальных. *Злокачественные эпителиальные опухоли* (базальноклеточная, плоскоклеточная карциномы) редко встречаются у детей, но в детстве может наблюдаться синдром базальноклеточного невуса и такие злокачественные образования, как пигментная ксеродерма и синдром Ротмунда–Томсона.

Другие опухоли век образуются из более глубоких структур (нервная, сосудистая, соединительная ткань). У детей наиболее распространена ка-

**пильярная гемангиома.** Многие гемангиомы имеют тенденцию к спонтанной регрессии, хотя в раннем детстве они могут тревожить своим быстрым ростом. Часто самым лучшим способом их лечения является наблюдение за пациентом, что дает опухоли возможность спонтанно регрессировать (см. т. 3, гл. 360). При быстром развитии гемангиомы, когда она может вызывать амблиопию за счет обструкции зрительной оси или индуцирования астигматизма, рекомендуется применение кортикостероидов, интерферона или хирургическое лечение. **Пламенеющий невус** (родимые пятна), необратимая гемангиома, бывает изолированной или ассоциируется с другими симптомами синдрома Стерджа–Вебера. Детей следует тщательно наблюдать на возможное развитие глаукомы. **Лимфангиома** века представляет собой твердую массу, врожденную или образующуюся вскоре после рождения, с тенденцией к медленному увеличению в период роста ребенка. В процесс вовлекается конъюнктива, на которой образуются прозрачные кистозные извилистые массы — диагностический признак лимфангиомы. В некоторых случаях затрагивается и орбита. Лечение заключается в хирургическом иссечении. У детей с нейрофиброматозом могут встречаться **ветвистые нейрофибромы** века, первым признаком которых часто является птоз. Веко может стать S-образным. Веки могут поражаться и другими видами опухолей, такими как ретинобластома, нейробластома и рабдомиосаркома орбиты (данные заболевания обсуждаются в соответствующих разделах).

## ЛИТЕРАТУРА

- Anderson R. L., Baumgarten S. A. Amblyopia in ptosis. Arch Ophthalmol 1980; 98: 1068.  
 Crawford J. S. Congenital eyelid anomalies in children. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1984; 21: 140.  
 Crawford J. S., Ilff C. E., Stasier O. G. Symposium on congenital ptosis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1982; 19: 245.  
 Johnson C. C. Epicanthus and epiblepharon. Arch Ophthalmol 1978; 96: 1030.  
 Masaki S. Congenital bilateral facial paralysis. Arch Otolaryngol 1971; 94: 260.  
 McCully J. P., Dougherty J. M., Deneau D. G. Classification of chronic blepharitis. Ophthalmology 1982; 89: 1173.  
 Moatim R., Kopelowitz N., Rosenfeld W. et al. Congenital eversion of the eyelids: A report of two cases treated with conservative management. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1982; 19: 326.

- Pico G. Congenital ectropion and distichiasis. Etiologic and hereditary factors. A report of cases and review of the literature. Am J Ophthalmol 1959; 47: 363.  
 Pratt S. G., Beyer C. K., Johnson C. C. The Marcus Gunn phenomenon: A review of 71 cases. Ophthalmology 1984; 91: 27.  
 Schaefer D. P., Schaefer A. J. Blepharoptosis: Classification, evaluation and treatment in the pediatric age group. Ophthalmol Clin North Am 1996; 2: 277.  
 Stigmar G., Crawford J. S., Ward C. M. et al. Ophthalmic sequelae of infantile hemangiomas of the eyelid and orbit. Am J Ophthalmol 1978; 85: 806.

## Глава 696

### Заболевания слезных органов

**Слезная пленка.** Слезная пленка, которая омывает глаз, представляет собой сложную структуру из трех слоев. Внутренний муциновый слой секретруется бокаловидными и эпителиальными клетками конъюнктивы и ацинарными клетками слезной железы. Он обеспечивает стойкость пленки и способствует ее прикреплению к конъюнктиве и роговице. Средний водянистый слой составляет 98 % слезной пленки и продуцируется основной слезной железой и дополнительными слезными железами. Он содержит электролиты, белки, антитела. Наружный липидный слой продуцируется главным образом сальными мейбомиевыми железами века; он задерживает испарение слезной пленки. Слезы стекают медиально в точечные отверстия в крае века и поступают через каналы в слезный мешок и оттуда по носослезному протоку в нос.

**Дакриостеноз и дакриоцистит.** Врожденная непроходимость носослезного канала (ВННСК), или дакриостеноз, является наиболее распространенным нарушением слезной системы, которое имеет место у 6 % новорожденных. Причина обычно заключается в нарушении канализации эпителиальных клеток, образующих носослезный канал при его вступлении в носовую полость (клапан Гаснера). Симптомы ВННСК возможны при рождении, хотя само нарушение может не проявиться до тех пор, пока продукция слезы не станет нормальной. Симптомы ВННСК включают в себя избыточный объем слез, обильное натекание слез на веки и щеки и рефлюкс мукоидных масс, продуцируемых

в слезном мешке. Часты покраснение и мацерация кожи из-за раздражения вытиранием постоянно каплющих слез и отделяемого. При полной непроходимости данные симптомы могут быть тяжелыми и постоянными. При частичной непроходимости носослезного канала сохраняет способность дренировать образующуюся базисную слезную пленку. Однако в период повышенного слезообразования (при действии холода, ветра, солнца) или при полном закрытии дистального конца носослезного канала (при отеке слизистой оболочки носа) слезный поток значительно усиливается.

У детей с ВНК могут развиваться острая инфекция и воспаление слезного мешка (дакриоцистит), воспаление окружающих тканей (перицистит), в редких случаях — периорбитальная флегмона. При дакриоцистите обнаруживаются припухлость, покраснение и болезненность слезного мешка, у пациента могут наблюдаться системные признаки воспаления в виде лихорадки и раздражимости.

Основное лечение неосложненной непроходимости носослезного канала заключается в сеансах массажа, обычно 2–3 раза в день, в сочетании с очищением век теплой водой. При отхождении значительного количества слизисто-гнойного содержимого местно применяются антибиотики. ВНК обычно проходит спонтанно, в 96 % случаев — в течение первого года жизни. Когда заболевание не разрешается до 1 года, носослезный канал зондируют; излечение наступает примерно в 90 % случаев.

*Острый дакриоцистит, или флегмона слезного мешка*, требует немедленного лечения антибиотиками. Обычно показано хирургическое вмешательство.

*Мукоцеле* представляет собой необычный растянутый непроходимый слезный мешок, закрытый проксимально и дистально. Мукоцеле можно видеть при рождении или в ближайшее время после рождения в виде голубоватой подкожной массы непосредственно под медиальным сухожилием. Первоначальное лечение заключается в наложении теплых компрессов и мягком массаже слезного мешка. При развитии инфекции системно назначают антибиотики. Для предупреждения дальнейшего развития инфекции или для лечения абсцесса проводится зондирование носослезной системы.

Не всякое слезотечение у детей обусловлено обструкцией носослезного канала. Слезотечение может быть и симптомом глаукомы, внутриглаз-

ного воспаления или наружного раздражения, например, при абразии роговицы или попадании инородного тела.

**Дакриоаденит.** Дакриоаденит, или воспаление слезной железы, редко встречается в детстве. Он может быть при эпидемическом паротите (в этом случае дакриоаденит обычно острый и двусторонний и проходит через несколько дней или недель) или инфекционном мононуклеозе. Золотистый стафилококк может вызывать гнойный дакриоаденит. Хронический дакриоаденит ассоциируется с некоторыми системными заболеваниями, особенно с саркоидозом, туберкулезом и сифилисом. При некоторых системных заболеваниях возможно увеличение слезных и слюнных желез (**синдром Микулича**).

**Алакрия и синдром сухого глаза.** Выраженный недостаток слез может быть изолированным одно- и двусторонним врожденным дефектом или ассоциироваться с аномалией нервной системы, например, с аплазией ядер черепного нерва. Он бывает врожденным при семейной вегетативной дисфункции (синдром Райли–Дея) и эктодермальной дисплазии ангидротического типа; он может быть при дефиците глюкокортикоидов, иногда в сочетании с нарушением глотания. Сухость глаза может быть результатом приобретенной аномалии любого слоя слезной пленки. Распространенные приобретенные нарушения, которые приводят к уменьшению слезной пленки или снижают ее устойчивость, включают синдром Шегрена, синдром Стивенса–Джонсона, дефицит витамина А, буллезный мукосинехиальный атрофический дерматит (пузырчатка глаз), трахому, химические ожоги, облучение и нарушение функции мейбомиевых желез. Дефицит слез приводит к образованию язв, рубцовому изменению или инфекции. Лечение включает коррекцию основного нарушения, когда это возможно, и частую инстилляцию препарата искусственной слезы. Иногда полезна окклюзия слезных точек, в тяжелых случаях — блефарорафия для защиты роговицы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Caccamise W. C., Townes P. L. Congenital absence of the lacrimal puncta associated with alacrima and aptyalism. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 62.
- El-Mansoury J., Calhoun J. H., Nelson L. B. et al. Results of late probing for congenital nasolacrimal duct obstruction. *Ophthalmology* 1986; 93: 1052.

- Geffner M. E., Lippe B. M., Kaplan S. A. et al. Selective ACTH insensitivity, achalasia, and alacrima: A multisystem disorder presenting in childhood. *Pediatr Res* 1983; 17: 532.
- MacEwen C. J., Young J. D. Epiphora during the first year of life. *Eye* 1991; 5: 596.
- Manson A. M., Cheng K. P., Mumma J. V. et al. Congenital dacryocoele. *Ophthalmology* 1991; 98: 1744.
- Mondino B. J., Brown S. I. Hereditary congenital alacrima. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: 478.
- Paul T. O. Medical management of congenital nasolacrimal duct obstruction. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1985; 22: 68.
- Robb R. M. Success rates of nasolacrimal duct probing at time intervals after 1 year of age. *Ophthalmology* 1998; 105: 1307.
- Schnall B. M., Christian C. J. Conservative treatment of congenital dacryocoele. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33: 219.
- Wagner R. S. Lacrimal disorders. *Ophthalmol Clin North Am* 1996; 2: 229.
- Young J. D., MacEwen C. J. Managing congenital lacrimal obstruction in general practice. *Br Med J* 1997; 315: 293.

## Глава 697

### Заболевания конъюнктивы

**Конъюнктивит.** Конъюнктивита чувствительна к широкому спектру бактериальных и вирусных агентов, аллергенов, раздражающих веществ, токсинов, она страдает и при системных заболеваниях. Конъюнктивит является частым заболеванием в детском возрасте и может быть инфекционным или неинфекционным (табл. 697.1).

**Бленнорея новорожденных.** Это форма конъюнктивита развивается у младенцев до 4 нед. и является самым частым глазным заболеванием новорожденных. Многочисленные агенты, вызывающие заболевание, варьируют по вирулентности и приводят к разному исходу. Например, инстилляцией нитрата серебра может привести к легкому самоограниченному конъюнктивиту, в то время как *Neisseria gonorrhoeae* и *Pseudomonas* способны вызвать перфорацию роговицы, слепоту и смерть. Риск конъюнктивита у новорожденных зависит от частоты инфекций у матери, профилактики, условий родов и контакта с микроорганизмами после родов.

**Эпидемиология.** Конъюнктивит у новорожденных приобретается при прохождении через родовые пути и в какой-то степени отражает распространенные в обществе заболевания, передаваемые половым путем. В 1880 г. у 10 % европейских детей при рождении обнаруживался гонорейный конъюнктивит. В то время бленнорея новорожденных была основной причиной слепоты. Эпидемиология ее изменилась в 1881 г., когда Креде сделал сообщение о том, что инстилляцией 2% раствора нитрата серебра снизила заболеваемость бленнореей с 10 до 0,3 %.

Широкая профилактика в развитых странах нитратом серебра, пренатальный скрининг и лечение гонореи у матери позволили снизить частоту гонобленнореи в XX в. Частота гонобленнореи новорожденных в США составляет 0,3:1000 живорожденных младенцев. Бленнорея новорожденных, вызванная *Chlamydia trachomatis*, в США составляет 8,2:1000 рождений.

**Клинические проявления** разных форм бленнореи новорожденных недостаточно специфичны, чтобы по ним можно было точно диагностировать форму заболевания. Время появления и характер признаков в какой-то степени типичны для причины заболевания, но иногда они перекрывают друг друга, поэтому врачу не следует полагаться исключительно на клинические признаки. Независимо от причины, бленнорея новорожденных характеризуется покраснением и отеком конъюнктивы, век и отделяемым, которое может быть гнойным.

Бленнорея новорожденных потенциально ведет к слепоте. Инфекция может быть ассоциирована с системными проявлениями, которые требуют лечения. Поэтому у каждого новорожденного с конъюнктивитом требуется быстрое определение агента, вызвавшего инфекцию, и соответствующее лечение.

Воспаление, вызванное инстилляцией нитрата серебра, обычно начинается через 6–12 ч после рождения и проходит через 24–48 ч. Обычный инкубационный период конъюнктивита, вызванного *N. gonorrhoea*, составляет 2–5 дней, *C. trachomatis* — 5–14 дней. Гонококковая инфекция может присутствовать при рождении или появиться с задержкой более 5 дней в результате частичного подавления инфекции мерами профилактики. Гонорейный конъюнктивит может начаться и в младенческом возрасте после занесения инфекции грязными руками взрослых. Время начала заболевания, вызванного другими бактериями, варьируемо.

## Синдром красного глаза

Заболевание	Этиология	Признаки и симптомы	Лечение
Бактериальный конъюнктивит	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus aegyptius</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Слизисто-гнойное отделяемое в одном или обоих глазах, нормальное зрение, светобоязнь Конъюнктивальная инъекция и отек (хемоз); ощущение песка в глазу	Местное применение антибиотиков, парентеральное введение цефтриаксона против гонококка, <i>H. influenzae</i>
Вирусный конъюнктивит	Аденовирус, ЕСНО-вирус, вирус Коксаки	См. выше. Заболевание может быть геморрагическим односторонним	Ограниченный процесс
Конъюнктивит новорожденных	<i>Chlamydia trachomatis</i> , гонококки, химический фактор (нитрат серебра), <i>Staphylococcus aureus</i>	Фолликулы или сосочки на конъюнктиве век; см. выше	Цефтриаксон против гонококков и эритромицин против <i>C. trachomatis</i>
Аллергический конъюнктивит	Сезонное действие пыльцы или действие аллергена	Зуд, двусторонний хемоз (отек) бывает чаще, чем покраснение; сосочковая гипертрофия	Антигистамины, кортикостероиды, кромолин
Кератит	Простой герпес, аденовирусы, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acanthamoeba</i> , химические агенты	Сильная боль, набухание роговицы, помутнение, эритема лимба, гипопион, катаракта; в анамнезе амебная инфекция контактных линз	Специфические антибиотики против бактериальной/грибковой инфекции; кератопластика, ацикловир против герпеса
Эндофтальмит	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Candida albicans</i> , хирургическая операция или травма	Острое начало, боль, потеря зрения, припухлость, хемоз, покраснение; гипопион и помутнение стекловидного тела	Антибиотики
Передний увеит (иридоциклит)	Ювенильный ревматоидный артрит, синдром Бехчета, саркоидоз, болезнь Кавасаки, воспаление кишечника	Одно-/двусторонние; эритема, покраснение ресничного тела, неправильная форма зрачка; спайки радужки; боль, светобоязнь, маленький зрачок, плохое зрение	Местное применение кортикостероидов и лечение основного заболевания
Задний увеит (хориоидит)	Токсоплазмоз, гистоплазмоз, <i>Toxocara canis</i>	Отсутствие эритемы, сниженное зрение	Лечение, направленное против специфического возбудителя
Эписклерит/склерит	Идиопатическое аутоиммунное заболевание (например, СКВ, пурпура Шенлейна–Геноха)	Локализованная боль, сильное одностороннее покраснение; сосуды больше, чем при конъюнктивите; склерит может привести к перфорации яблока	Эписклерит является ограниченным заболеванием; местное применение кортикостероидов быстро смягчает симптомы
Инородное тело	Профессиональное воздействие	Признаки односторонние, глаз красный, ощущение инородного тела; признаки видны простым глазом или под микроскопом	Промывание, удаление, проверка образования язвочки
Блефарит	<i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermitis</i> , закупорка слезной железы; редко контактный моллюск, <i>Phthirus pubis</i> , <i>Pediculus capitis</i>	Двусторонние признаки, покраснение, зуд, гиперемия, образование корочек, поражает края век	Местное применение антибиотиков, теплые компрессы
Дакриоцистит	Обструкция слезного мешка; <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , пневмококк	Боль, болезненность, покраснение и экссудат в области слезного мешка (от нижнемедиального до внутреннего угла глазной щели), обильное слезоотделение (эпифора); возможна орбитальная флегмона	Системное и местное применение антибиотиков; хирургический дренаж
Дакриоаденит	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , ЦМВ, корь, вирус Эпштейна–Барр, энтеровирус; травма, саркоидоз, лейкоз	Боль, болезненность, отек, покраснение над областью железы (височная область верхнего века); лихорадка, лейкоцитоз	Системное применение антибиотиков; дренаж орбитального абсцесса
Орбитальная флегмона (постсептическая)	Параназальный синусит: <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , стрептококки Травма: <i>S. aureus</i> Грибы: <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor spp.</i> , если имеется иммунодефицит	Ринорея, хемоз, падение зрения, болезненность наружных глазных мышц, проптоз, офтальмоплегия, лихорадка; отек век, лейкоцитоз	Системное применение антибиотиков; дренаж абсцесса орбиты
Периорбитальная флегмона (пресептическая)	Травма: <i>S. aureus</i> , стрептококки Бактериemia: пневмококки, стрептококки, <i>H. influenzae</i>	Покраснение кожи, местное повышение температуры, нормальное зрение, минимальная вовлеченность орбиты; лихорадка; лейкоцитоз, признаки токсикоза	Системное применение антибиотиков

Гонорейный конъюнктивит начинается с легкого воспаления и серозно-кровянистого отделяемого. В течение 24 ч отделяемое становится густым и гнойным, появляется твердый отек век с выраженным хемозом. При запаздывании лечения инфекция может распространиться на более глубокие слои конъюнктивы и роговицу. Осложнения включают изъязвление и перфорацию роговицы, иридоциклит, передние синехии и (в редких случаях) паноптальмит. Конъюнктивит, вызванный *C. trachomatis* (бленнорея с включениями), может варьировать от легкого воспаления до сильного припухания век с обильным гнойным отделяемым. Процесс в основном затрагивает конъюнктиву век; роговица поражается редко. Конъюнктивит, вызванный *Staphylococcus aureus* или другими микроорганизмами, аналогичен конъюнктивиту, вызванному *C. trachomatis*. Конъюнктивит в результате инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* бывает нечасто, заражение происходит в палате новорожденных; заболевание является потенциально тяжелым. Оно характеризуется отеком на 5–18-й день, покраснением век, гнойным отделяемым, образованием паннуса, эндофтальмитом, сепсисом и заканчивается шоком и смертью.

**Диагностика.** При конъюнктивите, который появляется через 48 ч, следует определить инфекционный агент. Необходимо окрасить по Граму гнойное отделяемое и культивировать материал. При подозрении на вирусную этиологию требуется посев мазка на тканевой культуральной среде для выделения вируса. Диагноз хламидийного конъюнктивита ставят, изучая окрашенные по Гимзе эпителиальные клетки, полученные соскобом с конъюнктивы века, на характерные внутрицитоплазматические включения; выделяя микроорганизмы из мазка конъюнктивы с использованием специальных культур ткани; иммунофлюоресцентным окрашиванием соскоба с конъюнктивы на обнаружение хламидийных включений или с помощью тестов на хламидийный антиген. Дифференциальная диагностика проводится с дакриоциститом, вызванным врожденной непроходимостью носослезного канала с растяжением слезного мешка (дакриоцистоцеле).

**Лечение.** При подозрении на гонобленнорею, когда в окрашенном по Граму мазке обнаруживаются характерные внутриклеточные грамотрепательные диплококки, необходимо немедленно начать лечение цефтриаксоном в дозе 50 мг/кг/сут

(одна доза не должна превышать 125 мг). Глаз необходимо промывать физиологическим раствором каждые 10–30 мин, постепенно увеличивая интервал до 2 ч, пока не прекратится выделение гнойного секрета. Альтернативный режим: цефотаксим (100 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно через 12 ч в течение 7 дней или 100 мг/кг в один прием). Курс лечения продлевают, если развиваются сепсис или другие внеглазные осложнения (менингит, артрит). Для лечения бленнореи с включениями применяется эритромицин (50 мг/кг/сут внутрь в 4 приема) в течение 2 нед. Это излечивает конъюнктивит и помогает предупредить последующую хламидийную пневмонию. Для лечения конъюнктивита новорожденных, вызванного *Pseudomonas*, назначают системный прием антибиотиков, включая аминогликозид, и местное промывание физиологическим раствором, закладывание глазной гентамициновой мази. При стафилококковом конъюнктивите используют метицилин (парентерально) и местное промывание физиологическим раствором.

**Прогноз и профилактика.** До введения в практику местной офтальмологической профилактики при рождении гонобленнорея была частой причиной слепоты или стойкого повреждения глаз. При правильном использовании данная форма профилактики высокоэффективна, если только инфекция не присутствует при рождении. При рождении в открытые глаза ребенка закапывают 0,5% эритромицин или 1% нитрат серебра в одноразовой упаковке. В промывании физиологическим раствором после применения нитрата серебра нет необходимости. При активной инфекции нитрат серебра неэффективен. Эффективным профилактическим средством является также повидон-йод (2% раствор).

Стандартным компонентом наблюдения беременных является выявление гонококковой инфекции и ее лечение. Ребенок, рожденный женщиной с невылеченной гонококковой инфекцией, должен получить одну дозу цефтриаксона 50 мг/кг (максимум 125 мг) внутривенно или внутримышечно помимо местной профилактики. Для недоношенных младенцев дозу уменьшают. Если гонококк, выделенный у матери, чувствителен к пенициллину, младенцу необходимо ввести 50 000 ЕД пенициллина.

Ни местная профилактика, ни местное лечение не способны предотвратить афебрильную пневмо-

нию, которая развивается у 10–20 % младенцев, контактировавших с *S. trachomatis*. Несмотря на то что хламидийный конъюнктивит часто является ограниченным заболеванием, хламидийная пневмония может иметь серьезные последствия, поэтому детям с хламидийным заболеванием очень важно проводить системную терапию. Лечение колонизированных беременных женщин эритромицином должно предотвратить заболевание у новорожденного.

**Острый гнойный конъюнктивит.** Характерными чертами являются более или менее генерализованная конъюнктивальная гиперемия, отек, слизисто-гнойный экссудат и дискомфорт глаз. Заболевание обычно бактериальной природы. Наиболее частыми возбудителями являются нетипируемый *Haemophilus influenzae* (ассоциируется со средним отитом на той же стороне), пневмококки, стафилококки и стрептококки. Специфический тип определяется при изучении мазка и культуры конъюнктивы. Эти распространенные формы острого гнойного конъюнктивита обычно хорошо реагируют на теплые компрессы и частую местную инстилляцию растворов антибиотиков. **Бразильская пурпурная лихорадка**, вызываемая *Haemophilus aegyptius*, проявляется в форме конъюнктивита и сепсиса. *N. gonorrhoeae* и *Chlamydia* — относительно частые возбудители острого гнойного конъюнктивита у детей после периода новорожденности, особенно у подростков. Данные инфекции требуют специальных тестов и лечения.

**Вирусный конъюнктивит.** Характеризуется водянистым отделяемым. На конъюнктиве век часто обнаруживаются фолликулярные изменения (маленькие скопления лимфоцитов). Конъюнктивит относительно часто развивается при аденовирусных инфекциях, иногда в процесс вовлекается роговица (см. ниже). Бывают вспышки конъюнктивита, вызванного энтеровирусом; он может быть геморрагическим. Конъюнктивит часто ассоциируется с такими системными вирусными инфекциями, как детские экзантемы, особенно корь. Данные типы самоограничены.

**Эпидемический кератоконъюнктивит.** Вызывает его аденовирус типа 8, передается при непосредственном контакте. Вначале проявляется ощущением инородного тела за веками с зудом и жжением. Быстро развиваются отек и светобоязнь, и в конъюнктиве появляются большие овальные фолликулы. Частые симптомы — преаурикулярная

аденопатия и образование ложной пленки на поверхности конъюнктивы. Могут появиться субэпителиальные инфильтраты роговицы и вызвать «затуманивание» зрения; обычно они исчезают, но могут вызывать стойкое снижение остроты зрения. Роговичные осложнения у детей встречаются чаще, чем у взрослых. У детей заболевание нередко сочетается с инфекцией верхних дыхательных путей и фарингитом. Хотя обычно назначаются антибактериальные капли, они, в общем, не показаны. Не существует специфического лечения, которое могло бы уменьшить симптомы или сократить продолжительность болезни. Основной акцент делается на предупреждение распространения заболевания. Размножение вируса наблюдается у 95 % пациентов через 10 дней после появления симптомов.

**Дифтерийный и псевдодифтерийный конъюнктивит.** Классический дифтерийный конъюнктивит развивается на фоне дифтерии и сопровождается образованием на поверхности конъюнктивы экссудата с высоким содержанием фибрина, который распространяется в эпителий; пленка удаляется с трудом, оставляя кровоточащую поверхность. При псевдодифтерийном конъюнктивите фибриновый экссудат поверхностный и обычно легко снимается, оставляя гладкую поверхность. Псевдодифтерийный конъюнктивит сочетается со многими бактериальными и вирусными инфекциями, включая стафилококковый, пневмококковый, стрептококковый, хламидийный конъюнктивит и эпидемический кератоконъюнктивит; встречается при весеннем конъюнктивите и болезни Стивенса–Джонсона.

**Аллергический конъюнктивит.** Обычно сопровождается сильным зудом, слезотечением и отеком конъюнктивы. Как правило, имеет сезонный характер. Симптомы смягчаются холодными компрессами и противоотечными каплями. Также может быть полезно местное применение стабилизаторов тучных клеток или ингибиторов простагландинов. В некоторых случаях местно используют кортикостероиды под наблюдением офтальмолога.

**Весенний конъюнктивит.** Обычно начинается в предпубертатный период и может рецидивировать многие годы. В возникновении заболевания играет роль атопия, но патогенез неясен. Обычные жалобы — зуд и слезотечение. Характерны большие уплощенные повреждения сосочков на конъюнктиве век, напоминающие булыжную мостовую. Часто имеются волокнистый экссудат и молочная

ложная пленка на конъюнктиве. Возможны небольшие приподнятые повреждения конъюнктивы глазного яблока, примыкающие к кайме (лимбальная форма). В мазке конъюнктивального экссудата обнаруживается много эозинофилов. Некоторое облегчение приносят местная кортикостероидная терапия и холодные компрессы. Для длительного действия используются местные стабилизаторы тучных клеток или ингибиторы простагландинов. Следует избегать длительного применения кортикостероидов.

**Химический конъюнктивит.** Развивается в результате попадания раздражающего вещества в конъюнктивальный мешок (как при остром, но доброкачественном конъюнктивите, индуцируемом нитратом серебра у новорожденных). Другими вредными агентами являются бытовые чистящие средства, спреи, дым, смог, промышленные загрязняющие агенты. Щелочи имеют тенденцию задерживаться в конъюнктивальных тканях и оказывают разрушительное действие в течение нескольких часов или дней. Кислоты осаждают белки в тканях и поэтому сразу оказывают свое действие. В любом случае необходимо быстро и тщательно промыть глаз. Повреждение, особенно щелочное, может закончиться обширным повреждением тканей или даже потерей глаза.

**Другие повреждения конъюнктивы.** *Субконъюнктивальное кровоизлияние* проявляется яркими или темными красными пятнами в конъюнктиве глазного яблока в результате травмы или воспаления. Часто возникают спонтанно. Иногда провоцируются сильным чиханием или кашлем. В редких случаях возникают в связи с патологией крови.

*Пингвекула* (жировичок) представляет собой желтовато-белую несколько выступающую приподнятую массу на бульбарной конъюнктиве, обычно в интерпальпебральной области. Она является признаком эластического и гиалинового дегенеративного изменения конъюнктивы. Лечение не требуется, кроме как по косметическим соображениям. Лечение заключается в простом иссечении.

*Птеригий* — дегенеративное поражение конъюнктивы треугольной формы, которое может переходить на роговицу, особенно в назальном интерпальпебральном участке. Патологические нарушения аналогичны таковым при пингвекуле. Возникновение птеригия связывается с воздействием УФ-излучения и обычно обнаруживается у людей, живущих вблизи экватора. При обширном

повреждении роговицы его удаляют, но возможен рецидив.

*Дермоид и дермолиптома* — доброкачественные образования со сходными клиническими признаками. Это гладкие выступающие закругленные или овальные повреждения разного размера. Цвет варьирует от желтовато-белого до телесно-розового. Наиболее часто образуются в верхненаружном квадранте глазного яблока, нередко возникают и около лимба или пересекают его. Дермолиптома состоит из жировой и соединительной ткани. Дермоид может содержать железистую ткань, волосяные фолликулы и волосы. Возможно иссечение по косметическим соображениям. Дермолиптома часто оказывается связанной с наружными глазными мышцами, что делает ее полное удаление невозможным без изменения подвижности глазного яблока.

*Конъюнктивальный невус* является маленьким, несколько приподнятым образованием, цвет которого может варьировать от бледного оранжево-розового до темно-коричневого. Обычно это доброкачественное образование, но необходимо наблюдать за прогрессирующим ростом и изменениями, предполагающими злокачественное перерождение.

*Симблефарон* — рубцовое сращение конъюнктивы века, обычно нижнего, с конъюнктивой глазного яблока. Образуется после операций или травм, особенно ожогов щелоком, кислотами или расплавленным металлом. Серьезное осложнение синдрома Стивенса–Джонсона может нарушать подвижность глазного яблока и вызывать диплопию. Спайку необходимо разъединить и не допускать соединения поверхностей до заживления. При этом может потребоваться пересадка слизистой оболочки ротовой полости.

## ЛИТЕРАТУРА

- Abelson M. B., Schaefer K.* Conjunctivitis of allergic origin. Immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol* 1993; 38: 115.
- Astikaitis M. J.* Ocular aftermath of Stevens-Johnson syndrome. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 376.
- Brook I.* Anaerobic and aerobic bacterial flora of acute conjunctivitis in children. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 833.
- Catalano R. A., Nelson L. B.* Conjunctivitis. In: *Ambulatory Pediatric Care*, 2nd ed. / R. A. Dershervitz (ed.). — Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992.
- Fischer M. C.* Conjunctivitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 1447.

- Hammerschlag M. R., Cummings C., Roblin P. M. et al. Efficacy of neonatal ocular prophylaxis for the prevention of chlamydial and gonococcal conjunctivitis. *N Engl J Med* 1989; 320: 769.
- Isenberg S. J., Apt L., Wood M. A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. *N Engl J Med* 1995; 332: 562.
- Isenberg S. J., Apt L., Yoshimora R. et al. Bacterial flora of the conjunctiva at birth. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1986; 23: 284.
- Knopf H. L., Hierholzer J. C. Clinical and immunologic responses in patients with viral keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1975; 80: 661.
- Matobu A. Ocular viral infections. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 358.
- O'Hara M. A. Ophthalmia neonatorum. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 715.
- Roba L. A., Kowalski R. P., Romanowski E. et al. How long are patients with epidemic keratoconjunctivitis infectious? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 848.
- Schnall B. M., Nelson L. B. Ophthalmia neonatorum. *Semin Ophthalmol* 1990; 5: 107.
- Shiuey Y., Ambati B. K., Adamis A. P., and the Viral Conjunctivitis Study Group. A randomized, double-masked trial of topical ketorolac versus artificial tears for treatment of viral conjunctivitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 1512.

## Глава 698

### Аномалии роговицы

**Мегалокорнеа.** Это непрогрессирующее симметричное увеличение роговицы (>12 мм в диаметре) и переднего сегмента при отсутствии признаков недавнего или текущего повышения ВГД. Обычно присутствует высокая степень миопии, которая может приводить к ухудшению зрения. Частым осложнением является помутнение хрусталика у взрослых. Наследуется разным способом, главным образом рецессивным сцепленным с X-хромосомой, поэтому в основном наблюдается у мальчиков. Системные аномалии, с которыми ассоциируется мегалокорнеа, включают синдром Марфана, краузиносинотоз и синдром Альпорта. Причина увеличения роговицы и переднего сегмента неясна, но возможно из-за дефекта углубления диска зрительного нерва и прекращения врожденной глаукомы. На X-хромосоме идентифицирован участок, ответственный за это заболевание.

Аномалию необходимо дифференцировать с патологическим увеличением роговицы при глауко-

ме. Любое прогрессирующее увеличение роговицы, особенно со светобоязнью, слезотечением или помутнением роговицы, требует быстрого офтальмологического обследования.

**Микрокорнеа.** Микрокорнеа, или *передний микрофтальм*, представляет собой аномально маленькую роговицу в остальном относительно нормальном глазу. Аномалия может иметь семейный характер и передается чаще доминантно, чем рецессивно. В большинстве же случаев маленькая роговица является лишь одним из признаков аномального или микрофтальмического глаза, сочетаясь с колобомой, микрофакией, врожденной катарактой, глаукомой и аниридией.

**Кератоконус.** Заболевание неясной этиологии, характеризующееся прогрессирующим истончением и выпячиванием центрального участка роговицы, вследствие чего роговица приобретает форму конуса. Хотя известны случаи семейного кератоконуса, чаще он является спорадическим. Предполагается, что в его патогенезе играет роль трение глаз и ношение контактных линз, хотя это сомнительно. Кератоконус часто встречается у индивидов с атопией, синдромом Дауна, Марфана и пигментным ретинитом.

Заболевание обычно двустороннее, но вовлеченность глаз может быть асимметричной. Обычно кератоконус появляется в подростковом возрасте и быстро прогрессирует; после того как рост пациента заканчивается, прогрессирование замедляется и кератоконус стабилизируется. Иногда задняя пограничная пластинка роговицы (десцеметова оболочка) растягивается больше предела упругости, что приводит к ее разрыву с внезапным развитием значительного отека роговицы и снижением зрения. Отек роговицы разрешается по мере того, как дефект зарастает эндотелиальными клетками. Образуется незначительный роговичный рубец, но острота зрения зачастую бывает выше, чем до первичного проявления заболевания. Признаки кератоконуса — симптом Мунсона (выбухание нижнего века при взгляде вниз) и наличие кольца Флейшера (отложение гемосидерина в эпителии у основания конуса). Если с помощью контактных линз не удастся достичь удовлетворительной остроты зрения, проводится операция по пересадке роговицы.

**Помутнение роговицы новорожденных.** Снижение нормальной прозрачности роговицы у новорожденных может быть вторичным в результате внутренних (наследственных) и внешних причин (табл. 698.1).

## Дифференциальная диагностика помутнения роговицы у новорожденных

Диагноз	Латеральность	Помутнение	Внутриглазное давление	Другие глазные аномалии	Течение	Наследование
Склерокорнеа	Одно- или двусторонняя	Васкуляризованное, сливается со склерой, в центре более прозрачное	Нормальное (или повышенное)	Уплотнение роговицы	Не прогрессирует	Спорадическое
<i>Слезы в эндотелии или десцеметовой мембране</i>						
Родовая травма	Односторонняя	Диффузный отек	Нормальное	Возможна гифема, периорбитальные экхимозы	Спонтанное улучшение через месяц	Спорадическое
Детская глаукома	Двусторонняя	Диффузный отек	Повышенное	Мегалокорнеа, светобоязнь и слезотечение, аномальный угол	Без лечения прогрессирует	Аутосомно-рецессивное
<i>Язвы</i>						
Простой герпес, кератит	Односторонний	Диффузный отек с дефектом эпителия в виде географической карты	Нормальное	Отсутствуют	Прогрессирует	Спорадическое
Врожденная краснуха	Двусторонняя	Отек диска или диффузный отек, отсутствие выраженного изъязвления	Нормальное или повышенное	Микрофтальм, катаракта, пигментная пятнистость эпителия	Стабильный характер, может быть просветление	Спорадическое
Нейротрофическая язва при обнажении глаза	Одно- или двусторонняя	Центральная язва	Нормальное	Аномалия век, врожденная сенсорная невропатия	Прогрессирует	Спорадическое
Метаболические (редко присутствуют при рождении), мукополисахаридоз II, IS; муколипидоз IV типа*	Двусторонние	Двустороннее помутнение, более плотное на периферии	Нормальное	Очень мало	Прогрессирует	Аутосомно-доминантное
Дефект задней части роговицы	Односторонний или двусторонний	Центральное диффузное помутнение или васкуляризованное бельмо	Нормальное или повышенное	Синдром расщепления передней камеры	Стабильное, иногда быстро просветляется или васкуляризуется	Спорадическое, аутосомно-рецессивное
<i>Эндотелиальная дистрофия</i>						
Врожденная (наследственная) эндотелиальная дистрофия	Двусторонняя	Диффузный отек роговицы, выраженное утолщение роговицы	Нормальное	Отсутствует	Стабильное	Аутосомно-доминантное или рецессивное
Полиморфная дистрофия заднего участка	Двусторонняя	Диффузное помутнение, нормальная толщина роговицы	Нормальное	Иногда периферические передние синехии	Медленно прогрессирует	Аутосомно-доминантное
Врожденная (наследственная) стромальная дистрофия	Двусторонняя	Хлопьевидное стромальное помутнение, нормальная толщина роговицы	Нормальное	Отсутствуют	Стабильное	Аутосомно-доминантное
Дермоид	Односторонний или двусторонний	Белая васкуляризованная масса, волоски; липидная дуга	Нормальное	Отсутствуют	Стабильное	Спорадическое

\* Мукополисахаридоз II (синдром Гурлер); мукополисахаридоз IS (синдром Шейе).

**Склерокорнеа.** При данном заболевании нормальная прозрачная роговица замещается склеровидной тканью. Вместо четкой границы на периферии роговицы появляется белая васкуляризованная ткань в виде языков нечеткой формы, которые сливаются со склерой и распространяются от нее к центру роговицы. Центральный участок роговицы обычно более прозрачный, но возможно полное замещение роговицы склерой. Радиус кривизны роговицы уменьшается, и она уплощается подобно склере. Заболевание часто сочетается с другими аномалиями, например с мелкой передней камерой, аномалией радужки и микрофтальмом. Обычно оно двустороннее. Примерно в 50 % случаев описана передача по доминантному или рецессивному типу. Склерокорнеа сочетается с многочисленными системными аномалиями, например с деформацией конечностей, черепно-лицевым дефектом и нарушением мочеполовой системы. При генерализованной склерокорнеа необходима ранняя кератопластика с целью сохранения зрения.

**Аномалия Петерса.** Аномалия (синдром) Петерса представляет собой центральное помутнение роговицы (бельмо), которое присутствует при рождении. Часто сочетается со сращениями радужки и роговицы (передние синехии), которые простираются от каймы радужки до границы помутнения роговицы. Примерно у 50 % пациентов синдром Петерса сочетается с другими глазными аномалиями (катаракта, глаукома, микрокорнеа). В 80 % случаев заболевание двустороннее, в 60 % оно ассоциируется с системными аномалиями развития, которые могут поражать любую важную систему органов. Некоторые исследователи подразделяют синдром Петерса на два типа: мезодермальный, или нейроэктодермальный (тип I), без ассоциированных изменений в хрусталике, и поверхностный эктодермальный (тип II), с изменениями в хрусталике. При гистологическом исследовании обнаруживается очаговое отсутствие десцеметовой оболочки и роговичного эндотелия в участке помутнения. Причиной аномалии Петерса может быть незаконченная миграция и дифференцировка клеток-предшественниц центрального эндотелия роговицы и десцеметовой оболочки или дефект разделения примитивного хрусталика и роговицы в процессе эмбриогенеза.

**Дермоиды.** Эпibuльбарные дермоиды — это хористомы. Они часто имеются при рождении и с возрастом могут увеличиваться. Чаще всего они

образуются в нижневисочном квадранте, обычно пересекают лимб и распространяются на периферические участки роговицы, редко могут захватывать всю роговицу или конъюнктиву. Эпibuльбарные дермоиды могут понижать зрение, если располагаются в зрачковой зоне или способствуют развитию астигматизма.

Дермоид обычно представляет собой круглую или овальную массу серого или розовато-желтого цвета с четкими границами, сухой поверхностью, из которой могут расти короткие волоски. Дермоид может поражать только поверхностные слои роговицы, но чаще затрагивает всю ее толщу. Он может сочетаться с колобомой века и радужки, микрофтальмом и дефектом сетчатки и хориоидеи. 30 % дермоидов ассоциируется с системными аномалиями. Многие из ассоциированных аномалий — пороки развития первой жаберной дуги (аномалии позвоночника, дизостоз лицевых костей, аномалии зубов и синдром Гольденхара). Эпibuльбарные дермоиды обнаруживаются в 75 % случаев синдрома Гольденхара.

**Древовидный кератит.** Инфицирование роговицы ВПГ вызывает характерное повреждение роговичного эпителия, называемое *древовидным*; оно имеет ветвистую структуру, обнаруживаемую при окрашивании флюоресцеином. Острый эпизод сопровождается болью, светобоязнью, слезотечением, блефароспазмом и конъюнктивальной инфекцией. Специфическое лечение заключается в механическом удалении пораженного роговичного эпителия, чтобы исключить источник инфекции и устранить антигены, стимулирующие воспаление в близлежащей строме. Медикаментозное лечение состоит в использовании 5-йод-2'-дезоксинуридина (ИДУ), местном применении видарабина или (чаще) трифлуридина. Кроме того, используется циклоплегическое средство для снятия болевого спазма ресничной мышцы. Следует избегать чрезмерно интенсивного местного применения антивирусных средств, потому что оно само по себе может быть токсичным для роговицы. Рекуррентные инфекции и глубокое вовлечение стромы могут привести к рубцовому изменению роговицы и к снижению зрения.

Местное применение кортикостероидов усугубляет поверхностное герпетическое повреждение глаза и может привести к перфорации роговицы; поэтому при лечении покрасневшего глаза не следует использовать глазные капли, содержащие кор-

тикостероиды и антибиотики, кроме тех случаев, когда имеются четкие показания для их применения; такое лечение можно проводить только при условии тщательного наблюдения пациента.

Дети, рожденные у матерей, инфицированных ВПГ, должны быть тщательно обследованы на признаки поражения глаз. Для лечения глазного герпеса у новорожденных применяется ацикловир внутривенно.

**Язва роговицы.** Обычными симптомами являются очаговое или диффузное помутнение роговицы, отек век, болезненность, светобоязнь, слезотечение и блефароспазм. Характерно наличие *гипопиона* (гноя в передней камере). Язва роговицы требует немедленного лечения. Основная причина — вторичная инфекция после травмы. Наибольшее беспокойство доставляет *Pseudomonas aeruginosa*, который может быстро разрушать стромальную ткань и приводить к перфорации роговицы, а также *Neisseria gonorrhoeae*. Длительно незаживающую язву могут вызывать грибы, особенно в сочетании с ношением контактных линз. В каждом случае необходимо изучать соскоб с роговицы для определения возбудителя и оптимального лечения. Необходимо интенсивное местное лечение, иногда и системное. Перфорация или рубцевание язвы роговицы — серьезная причина слепоты в мире, составляя в США 10 % случаев.

Наличие необъяснимых язв роговицы у младенцев и маленьких детей предполагает сенсорный дефект (снижение чувствительности), например, при синдроме Райли–Дея или Гольденхара–Горлина либо расстройстве метаболизма, например тирозинемия.

**Фликтены.** Это маленькие желтоватые возвышения на лимбе роговицы; они могут переходить на роговицу и распространяться в центральном направлении. На прогрессирующем краю повреждения образуется маленькая роговичная язва, за ним тянется сосудистый пучок. Если раньше фликтенулезный кератоконъюнктивит считался знаком системного туберкулинового виража, то теперь он рассматривается как морфологическое проявление гиперчувствительности замедленного типа к различным антигенам. У детей он часто бывает как реакция гиперчувствительности конъюнктивы или роговицы на продукты бактерий. Лечение заключается в устранении основного процесса, обычно стафилококкового блефарита или мейбомита, и в подавлении иммунного ответа местной кортико-

стероидной терапией. Иногда после лечения остается поверхностный стромальный паннус и рубец.

**Интерстициальный кератит.** Это воспаление стромы роговицы, чаще сифилитического генеза: интерстициальный кератит — одно из характерных поздних проявлений врожденного сифилиса. Изменения роговицы при врожденном сифилисе происходят в две фазы. Острая фаза возникает в возрасте 5–10 лет и отличается интенсивным кератитом, который может продолжаться несколько месяцев, значительно снижая зрение. Острый эффект сифилиса большей частью обусловлен иммунным ответом хозяина в виде мононуклеарных клеточных инфильтратов, пролиферативного изменения сосудов и иногда гранулем. Глубокое воспаление сопровождается болью, светобоязнью, слезотечением, перикорнеальной инъекцией и помутнением роговицы. Острый период сменяется хроническим со значительной регрессией процесса в роговице и параллельным улучшением зрения. Хотя процесс в роговице со временем регрессирует, тем не менее остаются запустевшие сосуды, пятнистые рубцы на роговице — стигмы перенесенного заболевания.

**Синдром Когана.** Это несифилитический интерстициальный кератит, который сочетается с глухотой и вестибулярными симптомами. Его причина неясна, подозревается системный васкулит. Требуется незамедлительное лечение для предупреждения стойкой потери слуха. Как изменения роговицы, так и нарушение слуха могут отвечать на иммуносупрессивные средства.

Реже интерстициальный кератит наблюдается при других инфекционных заболеваниях, например туберкулезе или проказе.

**Изменения роговицы при системных болезнях.** При некоторых болезнях обмена веществ в детском возрасте отмечаются ясно видимые изменения роговицы. При цистинозе на всей роговице происходит осаждение полихроматических кристаллов. Роговичный осадок, вызывающий разную степень помутнения, образуется также при мукополисахаридозах, особенно при мукополисахаридозе I типа (IH) (Гурлер), V типа (IS) (Шейе), мукополисахаридозе (IH/S) (Гурлер–Шейе), мукополисахаридозе IV типа (Моркио), VI типа (Марото–Лами), и иногда VII типа (Слай). Роговичные отложения могут быть при генерализованном ганглиозидозе GM<sub>1</sub>. При болезни Фабри наблюдаются тонкие помутнения в виде завитушек или веерообразные; изменения роговицы имеют важное значе-

ние для идентификации носительства. Помутнение роговицы в виде брызг наблюдается при синдроме Блоха–Сульцбергера. При болезни Вильсона отчетливым роговичным симптомом является кольцо Кайзера–Флейшера, золотисто-коричневое кольцо по периферии роговицы в результате изменений в десцеметовой мембране. Пигментные роговичные кольца могут быть у новорожденных с холестатическим заболеванием печени. Изменения роговицы возможны при аутоиммунном гипопаратиреозе и лентовидной кератопатии с гиперкальциемией. Транзиторный кератит бывает при кори и иногда при коревой краснухе.

## ЛИТЕРАТУРА

- Allen N. B., Cox C. C., Cobo M. et al. Use of immunosuppressive agents in the treatment of severe ocular and vascular manifestations of Cogan's syndrome. *Am J Med* 1990; 88: 296.
- Beauchamp G. R., Gillette T. E., Friendly D. S. Phlyctenular keratoconjunctivitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1981; 18: 22.
- Dunn L. L., Annable W. L., Khegman R. M. Pigmented corneal rings in neonates with liver disease. *J Pediatr* 1987; 110: 771.
- Elliott J. H., Feman S. S., O'Day D. M. et al. Hereditary sclerocornea. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 676.
- Goldberg M. F., Payne J. W., Brunt P. W. Ophthalmologic studies of familial dysautonomia. *Arch Ophthalmol* 1966; 80: 732.
- Kraft S. P., Judisch G. F., Grayson D. M. Megalocornea: A clinical and echographic study of an autosomal dominant pedigree. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1984; 21: 190.
- Mackey D. A., Buttery R. G., Wise G. M. et al. Description of X-linked megalocornea with identification of the gene locus. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 829.
- Mohandessan M. M., Romano P. E. Neuroparalytic keratitis in Goldenhar-Gorlin syndrome. *Am J Ophthalmol* 1978; 85: 111.
- Ndiaye I. C., Rassi S. J., Wiener-Vacher S. R. Cochleovestibular impairment in pediatric Cogan's syndrome. *Pediatrics* 2002; 109(2): e38. ([Pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e38](http://Pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e38)).
- Reidy J. J. Congenital corneal opacities. *Ophthalmol Clin North Am* 1996; 2: 199.
- Schanzlin D. J., Goldberg D. B., Brown S. I. Transplantation of congenitally opaque corneas. *Ophthalmology* 1980; 87: 1253.
- Traboulsi E. I., Maumenee I. H. Peters' anomaly and associated congenital malformations. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1739.

Tso M. O., Fine B. S., Thorpe H. E. Kayser-Fleischer ring and associated cataract in Wilson's disease. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 479.

Yang L. L., Lambert S. R., Fernhoff P. M. et al. Peters' anomaly: Associated congenital malformations and etiology. *Invest Ophthalmol Vis Sa* 1995; 36: S41.

Yang L. L., Lambert S. R., Lynn M. J. et al. Long-term results of corneal graft survival in infants and children with peters anomaly. *Ophthalmology* 1999; 106: 833.

## Глава 699

### Аномалии хрусталика

**Катаракты.** Катарактой называется любое помутнение хрусталика. Некоторые катаракты являются клинически незначительными, другие значительно снижают зрительную функцию, многие ассоциированы с глазными и системными заболеваниями.

**Дифференциальная диагностика** катаракт у младенцев и детей включает широкий диапазон нарушений развития, инфекционных и воспалительных процессов, болезней обмена веществ, токсических и травматических повреждений (табл. 699.1). Катаракты являются вторичными на фоне внутриглазных процессов, например ретинопатии недоношенных, персистирующего первичного гиперпластического стекловидного тела, отслойки сетчатки, пигментного ретинита и увеита.

**Дефекты развития.** Нарушения на ранних этапах развития могут привести к различному врожденному помутнению хрусталика. Часто наблюдается помутнение сумки (капсулы) хрусталика в виде дискретных точек или бляшек белого цвета, которые иногда затрагивают смежный подсумочный участок. Незначительное помутнение задней сумки может ассоциироваться с персистирующими остатками примитивной гиалоидной сосудистой системы (общая точка Миттендорфа), в то время как помутнение передней сумки может быть ассоциировано с персистирующими нитями зрачковой перепонки или сосудистой оболочкой хрусталика. Врожденные катаракты такого типа обычно стационарные и редко мешают зрению; однако иногда наблюдается прогрессирование.

**Недоношенность.** У некоторых недоношенных младенцев отмечается особый вид изменения хрусталика — катаракта недоношенных, в виде скопления мельчайших вакуолей в области Y-швов хру-

## Дифференциальная диагностика катаракты

<b>Пороки развития</b>	Недоношенность (вакуоли Y-шва) с ретинопатией недоношенности или без нее
<b>Генетические нарушения</b>	<p><i>Простое менделевское наследование</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аутосомно-доминантное (наиболее распространенное)</li> <li>• Аутосомно-рецессивное</li> <li>• X-сцепленное</li> </ul> <p><i>Основные хромосомные дефекты</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Трисомии (13, 18, 21)</li> <li>• Синдром Тернера (45,X)</li> <li>• Синдромы делеции (11p13, 18p, 18q)</li> <li>• Синдромы дупликации (3q, 20p, 10q)</li> </ul> <p><i>Мультисистемные генетические нарушения</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Альпорта (глухота, заболевания почек)</li> <li>• Синдром Альстрема (нервная глухота)</li> <li>• Болезнь Апера (краниосиностоз, синдактилия)</li> <li>• Синдром Коккейна (преждевременное старение, светочувствительная кожа)</li> <li>• Болезнь Конради (точечная дисхондроплазия)</li> <li>• Болезнь Крузона (краниофациальный дизостоз)</li> <li>• Синдром Халлерманна-Штрайффа (микрофтальм, маленький ущемленный нос, атрофия кожи и гипотрихоз)</li> <li>• Гипогидротическая эктодермальная дисплазия (аномальное расположение зубов, гипогидроз, гипотрихоз)</li> <li>• Ихтиоз (ороговение с образованием толстой чешуйчатой кожи)</li> <li>• Недержание пигмента (синдром Блоха-Сульцбергера) (аномалии зубов, умственная отсталость, повреждения кожи)</li> <li>• Синдром Лоу (окулоцереброренальный синдром: гипотония, заболевание почек)</li> <li>• Синдром Марфана</li> <li>• Синдром Меккеля-Грубера (почечная дисплазия, энцефалоцеле)</li> <li>• Миотоническая дистрофия</li> <li>• Синдром «ноготь — коленная чашечка» (нарушение функции почек, диспластические ногти, гипопластическая коленная чашечка)</li> <li>• Синдром Маринеску-Шегрена (мозжечковая атаксия, гипотония)</li> <li>• Синдром невоидной базальноклеточной карциномы (аутосомно-доминантная базальноклеточная карцинома детского возраста)</li> <li>• Аномалия Петерса (помутнение роговицы с дисгенезией радужки и роговицы)</li> <li>• Синдром Ригера (дисплазия радужки, миотоническая дистрофия)</li> <li>• Синдром Ротмунда-Томсона (пойкилодермия; атрофия кожи)</li> <li>• Синдром Рубинштейна-Тейби (широкий большой палец на ноге, задержка психического развития)</li> <li>• Синдром Смита-Лемли-Опица (синдактилия на ногах, гипоспадия, задержка психического развития)</li> <li>• Синдром Сотоса (церебральный гигантизм)</li> <li>• Позвоночно-эпифизарная дисплазия (карликовость, короткое туловище)</li> <li>• Синдром Вернера (преждевременное старение во втором десятилетии жизни)</li> </ul> <p><i>Врожденные нарушения метаболизма</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Абеталипотеидемия (отсутствие хиломикронов, дегенерация сетчатки)</li> <li>• Болезнь Фабри (дефицит <math>\alpha</math>-галактозидазы А)</li> <li>• Дефицит галактокиназы</li> <li>• Галактоземия (дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы)</li> <li>• Гомоцистинемия (подвывих хрусталика, отставание психического развития)</li> <li>• Маннозидоз (дефицит кислой <math>\alpha</math>-маннозидазы)</li> <li>• Болезнь Ниманна-Пика (дефицит сфингомиелиназы)</li> <li>• Болезнь Рефсума (дефицит <math>\alpha</math>-гидролазы фитановой кислоты)</li> <li>• Болезнь Вильсона (накопление меди, ведущее к циррозу печени и неврологическим симптомам)</li> </ul>
<b>Эндокринопатии</b>	<p>Гипокальциемия (гипопаратиреоз)</p> <p>Гипогликемия</p> <p>Сахарный диабет</p>
<b>Врожденные инфекции</b>	<p>Токсоплазмоз</p> <p>ЦМВ-инфекция</p> <p>Сифилис</p> <p>Краснуха</p> <p>Перинатальная герпетическая инфекция</p>

Врожденные инфекции	Корь (краснуха) Полиомиелит Грипп <i>Varicella-zoster</i>
Глазные аномалии	Микрофтальм Колобома Аниридия Мезодермальный дисгенез Персистирующая зрачковая перепонка Задний лентиконус Персистирующие остатки первичного стекловидного тела Примитивная гиалоидная сосудистая система
Другие нарушения	Атопический дерматит Лекарственные средства (кортикостероиды) Радиация Травма
Идиопатические нарушения	

сталика. Их можно увидеть при офтальмоскопии с достаточно расширенным зрачком. Патогенез неясен. В большинстве случаев помутнение спонтанно проходит в течение нескольких недель.

**Менделеевское наследование.** Многие катаракты, не ассоциированные с другими заболеваниями, являются наследственными, чаще по аутосомно-доминантному типу. Пенетрантность и экспрессивность варьируемы. Наследование по аутосомно-рецессивному типу бывает реже, но иногда обнаруживается в популяциях с частым кровным родством. Катаракта сравнительно редко наследуется сцепленно с X-хромосомой без ассоциации с другими заболеваниями, в большинстве случаев катаракта является частью X-сцепленных заболеваний, например синдрома Лоу, Альпорта и болезни Фабри.

**Синдром врожденной инфекции.** Катаракты у младенцев и детей часто являются результатом пренатальной инфекции. Помутнение хрусталика может быть частью любой из основных врожденных инфекций (например, токсоплазмоза, ЦМВ-инфекции, сифилиса, краснухи, ВПГ). Катаракты могут развиваться вторично после других перинатальных инфекций, в том числе кори, полиомиелита, гриппа, *varicella-zoster* и вакцинации.

**Нарушения обмена веществ.** Катаракты являются заметным проявлением многих метаболических нарушений, особенно обмена углеводов, аминокислот, кальция и меди. У каждого младенца с катарактой следует предположить прежде всего галактоземию (см. т. 2, п. 135.2). При классической

детской галактоземии, дефиците галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы обычно бывает зоналярная (слоистая) катаракта с помутнением одного или нескольких околоядерных слоев хрусталика или ядерной зоны. На ранних стадиях катаракта обычно выглядит как отчетливая маслянистая капля, лучше всего определяемая при полностью расширенном зрачке. Через несколько недель возможно полное помутнение хрусталика. При рано начатом лечении (безгалактозная диета) изменения в хрусталике могут быть обратимы.

Катаракта — единственное клиническое проявление дефицита галактокиназы. Они обычно зоналярные и могут возникать в первые месяцы или годы жизни либо несколько позднее.

У детей с сахарным диабетом, начавшимся в юношеском возрасте, хрусталик изменяется редко. У некоторых наблюдаются хлопьевидные белые помутнения и вакуоли в хрусталике. У других развивается катаракта, которая быстро прогрессирует и созревает, иногда в течение нескольких дней, особенно в подростковом возрасте. Этому может предшествовать внезапная миопия, вызванная изменением оптической плотности хрусталика.

Врожденное помутнение хрусталика может наблюдаться у детей матерей с диабетом и матерей в преддиабетическом состоянии. Гипогликемия у новорожденных также может ассоциироваться с ранним развитием катаракты. Катаракта сопутствует и кетотической гипогликемии.

Установлена несомненная связь между катарактой и гипокальциемией. Разное помутнение

хрусталика наблюдается у пациентов с гипопаратиреозом.

Окулоцереброренальный синдром Лоу у младенцев сочетается с катарактой. У мальчиков с этим синдромом при рождении нередко обнаруживается плотная двусторонняя катаракта, часто ассоциированная с глаукомой и миотическими зрачками. У девочек-гетерозигот часты точечные помутнения хрусталика.

Характерная для болезни Вильсона атипичная катаракта (в виде цветка подсолнечника) у детей бывает нечасто. Разное помутнение хрусталика обнаруживается у детей со сфинголипидозом, мукополисахаридозом и муколипидозами, особенно с болезнью Ниманна–Пика, мукосульфатидозом, болезнью Фабри и аспартилгликозаминурией.

*Хромосомные дефекты.* Помутнение хрусталика разного типа может ассоциироваться с дефектом хромосом — трисомией 13, 18 и 21, синдромом Тернера, некоторой делецией (11p13, 18p, 18q) и синдромами дупликации (3q, 20p, 10q).

*Лекарства, токсичные вещества и травма.* Из разных лекарственных средств и токсичных агентов, которые могут индуцировать катаракту, наиболее значимы у детей кортикостероиды. Индуцированная ими катаракта развивается в задней подкапсульной зоне. Частота и тяжесть проявления переменны. По поводу дозы, режима приема, длительности лечения и индивидуальной восприимчивости не существует единого мнения; патогенез индуцированной кортикостероидами катаракты неясен. Ухудшение зрения зависит от степени и плотности помутнения. Часто острота зрения нарушается минимально или умеренно. Иногда эта катаракта обратима. Дети, которые долго лечатся кортикостероидами, должны периодически проходить осмотр глаз.

Основной причиной катаракты у детей является глазная травма. Помутнение хрусталика может быть результатом ушиба или проникающего ранения. Катаракта — возможный признак плохого обращения с детьми. Повреждение хрусталика с помутнением может быть вызвано другими физическими факторами, например облучением.

*Другие нарушения.* Перечень мультисистемных синдромов и заболеваний, ассоциированных с помутнением хрусталика и другими глазными аномалиями, чрезвычайно обширен (табл. 699.2).

*Лечение.* Способы лечения катаракты, нарушающей зрение: 1) хирургическое удаление хруста-

ликовой массы для обеспечения оптически чистой зрительной оси; 2) коррекция результирующей афакической погрешности рефракции с помощью очков, контактных линз или, в определенных случаях, с помощью внутриглазной имплантации хрусталика; 3) коррекция любой ассоциированной депривационной амблиопии, вызванной снижением чувствительности. Поскольку после удаления катаракты не всегда можно пользоваться очками или имеются противопоказания для их ношения, восстанавливают зрение с помощью контактных линз, рассматривая их не как косметическую альтернативу очкам, а как медицинскую необходимость. Лечение амблиопии может быть наиболее ответственным и сложным этапом восстановления зрения у детей с катарактой.

*Прогноз* зависит от многих факторов, в том числе от природы катаракты, основного заболевания, возраста ребенка в начале заболевания и лечения, длительности и тяжести любой сопутствующей амблиопии, наличия любой ассоциированной глазной аномалии (микрофтальм, повреждение сетчатки, атрофия оптического нерва, глаукома, нистагм, косоглазие). Персистирующая амблиопия — наиболее частая причина плохого зрения после операции удаления катаракты у детей. После удаления катаракты у детей возможны вторичные состояния и осложнения, например последствие воспаления, образование вторичных мембран, глаукома, отслойка сетчатки и изменение длины оси глаза. Все это необходимо иметь в виду при планировании лечения катаракты.

*Эктопия хрусталика.* Обычно хрусталик подвешен на зональной (цинновой) связке ресничного тела позади диафрагмы радужки. Аномалии в подвешивающей системе, являющиеся результатом пороков развития, болезни или травмы, могут привести к нестабильности или смещению хрусталика. Смещение хрусталика классифицируется как вывих (полное смещение) или подвывих (частичное смещение или наклон хрусталика). Симптомы включают затуманивание зрения, что часто является результатом изменений рефракции из-за миопии, астигматизма или афакической дальновзоркости. У некоторых пациентов бывает двоение. Важным признаком смещения является иридодонез (дрожание радужки), вызванный утратой обычной опоры. Кроме того, передняя камера может оказаться более глубокой, чем обычно. Иногда в зрачковой апертуре виден край смещенного хрусталика

Таблица 699.2

**Клинические признаки и глазные изменения при синдромах с нарушением развития в детском возрасте****Аномалии ЦНС**

- Анэнцефалия (см. п. 615.6): аплазия или гипоплазия зрительного нерва
- Голопроэнцефалия (см. п. 615.7)
- Гипотелоризм; в крайней форме циклопия; иногда колобома радужки
- Циклопия
- Один глаз разной степени развития, обычно сопровождается хоботковым образованием на лбу; часто ассоциируется с голопроэнцефалией; иногда оба глаза сливаются с удвоением хрусталиков, роговицы и других структур, образование розеток сетчатки; рудиментарный или отсутствующий зрительный нерв; изменение формы глазницы («алмаз»)
- Порок развития Арнольда–Киари (см. п. 615.11)
- Нистагм, обычно вертикальный, часто движения совершаются вниз; глазодвигательный паралич с диплопией, иногда косоглазие
- Синдром Денди–Уокера (см. п. 615.11)
- Офтальмические проявления повышенного ВЧД
- Септооптическая дисплазия (синдром Морсера)
- Порок развития передних срединных структур (агенез *septum pelliculum*, примитивный оптический желудочек с гипоплазией зрительных нервов, хиазмы и воронки); иногда ассоциируется с эндокринными нарушениями; дефекты зрения; страбизм; нистагм; иногда другие глазные аномалии

**Синдромы краниостеноза (см. п. 615.12)**

- Синдром Апера (acrocephalosyndactylia)
- Мелкие глазницы, выступающие (проптоз) и широко расставленные глаза; двустороннее опущение наружного угла глазной щели; глазодвигательные аномалии (страбизм, частичная офтальмоплегия, нистагм); отек диска и атрофия зрительного нерва; катаракта; иногда смещение хрусталика; в редких случаях колобомы радужки и глазного дна
- Синдром Карпентера (acrocephalopolysyndactylia)
- Мелкие глазницы; боковое смещение медиальных глазных щелей; эпикантус; двустороннее опущение наружного угла глазной щели; атрофия зрительного нерва; микрокорнеа; иногда помутнение роговицы
- Болезнь Крузона (черепно-лицевой дизостоз)
- Выступающие (проптоз) и широко расставленные глаза; может быть вывих глазного яблока; двустороннее опущение наружного угла глазной щели; страбизм; отек диска и атрофия зрительного нерва; падение зрения; у некоторых пациентов катаракта
- Череп в форме клеверного листа
- Плоские глазницы с проптозом; высокий риск изъязвления роговицы

**Различные черепно-лицевые дефекты и синдромы**

- Фронтоназальная дисплазия (центральная расщелина лица)
- Гипертелоризм (на рентгеновском снимке расстояние между глазницами на 2 SD превышает нормальное возрастное расстояние); иногда анофтальмия, микрофтальмия, эпибульбарный дермоид, колобома век, врожденная катаракта
- Синдром Опица
- Гипертелоризм, особенно ассоциированный с гипоспадией, двустороннее опущение наружного угла глазной щели; эпикантус; страбизм
- Синдром Варденбурга
- Латеральное смещение медиальных углов глазных щелей и нижних точек; гетерохромная радужка, полная или частичная; иногда обе радужки голубого цвета (изохромия); возможны пигментные изменения глазного дна
- Окулодентодигитальная дисплазия (синдром Мейер–Швиккерата)
- Гипотелоризм, микрофтальм, микрокорнеа, аномалии зубов и гипоплазия эмали, камптодактилия, синдактилия и другие дефекты скелета; персистирующая зрачковая перепонка; глаукома
- Синдром Халлерманна–Штрайффа (мандибулоокулофациальная дисцефалия)
- Микрофтальм, катаракта, редкие брови и ресницы, синие склеры, нистагм
- Синдром Пьера Робена
- Врожденная глаукома; отслойка сетчатки, страбизм
- Синдром Тричера Коллинза (челюстно-лицевой дизостоз; синдром Франческетти–Клейна)
- Опущение наружного угла глазной щели книзу; недоразвитие надбровных дуг, колобомы нижних век и иногда радужки или хориоидеи
- Синдром Гольденхара (окулоаурикуловертебральная дисплазия)
- Опущение наружного угла глазной щели книзу; колобома века, чаще верхнего; гипоплазия или колобома радужки; гипертелоризм; иногда микрофтальм

**Хромосомные аномалии**

- Трисомия 21 (синдром Дауна; см. т. 1, гл. 30)
- Монголоидный разрез глаз; эпикантус; дакриостеноз; блефарит; пятна Брушфилда на радужках; истончение стромы радужки на периферии; кератоконус и отек роговицы; катаракта; высокая погрешность рефракции; страбизм; нистагм, повышенная васкуляризация диска

- Трисомия 18 (синдром Эдвардса; см. т. 1, гл. 30)  
Птоз; короткая глазная щель; эпикантус; гипопластические надбровные дуги; микрофтальм; помутнение роговицы; анизокория; катаракта; колобома дна и диска; гипопигментация сетчатки
- Трисомия 13 (синдром Патау; см. т. 1, гл. 30)  
Микрофтальм; анофтальм; иногда циклопия; дисгенез переднего сегмента (гипоплазия радужки, спайки радужки, аномалии угла камеры); помутнение роговицы; врожденная глаукома; катаракта; персистирующие остатки первичного стекловидного тела; дисплазия сетчатки, колобома радужки, ресничного тела, глазного дна; гипоплазия внутриокулярного хряща, зрительного нерва
- Трисомия 9  
Опущение наружного угла глазной щели книзу; глубоко посаженные глаза; корэктопия, страбизм
- Трисомия 8  
Дизморфия черепа; страбизм
- Синдром 45,X (вариант Тернера и мозаичный вариант; см. т. 1, гл. 30)  
Птоз; эпикантус; синдром синих склер; дефект цветового зрения; катаракта; страбизм; нистагм
- 47,XXY; 48,XXXY; 49,XXXXY (синдром Клайнфельтера; см. т. 2, гл. 173)  
Гипертелоризм, эпикантус; пятна Брушфилда на радужках; миопия; страбизм
- Частичная делеция короткого плеча хромосомы 4 (4p-) (см. т. 1, гл. 30)  
Птоз; гипертелоризм; эпикантус; колобома
- Частичная делеция короткого плеча хромосомы 5 (5p-) (синдром «кошачьего крика»; см. т. 1, гл. 30)  
Опущение наружного угла глазной щели книзу (антимонголоидный разрез глаз); гипертелоризм, эпикантус, страбизм
- Частичная делеция короткого плеча хромосомы 9 (9p-) (см. т. 1, гл. 30)  
Монголоидный разрез глаз; эпикантус; дугообразные брови
- Частичная делеция длинного плеча хромосомы 13 (13q-)  
Птоз; эпикантус; гипертелоризм; микрофтальм; колобомы; ретинобластома
- Частичная делеция длинного плеча хромосомы 18 (18q-) (см. т. 1, гл. 30)  
Горизонтальные глазные щели; эпикантус; глубоко посаженные глаза; бледность диска зрительного нерва; тапеторетинальная дегенерация сетчатки; нистагм
- Частичная делеция длинного плеча хромосомы 21 (21q-)  
Скошенные вниз глазные щели
- Частичная делеция длинного плеча хромосомы 22 (22q-)  
Птоз; эпикантус
- Внехромосомные нарушения (синдром «кошачьего глаза»)  
Опущение наружного угла глазной щели книзу; эпикантус; гипертелоризм, микрофтальм; колобома радужки, глазного дна, зрительного нерва; дефекты макулы; бледность дисков; катаракта; страбизм; нистагм

#### **Нарушения обмена аминокислот**

- Альбинизм\*  
Дефект образования меланина; несколько форм:  
(1) *Окулокутаный альбинизм, тирозиназанагативный*; генерализованная гипопигментация; серая или голубая радужка; генерализованная гипопигментация глаза; типичный розовый или оранжевый рефлекс; яркое глазное дно с усиленным хориоидальным сосудистым рисунком; слабо определенные макула/фовеа (гипопластичные); светобоязнь; нистагм; снижение зрения; часто высокая погрешность рефракции  
(2) *Окулокутаный альбинизм, тирозиназапозитивный*; пигментация может усиливаться с возрастом; радужка голубая, желтая или коричневая; цвет усиливается с возрастом; светобоязнь; нистагм; субнормальное зрение, которое с возрастом может улучшаться  
(3) *Желтый мутант*; генерализованный альбинизм, при котором вместо меланина продуцируется желтоватый пигмент, придающий некоторый цвет коже и волосам  
(4) *Синдром Херцманского-Пудлака*; тирозиннегативный альбинизм, ассоциированный с геморрагическим диатезом; радужка цвета от голубовато-серого до коричневого; светобоязнь; нистагм; снижение зрения от незначительного до умеренного  
(5) *Синдром Кросса*; тирозинпозитивный; синдром гипопигментации, десневой фиброматоз, спастичность, атетоидные движения и микрофтальм; голубая или серая радужка, микрофтальм; катаракты; значительный дефект зрения; нистагм  
(6) *Глазной альбинизм*; дефицит пигмента ограничивается глазом; генерализованная гипопигментация глаза; гипоплазия макулы; нистагм (у представителей черной расы мозаичное глазное дно)
- Алкаптонурия (см. т. 2, п. 133.2)  
Черный цвет склеры, наиболее заметный в местах прикрепления экстраокулярных мышц
- Тирозинемия (синдром Рихнера-Ханхарта; см. т. 2, п. 133.2)  
Изъязвление роговицы, напоминающее герпес
- Цистиноз (см. п. 660.3)  
Скопление преломляющих кристаллов в роговице (лучше всего обнаруживается с помощью щелевой лампы, но видно также невооруженным глазом как помутнение роговицы); светобоязнь; пигментная дегенерация сетчатки; гипопигментация глазного дна с точечной пигментацией в виде точек от мелких до крупных, наиболее заметных на периферии; зрение обычно нормально или почти нормальное
- Гомоцистинемия, тип I (см. т. 2, п. 133.3)  
Смещение хрусталика; катаракта; вторичная глаукома; периферическая кистозная дегенерация сетчатки

- Дефицит сульфитооксидазы (см. т. 2, п. 133.4)  
Подвывих хрусталика; сферофакия; страбизм
- Болезнь Хартнупа (см. т. 2, п. 133.5)  
Светобоязнь; нистагм; страбизм
- Болезнь кленового сиропа (валинолейцинурия) (см. т. 2, п. 133.6)  
Страбизм, варьирующ в зависимости от состояния ребенка

#### Мукополисахаридозы (МПС)

- Синдром Гурлер (МПС II; дефицит  $\alpha$ -L-идурунидазы; см. т. 2, гл. 136)  
Гипертелоризм, выступающие глаза; отечные веки; тяжелые брови; отложение мукополисахаридов и сопутствующие клеточные изменения в большей части глаза, особенно в конъюнктиве, роговице, склере, радужке, ресничном теле, сетчатке и зрительном нерве; характерное помутнение роговицы, клинически проявляющееся в начале жизни и прогрессирующее до молочной матовости, часто сочетается со светобоязнью; прогрессирующая дегенерация сетчатки с дисперсией и глыбками пигмента, сужением артериол и бледностью диска и угасающей ретинограммой; атрофия зрительного нерва; падение зрения, главным образом из-за изменений роговицы, сетчатки и зрительного нерва; гидроцефалия и мозговые изменения; иногда глаукома
- Синдром Шейе (МПС IS; дефицит  $\alpha$ -L-идурунидазы; см. т. 2, гл. 136)  
Прогрессирующее помутнение роговицы, диффузное, но иногда более плотное на периферии; прогрессирующая дегенерация сетчатки; зрительные симптомы, уменьшение поля зрения, ночная слепота, часто появляющиеся во втором или третьем десятилетии жизни; в некоторых случаях глаукома
- Мукополисахаридоз Гурлер–Шейе (МПС II/S; дефицит  $\alpha$ -L-идурунидазы; см. т. 2, гл. 136)  
Диффузное прогрессирующее помутнение роговицы; иногда глаукома; снижение зрения из-за помутнения роговицы или действия кисты арахноидальной оболочки на зрительный нерв
- Синдром Гунтера (МПС II; дефицит идурусульфатсульфатазы)  
Фенотипически идентичен МПС II; легкая и тяжелая форма; прогрессирующая дегенерация сетчатки с пигментными изменениями, сужение артериол, атрофия зрительного нерва, угасающая электроретинограмма (ЭРГ); роговица макроскопически (клинически) чистая, но с микроскопическими изменениями; иногда застойный диск, вторичный на фоне гидроцефалии
- Синдром Санфилиппо (МПС II; тип A [дефицит гепаринсульфатсульфатазы, дефицит B[N-ацетил- $\alpha$ -D-глюкозаминидазы] и дефицит C [ацетил-КоА:  $\alpha$ -глюкозаминид N-ацетилтрансферазы])  
У некоторых пациентов изменения сетчатки — сужение артериол; угасающая ЭРГ; роговица без видимых клинических изменений, но с некоторыми микроскопическими изменениями
- Синдром Моркио (МПС IV типа; в классической форме дефицит галактозамин-6-сульфатсульфатазы; в вариантах дефицит  $\beta$ -галактозидазы; см. т. 2, гл. 136)  
Тонкое помутнение роговицы у многих пациентов; медленно прогрессирующее; часто может клинически не проявляться в течение нескольких лет
- Синдром Марото–Лами (МПС VI типа; дефицит арилсульфатазы B; см. т. 2, гл. 136)  
Диффузное помутнение роговицы, обычно проявляется на первом году жизни; иногда извитые сосуды сетчатки; при гидроцефалии застойный диск и парез VI черепного нерва
- Синдром Слай (МПС VII типа; дефицит  $\beta$ -D-глюкуронидазы)  
Некоторое разнообразие фенотипов; нормальная или помутневшая роговица; помутнение тонкое или грубое
- Синдром Ди Ферренти (МПС VIII типа; дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатсульфатазы)  
Маленький рост; множественный дисостеоз; гипоплазия зубовидного отростка; гепатоспленомегалия; умственная отсталость; глазные аномалии пока не зарегистрированы

#### Сфинголипидозы

- Генерализованный ганглиозидоз (GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз I типа; дефицит  $\beta$ -галактозидазы; см. п. 622.1)  
Диффузное помутнение роговицы (накопление мукополисахаридов); макула с «вишневой косточкой», характерной для скопления ганглиозидов в сетчатке; извитость сосудов сетчатки и кровоизлияния в нее; атрофия зрительного нерва; потеря зрения; нистагм; страбизм
- Ювенильный GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз (GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз II типа; дефицит  $\beta$ -галактозидазы; см. п. 622.1)  
Роговица без клинических нарушений; гистологические изменения в связи с накоплением ретинальных ганглиозидов без клинически выраженных признаков; атрофия зрительного нерва и потеря зрения; нистагм и страбизм
- Болезнь Тея–Сакса (GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз I типа; дефицит гексозаминидазы A; см. п. 622.1)  
Макула с красным пятном в центре («вишневая косточка»); атрофия зрительного нерва (демиелинизация и дегенерация зрительных нервов, хиазмы и зрительных путей); прогрессирующее падение зрения в результате глазных и мозговых аномалий; последовательное снижение подвижности глаза
- Вариант Сендхоффа (GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз II типа; дефицит гексозаминидазы A и B; см. п. 622.1)  
Макула с красным пятном в центре; атрофия зрительного нерва и прогрессирующее падение зрения; роговица клинически чистая или слегка опалесцирующая; гистологический анализ обнаруживает в роговице цитозомы накопления
- Ювенильный GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз (GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз III типа; частичный дефицит гексозаминидазы; см. п. 622.1)  
Пигментная дегенерация сетчатки; изменения макулы (типа «вишневой косточки»); иногда атрофия зрительного нерва; слепота
- Глобондоклеточная лейкодистрофия Краббе (галактозилцерамид липидоз; дефицит галактозилцерамид  $\beta$ -галактозидазы)  
Корковая слепота и атрофия зрительного нерва в результате дегенеративных изменений в головном мозге и зрительных путях; нистагм; страбизм

- **Болезнь Гоше** (гликозилцерамид липидоз; дефицит гликозилцерамид  $\beta$ -глюкозидазы, см. т. 2, п. 134.4)  
Паралитическое косоглазие при вовлечении в процесс ствола и черепных нервов при невропатической форме заболевания; нистагм; иногда изменения макулы (серый цвет); кровоизлияния в сетчатку, вторичные при анемии и тромбоцитопении; преувеличенные белые пятна на сетчатке при ювенильной форме заболевания; пингвексулы (клиновидные повреждения конъюнктивы при хронической невропатической форме; возможное помутнение роговицы)
- **Болезнь Ниманна–Пика** (сфингомиелиновый липидоз; дефицит сфингомиелиназы, см. т. 2, п. 134.4)  
Сероватый налет на макуле при классической детской невропатической форме (тип А) и подострой нейровисцеральной ювенильной форме (тип С); помутнение роговицы, иногда помутнение хрусталика (тип А); редко паралич вертикального взгляда
- **Болезнь Фабри** (гликофинголипидный липидоз; дефицит  $\alpha$ -галактозидазы А; см. т. 2, п. 134.4)  
Дистрофия роговицы в результате отложения липидов в эпителии (расходящиеся прямые/изогнутые линии у пораженных мужчин и у женщин-носителей); аневризматическое расширение и извитость сосудов конъюнктивы и сетчатки; реноваскулярные признаки почечной гипертензии; застойный диск; отек глазницы и века; катаракта (спецобразные помутнения в задней коре хрусталика, иногда помутнение передней части хрусталика)
- **Болезнь Фарбера** (церамидный липидоз; дефицит церамидазы; см. т. 2, п. 134.4)  
Красное пятно в виде вишневой косточки; сероватый задний полюс; пятнистая пигментация сетчатки; гранулемы в глазу и около глаза

#### **Амавротические юношеские идиотии (см. т. 2, п. 134.4 и п. 622.2)**

- **Детская форма** (финский вариант; липидоз с ненасыщенными жирными кислотами)  
Микроцефалия; выраженная атрофия мозга; падение зрения; гранулярные включения; атаксия; миоклонус, глубокое слабоумие, состоящее декортикации; начало — 1–2 года; смерть к 10 годам
- **Поздняя детская форма** (болезнь Бильшовского–Янского)  
Умственная отсталость, судороги, атаксия; пигментная дегенерация сетчатки, иногда преимущественно макулярная; аномальная ЭРГ; атрофия зрительного нерва; включения типа изогнутых линий; начало — 2–4 года; смерть к 10 годам
- **Юношеская форма** (болезнь Баттена–Мейо–Шпильмейера–Фогта)  
Умственная отсталость, судороги, атаксия, прогрессирующая утрата моторной функции; пигментная дегенерация сетчатки, напоминающая пигментный ретинит с прогрессирующим падением зрения; иногда преобладающая дегенерация пятна; аномальная ЭРГ; атрофия зрительного нерва как позднее клиническое проявление; смешанные тела включения, в том числе в виде изогнутых линий, напоминающих отпечатки пальцев, наличие липофусцина в головном мозге; начало — 5–8 лет, иногда позже; смерть в подростковом возрасте или к 20 годам
- **Поздняя юношеская или взрослая форма** (болезнь Куфса)  
Расстройства поведения и снижение интеллекта; атаксия, спастичность, миоклональные судороги; зрение и глазное дно обычно нормальные; иногда дегенерация макулы; в головном мозге преобладает липофусцин; начинается в детском или подростковом возрасте либо в начале взрослого периода
- **Синдром миоклонуса с красным пятном («вишневая косточка»)**  
Красное пятно в центре макулярной области; потеря зрения; интенционный миоклонус; различные включения в головном мозге; светлые включения в гепатоцитах и клетках Купфера; начинается в детстве; смерть в подростковом возрасте

#### **Лейкодистрофии (см. также п. 622.1)**

- **Метахроматическая лейкодистрофия** (дефицит арилсульфатазы А)  
Дегенерация сетчатки, напоминающая пигментный ретинит; иногда раннее вовлечение макулы (серая макула с выделяющимся красным пятном в центре); атрофия зрительного нерва; потеря зрения; страбизм и нистагм
- **Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера**  
«Вращение глазами» (ритмические движения глаз), вскоре после рождения, иногда с поворотом головы; атрофия зрительного нерва (позднее проявление)
- **Болезнь Канавана**  
Вакуолизация слоя ганглионарных клеток сетчатки, обнаруживаемая с помощью щелевой лампы; пигментные изменения сетчатки; атрофия зрительного нерва; ранняя слепота; нормальная ЭРГ; сниженная зрительная вызванная реакция; страбизм; блуждающие движения глаз, нистагм

#### **Демиелинизирующий склероз (см. п. 622.5)**

- **Болезнь Шильдера** (диффузный периаксиальный энцефалит)  
Вовлечение зрительных путей, вызывающее ретроульбарный неврит, атрофия зрительного нерва, центральные скотомы, синдромы хиазмы, гомонимные дефекты поля; нарушение кортикальных зрительных функций; нистагм
- **Множественный склероз**  
Неврит зрительного нерва (эпизодическое падение зрения, типичная центральная скотома, чаще односторонняя, часто с ретроульбарной болью); другие нарушения зрительных путей (разные дефекты поля зрения); межъядерная офтальмоплегия; супрануклеарный паралич взгляда; нистагм; иногда «фуглары» периферических сосудов сетчатки
- **Нейрооптикомиелит** (болезнь Девика)  
Неврит зрительного нерва (обычно папиллит с заметным отеком диска зрительного нерва) с его атрофией; другие нарушения зрительного пути (разные дефекты поля зрения); редко паралич экстраокулярных мышц, содружественный паралич взгляда, нистагм, зрачковые аномалии

**Гамартоматоз и факоматоз**

- Туберозный склероз (болезнь Бурневилля; см. п. 619.2)
- Факомы сетчатки (глиальная гамартома, от маленьких плоских или слегка приподнятых белых или желтоватых повреждений до больших, выступающих желтоватых узелковых или кистозных масс, часто напоминающих незрелые тутовые ягоды); фиброангиома век; редко застойный диск или атрофия зрительного нерва, дефекты зрения, зрачка или нарушения двигательной активности глаза, связанные с патологией ЦНС (опухоль, гидроцефалия); иногда изменения радужки или пигментации
- Нейрофиброматоз (синдром Реклингхаузена; см. п. 619.1)
- Плексиформная неврома век с частым птозом; эписклеральные и конъюнктивальные нейрофибромы; проминирующие нервы роговицы; узелки Лиша на радужке; гиперклеточность увеального тракта; глаукома (связанная с аномалиями угла, гиперклеточностью увеального тракта, новообразованием сосудов или синехиями); гамартомы (факомы) диска и сетчатки; пигментные изменения дна, похожие на кофейные пятна; глиомы зрительного нерва и нарушения зрения (в виде проптоза, страбизма, нистагма, если опухоль внутриорбитальная, или в виде повышенного ВЧД, гидроцефалии или диэнцефального синдрома, если она внутричерепная); асимметрия глазниц; дефекты глазничной стенки; пульсирующий экзофтальм, внутриорбитальные нейрофибромы, проптоз
- Ангиоматоз сетчатки и мозжечка (болезнь Гиппеля–Линдау; см. п. 619.4)
- Гемангиобластома сетчатки (красноватая или желтоватая глобулярная масса с парными сосудами, входящими и выходящими из повреждения, которое напоминает шарик на глазном дне); возможны кровотечение, экссудация, отслойка сетчатки
- Энцефалофациальный ангиоматоз (синдром Стерджа–Вебера; см. п. 619.3)
- Ангиома лица по ходу лицевого нерва в виде языков пламени, захватывающая веко и конъюнктиву; хориоидальная гемангиома; расширенные и извитые сосуды сетчатки; глаукома, врожденная или более поздняя, связанная с возможной аномалией угла, повреждением сосудов или гиперсекрецией; дефекты поля зрения, ассоциированные с повреждением ЦНС; иногда гемианопсия
- Ангиоматоз среднего мозга и сетчатки (синдром Уайберна–Мейсона)
- Обширные пороки развития сосудов, главным образом сосудов среднего мозга и глаз; ангиоматоз сетчатки; расширение и извитость сосудов; ангиоматоз зрительного нерва и глазницы

**Нейрокутанные синдромы**

- Атаксия–телеангиэктазия (синдром Луи–Бар; см. п. 620.1)
- Телеангиэктазия бульбарной конъюнктивы, обычно проявляется к 4–6 годам; апраксийское нарушение содружественных движений глаз; горизонтальный и вертикальный взгляд в виде дискретных асинергических движений; трудность поддержания экстремичного взгляда; иногда дефект конвергенции; нистагм
- Синдром Шегрена–Ларссона
- Хориоретинальные повреждения; дискретные дефекты пигментного эпителия сетчатки неизвестной причины; четко ограниченные симметричные повреждения различной величины в макуле и около нее примерно в 25 % случаев
- Недержание пигмента (синдром Блоха–Сульцбергера; см. т. 3, гл. 362)
- Внутриокулярные ретролентальные массы (псевдоглиомы) и пленки, явно вторичные по отношению к основным нарушениям сосудов сетчатки: аневризматическое расширение, аномальные соединения артерий и вен; вазопрлиферативные изменения; иногда внутриглазное кровоизлияние и воспаление; микрофтальм; помутнение роговицы; катаракта; атрофия зрительного нерва
- Невус Ядассона (см. т. 3, гл. 362)
- Колобома век, радужки, дна; корэктопия; эпibuльбарные липодермоиды; тератома глазницы; проптоз; aberrантная слезная железа; васкуляризация роговицы; глазодвигательный паралич; нистагм; дефекты зрения
- Ксеродермическая идиотия Де Санктиса–Каккьоне (см. т. 3, гл. 362)
- Атрофия век; выпадение ресниц, эктропион, энтропион, симблефарон, анкилоблефарон, высыхание и инфекция конъюнктивы; изъязвление роговицы; ирит; светобоязнь
- Синдром Клиппеля–Треноне–Вебера (см. т. 3, гл. 360)
- Конъюнктивальная телеангиэктазия; хориоидальная гемангиома; колобома радужки; гетерохромия; глаукома; страбизм

**Особые виды нейробиотрофии**

- Подострый склерозирующий панэнцефалит (экспефалит Доусона; энцефалит Ван–Богарта; см. т. 3, гл. 293)
- Очаговый ретинит (отек, кровоизлияние, изменения пигментации) с образованием хориоретинальных рубцов (макулярных или парамакулярных; обычно двусторонних), может предшествовать другим неврологическим проявлениям; застойный диск и атрофия зрительного нерва, заметные симптомы вовлечения сетчатки и зрительного нерва; дефекты поля зрения, свидетельствующие о вовлечении головного мозга; нистагм; паралич экстраокулярных мышц; птоз
- Подострая некротизирующая энцефаломиопатия (болезнь Ли; см. гл. 621)
- Аномальные движения глаз (неестественные круговые движения глаз, рассогласованные движения, горизонтальный и вертикальный нистагм, саккадированные движения глаз); паралич экстраокулярных мышц (иногда полная наружная офтальмоплегия); блефароптоз; прогрессирующая атрофия зрительного нерва и потеря зрения; иногда изменения сетчатки (сниженный макулярный рефлекс); афферентный и эфферентный дефекты зрачка
- Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона; см. т. 4, п. 439.2)
- Кольцо Кайзера–Флейшера в роговице (отложение меди в периферической части десцеметовой мембраны, особенно в самой глубокой зоне, смежной с эпителием, в виде гранул золотистого, зеленого, серого или коричневого оттенка); катаракта в виде цветка подсолнечника; иногда глазодвигательные аномалии (толчковые движения глаз, произвольные отклонения глаз вверх или паралич при взгляде вверх); иногда нарушена аккомодация; редко оптический неврит, вторичный после лечения пеницилламином

- Трихополидистрофия (синдром Менкеса; болезнь курчавых волос)  
Уменьшение количества ганглионарных клеток сетчатки, истончение слоя нервных волокон сетчатки и частичная атрофия зрительного нерва; прогрессирующая потеря зрения; аномальная ЭРГ; микроцисты пигментного эпителия радужки
- Абеталипопротеидемия (акантоцитоз; синдром Бассена–Корнцвейга; см. т. 2, п. 134.3)  
Пигментная дегенерация сетчатки с прогрессирующим ухудшением зрительной функции (дисперсия пигмента, сужение артериол, бледность диска, ослабление темновой адаптации), катаракта; птоз, аномалии подвижности глаза; иногда прогрессирующая экзотропия, парез медиальной прямой мышцы и диссоциированный нистагм при боковом взгляде
- Болезнь Рефсума (дефицит  $\alpha$ -гидролазы фитановой кислоты; см. т. 2, п. 134.2)  
Пигментная дегенерация сетчатки (глубки пигмента, сужение артериол, атрофия зрительного нерва, прогрессирующее ухудшение ночного зрения и сужение поля зрения); аномальная ЭРГ; иногда помутнение стекловидного тела, катаракта, каплевидная роговица, миоз; офтальмопарез; нистагм
- Семейная вегетативная дисфункция (синдром Райли–Дея; см. п. 636.1)  
Снижение или отсутствие чувствительности роговицы с изъязвлением роговицы и рубцовыми изменениями; дефект слезоотделения; извитость сосудов сетчатки; иногда тонический зрачок; часто миопия и экзотропия
- Наследственно-семейная сенсорная невропатия с ангидрозом (синдром Пински–Ди Джорджи; см. п. 636.2)  
Дефектная чувствительность роговицы, с дефективным слезоотделением; результатом может быть изъязвление роговицы и образование рубца

#### **Нарушения соединительной ткани, костей и суставов**

- Арахнодактилия (синдром Марфана; см. т. 1, гл. 100)  
Эктопия хрусталика (смещение хрусталика, обычно вверх) и ириодонез (дрожание радужки), микрофакия, сферофакия, катаракта; миопия; глаукома; изменения сетчатки; дегенерация, отслойка
- Несовершенный десмогенез (синдром Элерса–Данло; см. т. 3, гл. 369)  
Эпикантус; голубая склера; кератоконус; подвывих хрусталика; отслойка сетчатки
- Эластическая псевдоксантома (см. т. 3, гл. 369)  
Ангиоидные штрихи (разрывы оболочки Бруха в виде темных линий на глазном дне, расходящихся от диска); тенденция к кровоизлиянию в сетчатку
- Несовершенный остеогенез (см. т. 1, гл. 99)  
Голубая склера; выступающие глаза; иногда мегалокорнея, кератоконус, помутнение роговицы
- Полиостотическая фиброзная дисплазия, фиброзный диссеминированный остит (синдром Мак-Кьюна–Олбрайта; см. т. 2, п. 152.6)  
Утолщение костей орбиты
- Остеопетроз (болезнь Альберс–Шенберга; «мраморные кости»; см. т. 1, гл. 97)  
Снижение зрения и паралич экстраокулярной мышцы, вызванный костным разрастанием черепного отверстия; иногда дегенерация сетчатки, атрофия зрительного нерва
- Врожденная хондродистрофия (синдром Конради; см. т. 3, гл. 368)  
Катаракта, атрофия зрительного нерва; гипертелоризм
- Врожденная спондилоэпифизарная дисплазия (см. т. 1, гл. 93)  
Миопия; отслойка сетчатки; катаракта; буфтальм
- Варианты спондилоэпифизарной дисплазии (см. т. 1, гл. 93)  
Точечная дистрофия роговицы без нарушения зрения
- Наследственная онихоартроостеодисплазия (синдром «ноготь-колени»)  
Темная пигментация на радужке (в виде клеверного листа); катаракта; микрофакия, микрокорнея; кератоконус; птоз
- Прогрессирующая артрофальмопатия (синдром Стиклера)  
Боль и неподвижность суставов с увеличением костей; кифоз, расщепленное небо; синдром Пьера Робена; тугоухость; прогрессирующая миопия; отслойка сетчатки; глаукома

#### **Дерматологические нарушения**

- Очаговая дермальная гипоплазия (синдром Гольтца–Горлина; см. т. 3, гл. 358)  
Нистагм, страбизм; микрофтальм; колобома
- Ангидротическая эктодермальная дисплазия (см. т. 3, гл. 358)  
Дефицит слез, ведущий к кератопатии; светобоязнь, стеноз слезных точек; катаракта; редкие ресницы и брови
- Врожденный дискератоз (см. т. 3, гл. 358)  
Буллезный конъюнктивит с минимальным рубцеванием роговицы; хронический блефарит; выпадение ресниц и эктропион; кератинизация слезных точек
- Ихтиоз (см. т. 3, гл. 368)  
Конъюнктивит, эктропион и эрозии роговицы в ламеллярной и связанной с полом форме; катаракта врожденная и банальная
- Синдром базальноклеточного невуса (см. т. 3, гл. 380)  
Выступающие надбровные дуги; гипертелоризм или дистопия угла глазной щели; катаракта; колобома; дефекты зрения; страбизм
- Юношеская ксантогранулема (невоксантоэндотелиома; см. т. 3, гл. 380)  
Ксантогранулема в глазных тканях в виде инфильтратов орбиты, радужки, эписклеры, ресничного тела; возможны проптоз, гетерохромия, спонтанная гифема, увеит, глаукома

- Врожденная пойкилодермия (синдром Ротмунда–Томсона; см. т. 3, гл. 366)  
Редкие брови и ресницы; катаракта (появляется в 2–7 лет); дистрофия роговицы
- Синдром Блума (см. т. 3, гл. 366)  
Конъюнктивит; конъюнктивальная телеангиэктазия; друзы на заднем полюсе глазного дна

#### **Синдромы множественных пороков развития**

- Синдром Корнели де Ланге  
Микробрахицефалия, короткая шея; низкая линия волос, смещенные вперед ноздри, микрогнатия, низко посаженные уши; отставание в физическом и умственном развитии; дефекты лимба (микромелия–фокомелия); дефекты конечностей (олиго-, полидактилия); аномалии сердца и мочеполовой системы; сросшиеся брови и длинные загнутые ресницы; птоз; эпикантус; микрофтальм с эксцентрическими зрачками; помутнение роговицы; атрофия зрительного нерва; страбизм
- Синдром Фрейзера  
Аномалии лица, урогенитального тракта, скелета (латеральное расщепление ноздри, деформация уха, агенез почки, гидронефроз, гипоспадия, крипторхизм, синдактилия); церебральные дефекты, менингоэнцефалоцеле; криптофтальм (скрытый глаз, сросшиеся веки — отсутствие глазной щели). иногда с симблефароном (сращение века с глазным яблоком); в некоторых случаях микрофтальм; плоские надбровные дуги
- Синдром Ригера  
Различные аномалии зубов и конечностей; иногда отставание в умственном развитии, дистрофия мышц, миотоническая дистрофия; дисплазия переднего сегмента глаза; задний эмбриотоксон (выступающая и смещенная вперед линия Швальбе), часто с прилипшими полосками ткани радужки (синдром Аксенфельда); гипоплазия радужки; глаукома; катаракта; смещение хрусталика; колобома; микро- или мегалокорнея; страбизм; птоз; дистрофия зрительного нерва
- Синдром Петерса  
Скелетные аномалии; пороки развития ЖКТ и ЦНС; гидроцефалия и умственная отсталость, центральный дефект десцеметовой оболочки с лейкомой центральной части роговицы, мелкая передняя камера; периферические передние синехии; катаракта
- Синдром Ленца  
Микроцефалия; умственная отсталость; малый рост, аномалии пальцев, дефекты зубов; колобома; тотальный микрофтальм; блефароптоз; нистагм; страбизм
- Синдром Меккеля (синдром Меккеля–Грубера)  
Микроцефалия, энцефалоцеле затылочной области или анэнцефалия; поликистозные почки; полидактилия; врожденный порок сердца; аномалии гениталий; микро-, ано-, криптофтальмы; склерокорнея; частичная аниридия; катаракта; дисплазия сетчатки; гипоплазия зрительного нерва
- Отопалагодигитальный синдром (синдром Рубинштейна–Тейби)  
Замедление умственного развития и роста; аномально широкие большие пальцы на руках и ногах; характерное лицо с гипоплазией верхней и нижней челюстей, клювовидный нос, повернутые назад уши; гипертрихоз; крипторхизм, аномалии сердца и почек; гипертелоризм в сочетании с эпикантусом, птозом и опущением наружного угла глазной щели книзу; катаракта; колобома; страбизм
- Синдром Секкеля  
Замедленный рост в сочетании с микроцефалией и характерным узким лицом с клювовидным носом («птичье лицо»); микрогнатия и явно выдающаяся верхняя челюсть; иногда аномалии скелетно-мышечной и мочеполовой системы; гипертелоризм с опущением наружного угла глазной щели книзу; выступающие глаза; страбизм
- Синдром Фримена–Шелдона  
Маскообразное лицо с очень маленьким поджатым ртом, «свистящее лицо», смещение кисти и пальцев в сторону локтя; деформация стопы (платиподия); глубоко посаженные глаза; эпикантус; блефарофимоз, птоз; страбизм
- Синдром Экарди  
Агенез мозолистого тела с кортикальной гетеротопией; судороги; задержка психического развития; позвоночно-реберные аномалии; множественные дискретные хориоретинальные дефекты разной величины; иногда микрофтальм
- Синдром Вилдervанка  
Сочетание пороков развития Клиппеля–Фейля с врожденной тугоухостью и синдромом Дуэйна; одно- или двусторонний (врожденный дефект abduction и retraction яблока или невозможность adduction пораженного глаза); эпibuльбарные дермоидные кисты
- Синдром Фолза–Кертца  
*Pterygium coli*; позднее лимфедема нижних конечностей; дистихиаз всех век, частичный эктропион нижних век
- Синдром Картагенера (см. т. 4, гл. 504)  
Нарушения пигментации сетчатки; катаракты

#### **Различные мультисистемные нарушения**

- Окулоцереброренальный синдром (синдром Лоу; см. п. 660.4)  
Врожденная катаракта у пораженных мужчин; тонкие помутнения роговицы у женщин-носителей; глаукома; редко микрофтальм
- Церебробепаторенальный синдром (синдром Цельвегера) (врожденная адренолейкодистрофия)  
Глубокая гипотония, задержка роста, невозможность развития; гепатомегалия, желтуха, гипопротромбинемия; корковая киста почки; характерное лицо со сглаженным профилем; накопление железа в различных органах; легкий гипертелоризм, плоские надбровные дуги, эпикантальные складки, катаракта; глаукома (и не связанное с глаукомой помутнение роговицы); помутнение стекловидного тела; гипоплазия зрительного нерва; нарушения пигментации сетчатки (глазное дно обычно гипопигментировано с пятнами маленькими и большими, в основном на периферии)

- Синдром Лоренса–Муна–Билля (см. т. 4, гл. 385)  
Плеоморфная пигментная дегенерация сетчатки (типа пигментного ретинита с выраженным захватом макулы в некоторых случаях) с прогрессирующим ухудшением зрения
- Синдром Прадера–Вилли  
Гипотония, снижение интеллекта, гипогонадизм, ожирение с тенденцией к сахарному диабету; страбизм
- Синдром Коккейна (см. т. 3, гл. 366)  
Пигментная дегенерация сетчатки; атрофия зрительного нерва, катаракта; светобоязнь
- Синдром Вернера  
Синдром преждевременного старения во втором десятилетии жизни с прекращением роста, поседением волос, алопецией; склеродермальными изменениями, атеросклерозом, сахарным диабетом, гипогонадизмом, повышенным риском новообразований; катаракта в юношеском возрасте; пигментная дегенерация сетчатки; дегенерация макулы; глаукома
- Асфиктическая дисплазия грудной клетки (синдром Жена; см. т. 4, гл. 510)  
Пигментная дегенерация сетчатки с прогрессирующим ухудшением зрения в некоторых случаях
- Синдром Альстрема  
Нервная глухота, сахарный диабет и ожирение в детстве; пигментная дегенерация сетчатки; катаракта
- Ренально-ретиальная дистрофия  
Интерстициальный нефрит; прогрессирующая пигментная дегенерация сетчатки с сужением артериол, угасающей ЭРГ, атрофией зрительного нерва и потерей зрения
- Синдром Ашера  
Нервная глухота; пигментная дегенерация сетчатки; катаракта
- Болезнь Норри  
Синдром порока развития сетчатки, задержка психического развития, глухота; врожденная псевдоглиома сетчатки; персистирующие остатки стекловидного тела с падением зрения; дегенеративное изменение с фтизисом глазного яблока; помутнение роговицы; катаракта

#### **Синдромы врожденной инфекции**

- Врожденная краснуха (см. т. 3, гл. 294)  
Глазные осложнения, тератогенные и воспалительные; двусторонние или односторонние эффекты; персистенция вируса в глазу в течение месяцев или лет; микрофтальм; катаракта (обычно плотное, жемчужное, ядерное помутнение с относительно более прозрачным кортикальным кольцом); гипоплазия радужки; синехии (зрачок часто расширяется с трудом); врожденная глаукома; переходящее неглаукоматозное помутнение роговицы у новорожденного; ретинопатия (пигментные пятна, очаговые или генерализованные, без потери функции), острая макулопатия (субмакулярная неоваскуляризация как отсроченное осложнение, проявляющееся позднее в детстве, с сопутствующим ухудшением зрения; атрофия зрительного нерва; дефекты зрения и аномалии подвижности (нистагм, страбизм) в результате нарушений зрения и энцефаломиелита
- Врожденная ЦМВ-инфекция (см. т. 3, гл. 302)  
Хориоретинит (единичные или многоочаговые атрофические и пигментные повреждения глазного дна, чаще периферические, чем макулярные; иногда отмечается периваскулярный экссудат и кровоизлияния); передний увеит, конъюнктивит, помутнение роговицы, атрофия и гипоплазия зрительного нерва; колобома; микрофтальм; дефекты зрения со страбизмом и нистагмом
- Врожденный токсоплазмоз (см. т. 3, гл. 334)  
Ретинохориоидит (ретинит с вторичным хориоидитом; часто с экссудацией в стекловидное тело на начальной стадии, приводящей к образованию единичных или множественных атрофических и пигментных рубцов); сопутствующие повреждения и рекуррентное воспаление в последующие годы, обусловленные персистенцией микроорганизма в глазу; падение зрения; атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки, обычно катаракта и глаукома; иногда окуломоторные аномалии (страбизм, нистагм) вследствие поражения глазных структур и/или ЦНС; врожденные аномалии глаза (например, микрофтальм)
- Врожденный сифилис (см. т. 3, гл. 268)  
Периваскулярная инфильтрация *T. pallidum* с воспалением роговицы, увеального тракта, сетчатки и зрительного нерва; персистенция микроорганизма в глазу на протяжении нескольких лет; интерстициальный кератит, обычно появляющийся после 5–6 лет (иридоциклит и интенсивная светобоязнь в острой фазе; позднее васкуляризация и помутнение роговицы с ухудшением зрения); ретинопатия (точечные пигментные пятна, часто в сочетании с сужением артерий и побледнением диска); ретиальный перифлебит, иногда с окклюзией сосудов; в некоторых случаях экссудативный увеит; возможная атрофия глаза; отек диска; атрофия зрительного нерва

\* Следует дифференцировать от альбинизма при синдроме Чедиака–Хигаси, когда дефект заключается в морфологии меланосом, а не в образовании меланина. Глазные симптомы включают гипопигментацию радужки и дна, светобоязнь, нистагм и застойный диск с инфильтрацией зрительного нерва лимфоцитами.

(экватор). При офтальмоскопии он выглядит как черный полумесяц. При фокусировке пучка света на глазное дно можно определить разницу между факической и афакической частью глаза.

**Дифференциальная диагностика.** Основной причиной смещения хрусталика является травма. Смещение может произойти и в результате заблуждения глаза, например увеита, внутриглазной

опухоли, врожденной глаукомы, миопии высокой степени, мегалокорнеа, аниридии, или сочетаться с катарактой. Существуют также врожденные формы смещения хрусталика и формы, связанные с системными заболеваниями.

Смещение хрусталика, которое передается как наследственное глазное заболевание и не связано с системными аномалиями, называется *простым смещением*. Простое смещение хрусталика наследуется по аутосомно-доминантному типу. Хрусталик обычно смещается вверх и кнаружи. Эктопия возможна при рождении или позднее. Другой формой наследственного смещения является *смещение хрусталика и зрачка*, обычно в противоположных направлениях, как правило, двустороннее, при этом один глаз является почти зеркальным отражением другого; передается рецессивно, хотя описаны случаи с разной экспрессией, напоминающие простую эктопию хрусталика.

Эктопия часто сочетается с системными нарушениями, например синдромом Марфана, гомоцистинурией, синдромом Вейля–Маркезани и дефицитом сульфитоксидазы. Эктопия хрусталика отмечается примерно у 80 % пациентов с синдромом Марфана, у 50 % пациентов она проявляется к 5 годам. В большинстве случаев хрусталик смещается вверх и темпорально; смещение, как правило, двустороннее и относительно симметричное. При гомоцистинурии хрусталик обычно смещается книзу и несколько назально в ранний период жизни, что часто проявляется уже к 5 годам. При синдроме Вейля–Маркезани хрусталик обычно смещается книзу и кпереди, бывает маленьким и круглым.

Эктопия хрусталика иногда сочетается и с другими нарушениями, включая синдромы Элерса–Данло, Стерджа–Вебера, Крузона и Клиппеля–Фейля, акроцефалию и челюстно-лицевой дизостоз. Описан синдром с доминантным типом наследования, включающий блефароптоз, миопию высокой степени и эктопию хрусталика.

**Лечение и прогноз.** Смещение хрусталика часто приводит только к оптическим проблемам; однако в некоторых случаях могут возникать и более серьезные осложнения: глаукома, увеит, отслойка сетчатки или катаракта. Лечение индивидуальное и зависит от типа смещения, его этиологии и любых глазных или системных осложнений. У многих пациентов зрение корректируется очками или контактными линзами. Иногда зрение можно

улучшить манипулированием диафрагмой радужки с помощью мидриатических или миотических капель. В определенных случаях оптимальным видом лечения является хирургическое удаление хрусталика. У многих детей необходимо рано начинать лечение любой ассоциированной амблиопии и предпринимать меры предосторожности для защиты глаза от повреждения.

**Микросферофакия.** Термином «*микросферофакия*» обозначают маленький круглый хрусталик, который может быть изолированной аномалией (возможно, с аутосомно-рецессивным типом наследования) или сочетаться с другими глазными аномалиями, например эктопией хрусталика, миопией или отслойкой сетчатки (с вероятным аутосомно-доминантным типом наследования). Микросферофакия может быть частью различных системных нарушений, включая синдромы Марфана, Маркезани, Альпорта, челюстно-лицевой дизостоз и синдром Клайнфельтера.

**Передний лентиконус.** Редко встречающееся двустороннее нарушение, характеризующееся конусовидным выпячиванием передней поверхности хрусталика. Может сопровождаться помутнением хрусталика или другими глазными аномалиями, отличительный признак синдрома Альпорта. Увеличенная кривизна центрального участка может быть причиной высокой миопии.

**Задний лентиконус.** Встречается чаще, чем передний лентиконус, и характеризуется четко очерченным круглым или овальным выпячиванием задней поверхности капсулы и коры хрусталика, ограниченным до 2–7 мм по центральной оси. На ранней стадии в тесте на красный световой рефлекс лентиконус выглядит как масляная капля. Обнаруживается у младенцев и маленьких детей и имеет тенденцию увеличиваться с возрастом. Обычно хрусталиковое вещество в выпяченной части капсулы и в близлежащей зоне становится мутным. Задний лентиконус обычно является изолированной глазной аномалией. Чаще он односторонний, иногда может быть и двусторонним. Считается спорадическим заболеванием, хотя в некоторых случаях предполагается аутосомно-доминантное наследование. Младенцам и детям с задним лентиконусом может потребоваться операция на хрусталике при прогрессирующей катаракте для оптической коррекции, лечения амблиопии и вторичных состояний, например косоглазия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bateman J. B., Spence M. A., Marazita M. L. et al.* Genetic linkage analysis of autosomal dominant congenital cataracts. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 218.
- Buckley E. G.* Pediatric cataracts and lens anomalies. In: *Harley's Pediatric Ophthalmology*, 4th ed. / (ed.) L. B. Nelson. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.
- Casper D. S., Simon J. W., Nelson L. B. et al.* Familial simple ectopia lentis. A case study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1985; 22: 227.
- Cheng K. P., Hiles D. A., Biglan A. W. et al.* Visual results after early surgical treatment of unilateral congenital cataracts. *Ophthalmology* 1991; 98: 903.
- Chugh K. S., Sakhuja V., Agarwal A. et al.* Hereditary nephritis (Alport's syndrome)-Clinical profile and inheritance in 28 kindreds. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 690.
- Cross H. E., Jensen A. D.* Ocular manifestations in the Marfan syndrome and homocystinuria. *Am J Ophthalmol* 1973; 75: 405.
- Cumming R. G., Mitchell P., Leeder S. R.* Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337: 8.
- Forman A. R., Loreto J. A., Tina L. U.* Reversibility of corticosteroid-associated cataracts in children with the nephrotic syndrome. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 75.
- Gelbart S. S., Hoyt C. S., Jastrebski G. et al.* Long-term visual results in bilateral congenital cataracts. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 615.
- Goldberg M. F.* Clinical manifestations of ectopia lentis et pupillae in 16 patients. *Ophthalmology* 1988; 95: 1080.
- Hiles D. A.* Intraocular lens implantation in children with monocular cataracts, 1974–1983. *Ophthalmology* 1984; 91: 1231.
- Jaafar M. S., Robb R. M.* Congenital anterior polar cataract: A review of 63 cases. *Ophthalmology* 1984; 91: 249.
- Khahl M., Saheb N.* Posterior lenticonus. *Ophthalmology* 1984; 91: 1429.
- Levin A. V., Edmonds S. A., Nelson L. B. et al.* Extended-wear contact lenses for the treatment of pediatric aphakia. *Ophthalmology* 1988; 95: 1107.
- Nelson L. B.* Diagnosis and management of congenital and developmental cataracts. *Semin Ophthalmol* 1990; 5: 154.
- Nelson L. B., Calhoun J. H., Simon J. W. et al.* Progression of congenital anterior polar cataracts in childhood. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1842.
- Nelson L. B., Maumenee I. H.* Ectopia lentis. *Surv Ophthalmol* 1982; 27: 143.
- Olitsky S. E., Nelson L. B.* Intraocular lens implantation in children. In: *Year Book of Ophthalmology* / R. P. Wilson (ed.). — St. Louis: C. V. Mosby, 1997. — P. 227.
- Parks M. M.* Visual results in aphakic children. *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 441.
- Rasoby R., Ben Ezra D.* Congenital and traumatic cataracts: The effect on ocular axial length. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1066.

- Simon J. W., Mehta N., Simmons S. T. et al.* Glaucoma after pediatric lensectomy/vitreotomy. *Ophthalmology* 1991; 98: 670.
- Wets B., Milot J. A., Polomeno R. C. et al.* Cataracts and ketotic hypoglycemia. *Ophthalmology* 1982; 89: 999.

## Глава 700

Нарушения  
uveального тракта

**Увеиты (ирит, циклит, хориоретинит).** Воспаление увеального тракта (внутренняя сосудистая оболочка глаза, в состав которой входят радужка, ресничное тело и хориоидея) возникает при ряде системных заболеваний, как инфекционных, так и неинфекционных, а также под действием экзогенных факторов, например травмы и токсинов (бокс 700.1). Воспаление может затронуть любую часть тракта или все его части одновременно.

*Ирит* может протекать изолированно или сочетаться с воспалением ресничного тела (иридоциклит), или ассоциироваться с *pars planitis*. Характерными симптомами острого переднего увеита являются боль, светобоязнь и слезотечение, но воспаление может протекать и незаметно, бессимптомно. Признаки переднего увеита включают гиперемию конъюнктивы, особенно в перилимбальной области (гиперемия ресничного тела) и наличие клеток и белка (воспалительная экссудация клеток) в водянистой влаге (рис. 700.1), а также воспалительные преципитаты на задней поверхности роговицы и отек радужки. В хронически протекающих случаях происходят дегенеративные изменения в роговице (лентовидная кератопатия), помутнение хрусталика (катаракта), развитие глаукомы и ухудшение зрения. Причина переднего увеита часто неясна; у детей он часто ассоциируется с ревматоидным заболеванием, в частности с олигоартикулярным ревматоидным артритом, болезнью Кавасаки, синдромом Рейтера и саркоидозом. Ирит может развиваться вторично после заболевания роговицы, например герпетического кератита, или после бактериальной либо грибковой язвы роговицы, или в результате абразии роговицы инородным телом. У детей ирит и иридоциклит чаще всего являются последствием травмы.

*Иридоциклит*, который развивается у детей с артритом, заслуживает специального рассмотре-

## ◆ Бокс 700.1. Увеит в детском возрасте

**Передний увеит**

- Юношеский ревматоидный артрит (олигоартикулярный)
- Саркоидоз
- Травма
- Туберкулез
- Болезнь Кавасаки
- Язвенный колит
- Синдром Рейтера
- Заболевания, вызываемые спирохетами (сифилис, лептоспиральные инфекции)
- Гетерохромный иридоциклит (Фуке)
- Вирусные заболевания (простой герпес, опоясывающий герпес)
- Анкилозирующий спондилит
- Синдром Стивенса–Джонсона
- Идиопатические заболевания
- Лекарства

**Задний увеит (хориоидит может поражать сетчатку)**

- Токсоплазмоз
- Паразитарные заболевания (токсокароз)
- Саркоидоз
- Туберкулез
- Вирусные заболевания (краснуха, ВПГ, ВИЧ, ЦМВ)
- Подострый склерозирующий панэнцефалит
- Идиопатические заболевания

**Передний и/или задний увеит**

- Симпатическая офтальмия (травма другого глаза)
- Синдром Фогта–Коянаги–Харады (увеоотоктаный синдром: преждевременное поседение, витилиго, тугоухость, шум в ушах, увеит, асептический менингит, ретинит)
- Синдром Бехчета
- Болезнь Лайма

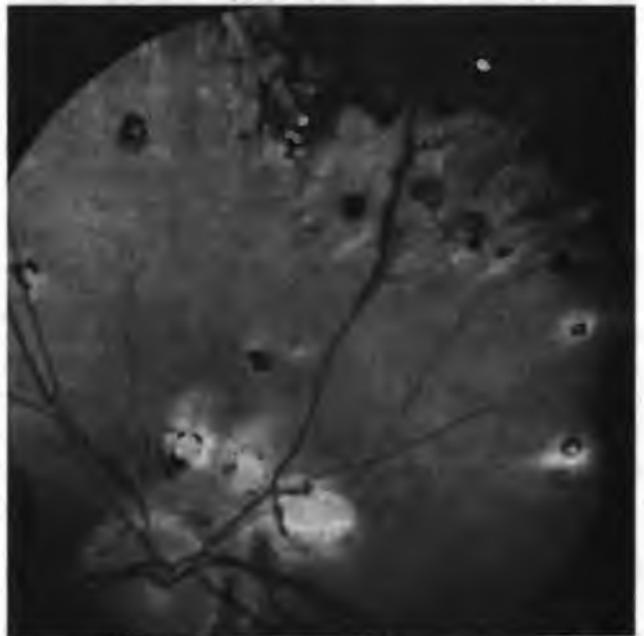
ния. В отличие от большинства форм переднего увеита он редко вызывает боль, светобоязнь или конъюнктивальную гиперемию. Снижение зрения может оставаться незамеченным до тех пор, пока не произойдут тяжелые и необратимые повреждения. Из-за бессимптомного течения и высокой частоты увеита у этих детей им необходим периодический скрининг.

*Хориоидит*, воспаление задней части увеального тракта, неизменно затрагивает сетчатку и тогда называется *хориоретинитом*. Наиболее частыми причинами заднего увеита являются токсоплазмоз, гистоплазмоз, ЦМВ-инфекция, саркоидоз, сифи-



**Рис. 700.1.** Воспалительная реакция в передней камере. Гиперемия свидетельствует о выходе белка (Фото любезно предоставлено Peter Buch, C.R.A.)

лис, туберкулез и токсокароз (рис. 700.2). В зависимости от этиологии воспаление может быть диффузным или очаговым. Часто наблюдается реакция стекловидного тела. При многих типах заболевания образуются атрофические хориоретинальные рубцы с пигментацией, нередко нарушающие зрение. Вторичные осложнения — отслойка сетчатки, глаукома и туберкулез.



**Рис. 700.2.** Очаговые атрофические и пигментные рубцы при хориоретините

**Паноптальмит** — воспаление всех отделов глаза. Часто развивается после проникающего ранения или септицемии, сопровождается сильной болью, выраженным отеком глаза, воспалением тканей глазницы и век, снижением зрения. Многие случаи заканчиваются потерей глаза, несмотря на интенсивное лечение инфекции и воспаления. Может возникнуть необходимость в энуклеации глаза или экзисцерации глазницы.

**Симпатическая (мигрирующая) офтальмия** — редкий тип воспалительной реакции неповрежденного глаза после проникающего повреждения другого глаза. Она может начаться через несколько недель, месяцев или даже лет после травмы. Наиболее вероятной причиной является гиперчувствительность. Удаление поврежденного глаза предупреждает развитие симпатической офтальмии, но не останавливает прогрессирования болезни, если она уже началась. Поэтому необходима ранняя энуклеация, если нет надежды на восстановление зрения после серьезной травмы.

Лечение разного вида внутриглазного воспаления зависит от этиологического фактора. При подозрении на инфекцию или при очевидной инфекции проводят соответствующую системную антимикробную терапию. В некоторых случаях вводят антибиотики под конъюнктиву или в стекловидное тело. Большое значение имеет предупреждение или уменьшение последствий воспаления; в определенных случаях местно или системно применяют кортикостероиды. Возможна и системная иммуносупрессивная терапия. Циклоплегики, главным образом атропин, применяют для предупреждения сращения радужки с хрусталиком, особенно при переднем увеите.

## ЛИТЕРАТУРА

- Albert D. M., Diaz-Rohena R. A historical review of sympathetic ophthalmia and its Epidemiology. *Surv Ophthalmol* 1989; 34: 1.
- Cochereau-Massin I., LeHoang P., Lautier-Frau M. et al. Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1991; 98: 1348.
- Contreras F., Pereda J. Congenital syphilis of the eye with lens involvement. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1052.
- Giannini E. H., Brewer E. J., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: Results of the U.S.A — U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043.

Giles C. L. Uveitis in children. In: Harley's Pediatric Ophthalmology, 4th ed. / L. B. Nelson (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.

Guidelines for ophthalmic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. Section on rheumatology and section on ophthalmology. *Pediatrics* 1993; 92: 295.

Hoover D. L., Khan J. A., Giangiacoimo J. Pediatric ocular sarcoidosis. *Surv Ophthalmol* 1986; 30: 215.

Kanski J. J. Juvenile arthritis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 1990; 34: 253.

Kimura S. J. Uveitis in children: Analysis of 274 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1964; 62: 171.

Oren B., Sehgal A., Simon J. W. et al. The prevalence of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Amer Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001; 5: 2.

Regillo C. D., Shields C. L., Shields J. A. et al. Ocular tuberculosis JAMA 1991; 266: 1490.

Shields J. A. Ocular toxocariasis: A review. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 361.

Stern G. A., Romano P. E. Congenital ocular toxoplasmosis: Possible occurrence in siblings. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 615.

Winterkom J. M. Lyme disease: Neurologic and ophthalmologic manifestations. *Surv Ophthalmol* 1990; 35: 191.

## Глава 701

### Заболевания сетчатки и стекловидного тела

**Ретинопатия недоношенности.** Данная ретинопатия (РН) — ретинопатия недоношенности — ретинопатия недоношенности — ретинопатия недоношенности. Данная ретинопатия наблюдается почти исключительно у недоношенных младенцев (см. т. 1, п. 37.2). Она может быть острой (на ранней стадии) или хронической (на поздней стадии). Клинические проявления варьируют от легких, обычно преходящих изменений на периферии сетчатки до тяжелой прогрессирующей вазопрлиферации, образования рубцов и отслойки сетчатки, грозящей потенциальной слепотой. Термин «ретинопатия недоношенных» (РН) включает в себя все стадии болезни и ее последствия. Предыдущее наименование заболевания, ретролентальная фиброплазия, отражает только рубцовую стадию заболевания.

**Патогенез.** На 16-й неделе гестации начинается ретинопатия недоношенности, который в норме идет в направлении от диска зрительного нерва к периферии, достигает наружной линии сетчатки (ora serrata) на 36-й неделе и примерно к 40-й

неделе распространяется темпорально. Нарушения этого процесса могут привести к различным патологическим и клиническим изменениям. Первое проявление острого периода — прекращение развития сосудов. Вместо постепенного перехода от сосудистой к бессосудистой сетчатке происходит резкий обрыв сосудов, образующий линию на сетчатке. Линия может впоследствии превратиться в валик из мезенхимальных и эндотелиальных клеток. Впоследствии деление и дифференциация клеток могут возобновиться, васкуляризация сетчатки — продолжиться. В альтернативном варианте развитие сосудов может пойти по пути аномальной пролиферации с выходом за пределы сетчатки, с разрастанием в стекловидное тело и по поверхности сетчатки. За этим могут последовать рубцовые изменения и тракция сетчатки с ее отслойкой.

Факторы риска, ассоциированные с РН, до конца не выяснены; основные из них — недоношенность и связанная с ней незрелость сетчатки при рождении. Важным фактором служит и гипероксия; имеют значение и другие причины, например: респираторный дистресс, апноэ, брадикардия, порок сердца, инфекция, гипоксия, гиперкапния, ацидоз, анемия. Общий вывод таков: чем меньше масса тела младенца при рождении и чем больше у него болезней, тем выше риск РН.

Основной патогенез РН до сих пор неясен. Рождение младенца с вдыханием высокой концентрации кислорода вызывает повреждение клетки, возможно, опосредованное свободными радикалами. Позднее в ходе заболевания развивается периферическая гипоксия, в не васкуляризованной сетчатке происходит образование факторов роста эндотелия сосудов, стимулирующих аномальный васкулогенез, который может привести к неоваскуляризации, рубцовым изменениям и потере зрения.

**Классификация.** Принятая в настоящее время международная классификация РН основана на локализации, степени и тяжести заболевания. Для определения локализации сетчатка делится на три концентрические зоны с диском зрительного нерва в центре. Зона I, задняя, или внутренняя, простирается на расстояние, в 2 раза превышающее таковое от диска до макулы, или на  $30^\circ$  во всех направлениях от диска зрительного нерва. Зона II, средняя зона, простирается от наружного края зоны I до зубчатой линии (*ora serrata*) назально и до анатомического экватора темпорально. Зона III, наружная, или остаток полулуния, простирается от

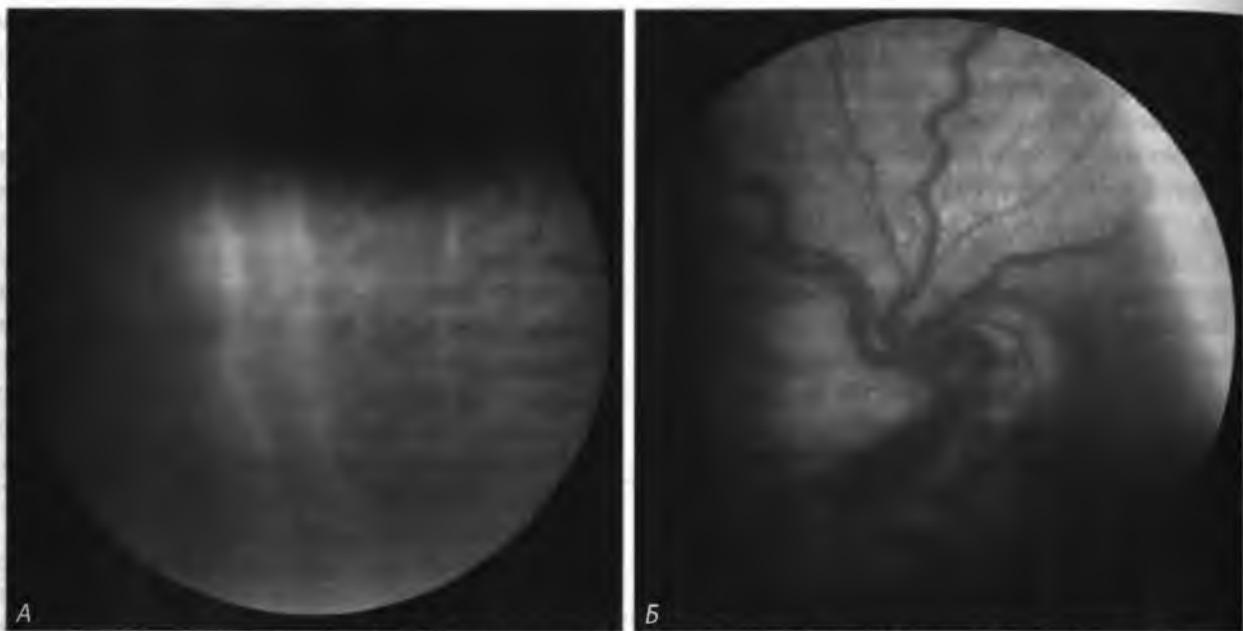
наружного края зоны II до *ora serrata* темпорально; этот участок сетчатки васкуляризован. Степень вовлеченности обозначается количеством часов на окружности по типу циферблата.

Течение заболевания разделяется на пять стадий с разной степенью тяжести. Стадия 1 характеризуется наличием демаркационной линии, отделяющей васкуляризованную область сетчатки от не васкуляризованной. Эта линия лежит в плоскости сетчатки и кажется относительно плоской и белой. Часто отмечается аномальное ветвление или соединение ретинальных сосудов, впадающих в эту линию. Стадия 2 — появление валика и дальнейшее развитие демаркационной линии: она приобретает высоту, ширину и объем, поднимается вверх и выходит из плоскости сетчатки. Цвет ее может измениться с белого на розовый. Сосуды могут из плоскости сетчатки входить в валик. Стадия 3 характеризуется наличием валика и появлением экстраретинальной фиброваскулярной ткани (рис. 701.1, А). Стадия 4 — неполная отслойка сетчатки в результате тракции от пролиферирующей ткани на стекловидное тело или на сетчатку. Стадия 4 подразделяется на две фазы: 1) неполная отслойка сетчатки, не затрагивающая макулу, и 2) неполная отслойка сетчатки с вовлечением макулы. Стадия 5 — полная отслойка сетчатки.

Когда активные стадии РН сопровождаются изменением сосудов задней части сетчатки, используется термин «плюс-болезнь» (рис. 701.1, Б). У пациентов со стадией расширения и извитости ретинальных сосудов часто отмечаются и ассоциированные изменения: полноцветные радужки, ригидность зрачка и помутнение стекловидного тела.

**Клинические проявления и прогноз.** У более чем 90 % младенцев группы риска происходят спонтанное прекращение и регрессия обычно асимметричного болезненного процесса с незначительным остаточным эффектом или без него и нарушения зрения. Менее чем у 10 % младенцев процесс прогрессирует в тяжелое заболевание со значительной пролиферацией сосудов за пределы сетчатки, с рубцовыми изменениями, отслойкой сетчатки и ухудшением зрения.

Иногда остается демаркационная линия, недостаточная васкуляризация периферической сетчатки или аномально разветвленные, извитые либо распрямленные ретинальные сосуды, а также пигментные изменения сетчатки, ее отставание — «отстающий диск», эктопия макулы, об-



**Рис. 701.1.** Ретинопатия недоношенности:

**А** — валик и экстраретикулярная васкулярная ткань в 3-й стадии; **Б** — расширенные и извитые сосуды сетчатки при активной ретинопатии «плюс-болезнь»

разование складок сетчатки, ее прорыв. В других случаях происходит полная отслойка сетчатки, которая принимает воронкообразную конфигурацию. Клинические проявления часто представляют картину ретролентальной мембраны, вызывающую лейкокорию (белый зрачок). Возможны катаракта, глаукома и воспаление. Конечная стадия часто представляет собой болезненный слепой или дегенеративный глаз. Спектр РН также включает миопию, которая часто прогрессирует и достигает в младенчестве значительной степени, анизометропию, страбизм, амблиопию и нистагм.

**Диагностика.** Рекомендуется систематический офтальмологический осмотр младенцев группы риска, в основном с массой тела при рождении менее 1500 г и недоношенных (до 28 нед.). Младенцы с массой тела более 1500 г с нестабильным клиническим состоянием и предполагаемым высоким риском заболевания также должны быть осмотрены на РН. Первый осмотр следует проводить на 4–6-й неделе календарного возраста или на 31–33-й неделе гестации, наиболее часто диагноз РН ставится на 32–44-й неделе гестации. Осмотр может оказаться стрессовым для хрупкого недоношенного младенца, а мидриатические капли могут оказать нежелательное побочное действие; поэтому осмотр рекомендуется разделить во времени и тщатель-

но наблюдать младенца во время и после осмотра. Последующее наблюдение зависит от первичных симптомов и факторов риска и обычно проводится через 2 нед. или раньше.

**Лечение.** В определенных случаях используется криотерапия или лазерная фотокоагуляция бессосудистой сетчатки, которая смягчает более тяжелые осложнения прогрессирующей РН. Благодаря совершенствованию методов витреоретинальной хирургии удалось достичь некоторых успехов в прикреплении сетчатки у младенцев с полной отслойкой (стадия 5), но зрение улучшить не удается. В настоящее время изучается эффективность лазерной фотокоагуляции на более ранних стадиях РН у младенцев.

**Профилактика** РН в конечном счете зависит от профилактики недоношенности и связанных с ней проблем. Несмотря на достижения техники и тщательный уход за младенцами в современных палатах для новорожденных, РН продолжает встречаться. Сам по себе кислород не является достаточным или необходимым для того, чтобы вызвать РН, и безопасный уровень кислорода пока еще не определен. Каждого младенца следует лечить теми средствами, которые сохраняют ему жизнь и обеспечивают неврологические функции. Некоторые исследователи предлагают дополнительно вводить

витамин Е младенцам с высоким риском РН, поскольку он обладает антиоксидантными свойствами. Его эффективность не доказана; в определенных дозах он может вызывать неблагоприятные побочные эффекты (см. т. 1, п. 86.2).

**Персистирующее гиперпластическое первичное стекловидное тело (ПППСТ).** ПППСТ имеет спектр признаков, обусловленных персистенцией различных частей фетальной гиалоидной (стекловидной) сосудистой системы и ассоциированной фиброваскулярной ткани.

В процессе развития глаза гиалоидная артерия растет в направлении от диска к задней части хрусталика; от нее идут ветви в стекловидное тело и, разветвляясь, образуют заднюю часть сосудистой капсулы хрусталика. Задняя часть гиалоидной системы обычно регрессирует к 7-му месяцу внутриутробного периода, передняя — к 8-му. Незначительные остатки системы в виде пучков ткани на диске (сосок Бергмейстера) или свободных концов ткани на задней сумке линзы (точка Миттендорфа) часто обнаруживаются в норме. Более выраженные остатки и ассоциированные осложнения представляются в виде ПППСТ. Описаны две основные формы, переднее и заднее ПППСТ, большой вариабельности, а также смешанные и промежуточные формы.

Обычным *клиническим проявлением* переднего ПППСТ является наличие кусочка васкуляризованной ткани на задней поверхности хрусталика в глазу, который является микрофтальмическим или несколько меньшего размера, чем нормальный глаз. Это состояние обычно одностороннее, возможное у младенцев без других аномалий и без недоношенности в анамнезе. Фиброваскулярная ткань имеет тенденцию к постепенной контрактуре. Ресничные отростки удлиняются, и передняя камера становится мелкой. Хрусталик обычно меньше нормального и может быть прозрачным, но часто поражается катарактой и может разбухать или поглощать влагу. Возможны большие или аномальные сосуды на радужке, аномалии угла передней камеры, со временем — помутнение роговицы.

Переднее ПППСТ обычно отмечается на 1-й неделе или в 1-й месяц жизни. Наиболее часты лейкокория (белый зрачковый рефлекс), страбизм, нистагм. Течение обычно прогрессирующее, исход плохой. Основные осложнения — спонтанное внутриглазное кровоизлияние, разбухание хрусталика в результате разрыва задней части капсулы и глаукома. Состояние глаза в итоге ухудшается.

Для предотвращения осложнений, сохранения глаза и внешнего вида и в некоторых случаях для спасения зрения применяют хирургическое *лечение* — аспирацию хрусталика и иссечение аномальной ткани. Для сохранения полезных зрительных функций проводят рефрактивную коррекцию и интенсивное лечение амблиопии. В некоторых случаях выполняется энуклеация пораженного глаза, так как эту белую массу трудно дифференцировать с ретинобластомой. Методы диагностики — ультразвуковое зондирование и КТ.

Проявления заднего ПППСТ включают фиброглиальную «вуаль» вокруг диска и макулы, мембраны стекловидного тела и пучки остатков гиалоидной артерии, отходящие от диска, и меридиональные складки сетчатки. Возможно тракционное расслоение сетчатки. Зрение может ухудшиться, но глаз обычно сохраняется.

**Ретинобластома** (см. также т. 4, гл. 595). Ретинобластома (рис. 701.2) является самой распространенной первичной злокачественной внутриглазной опухолью в детском возрасте. Она встречается с частотой 1:18 000 младенцев; в США ежегодно сообщается о 250–300 новых случаях. Болезнь может передаваться по наследству или нет; зависимость от пола и расы не установлена. Наследственная форма обычно двусторонняя и многоочаговая, ненаследственная — односторонняя и одноочаговая. В 15 % случаев одностороннее заболевание бывает наследственным. Двустороннее заболевание обычно проявляется раньше, чем одностороннее. Односторонние опухоли к моменту обнаружения, как правило, уже большие. Средний возраст детей при диагностике двусторонних случаев 15 мес., а односторонних — 25 мес. У детей ретинобластома редко развивается после 2 лет. Иногда опухоль обнаруживается при рождении, в подростковом возрасте и даже у взрослых.

*Клинические проявления* ретинобластомы вариабельны и зависят от ее стадии. Первым признаком у большинства пациентов является белый зрачковый рефлекс (лейкокория) из-за отражения света от белой опухоли, вторым — косоглазие. Более редки ложный гипопион (опухолевые клетки в нижней части перед радужкой), обусловленный диссеминацией опухоли в передней камере глаза, гифема (кровь перед радужкой) из-за неоваскуляризации радужки, кровоизлияние в стекловидное тело, орбитальная флегмона. При осмотре опухоль выглядит как белая масса, маленькая и плоская, а

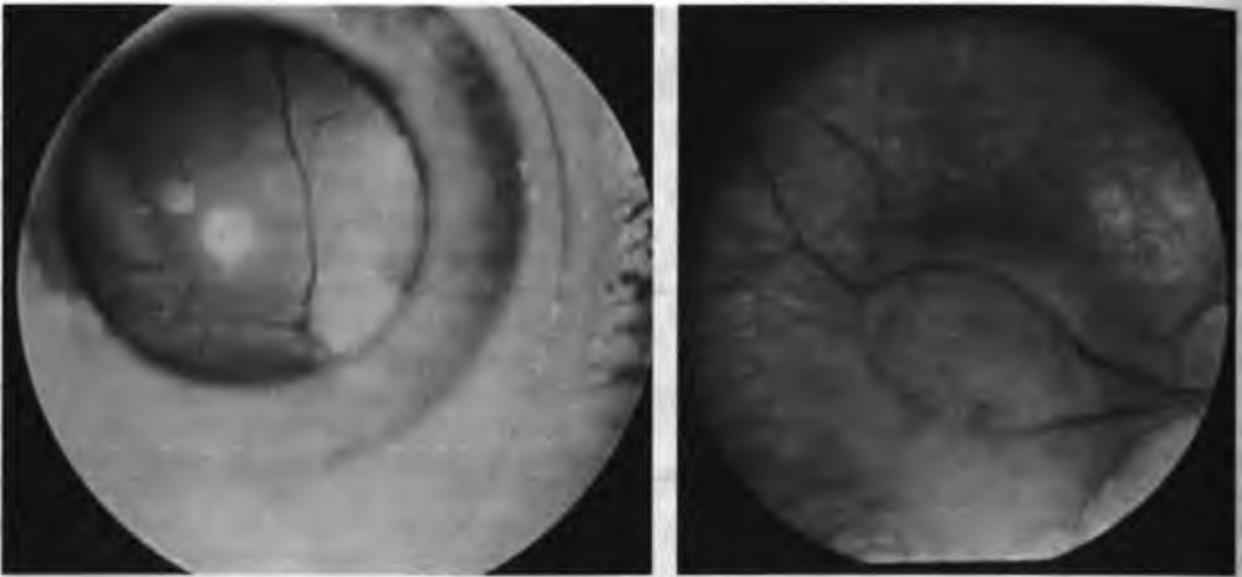


Рис. 701.2. Ретинобластома

иногда большая и выступающая, узловатая. Может быть помутнение стекловидного тела в результате обсеменения его клетками опухоли.

Ген ретинобластомы — это рецессивный супрессорный ген, расположенный на хромосоме 13 в участке 13q14. Поскольку ретинобластома имеет наследственный характер, члены семьи больного ребенка должны пройти полное офтальмологическое обследование и генетическое консультирование. Новорожденные сибсы и дети пораженных родителей должны осматриваться офтальмологом сразу после рождения, когда можно обследовать периферический участок сетчатки без анестезии.

**Диагноз** ретинобластомы ставит опытный офтальмолог при прямом обследовании, подтверждая его КТ или ультразвуковым зондированием, определяющими кальцификацию внутри массы. Иногда невозможно поставить окончательный диагноз, и в этом случае следует подумать об удалении глаза, чтобы предупредить распространение метастазов опухоли. Поскольку биопсия может вызвать распространение опухоли, гистологическое подтверждение перед энуклеацией в большинстве случаев не проводится. Поэтому при высокой вероятности ретинобластомы целесообразно удаление слепого глаза.

**Лечение** зависит от размера и локализации опухоли, односторонняя она или двусторонняя. Методом лечения далеко зашедшей опухоли является энуклеация. Другие методы лечения включают в

себя наружное облучение глаза, лучевую терапию, лазерную, крио- и химиотерапию.

**Прогноз** зависит от размера и распространения опухоли. Если опухоль ограничивается глазом, то большинство их подлежат лечению. При распространении опухоли на глазницу или вдоль зрительного нерва прогноз долговременного выживания неутешительный.

**Пигментный ретинит.** Данная прогрессирующая дегенерация сетчатки характеризуется пигментными изменениями, сужением артериол, обычно некоторой степенью атрофии зрительного нерва и прогрессирующим ухудшением зрительной функции. Дисперсия и агрегация пигмента сетчатки приводят к различным офтальмоскопически определяемым изменениям — от гранулярного или точечного пигментного рисунка до очаговой агрегации пигмента, имеющей конфигурацию костных спикул (рис. 701.3). Другими признаками служат субкапсулярная катаракта, глаукома и кератоконус.

Первое **клиническое проявление** — как правило, ухудшение ночного зрения или темновой адаптации. Обычно прогрессирующее снижение периферического зрения, часто в форме расширяющейся кольцевой скотомы или концентрического сужения поля зрения. Возможно снижение центрального зрения. Функция сетчатки, определяемая с помощью ЭРГ, характерно угасает. Болезнь обычно начинает проявляться в детстве. Наследование ау-

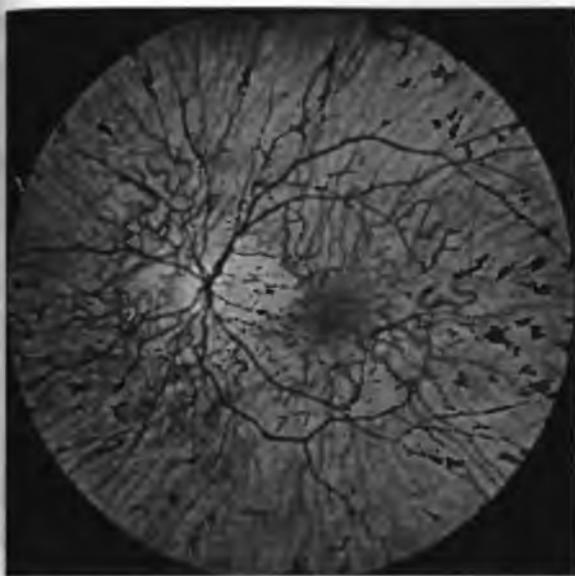


Рис. 701.3. Пигментный ретинит

тосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное или сцепленное с полом.

Особой формой ретинита является **врожденный ретинальный амавроз Лебера** с плеоморфными изменениями сетчатки и нарушением пигментации, сужением артериол и атрофией зрительного нерва. В младенческом возрасте сетчатка представляется нормальной. Нарушения зрения проявляются вскоре после рождения, и ЭРГ рано становится аномальной.

Пигментный ретинит необходимо дифференцировать с клинически сходной пигментной дегенерацией сетчатки, вторичной при болезнях обмена веществ, нейродегенеративных процессах и многообразных синдромах. Примерами являются прогрессирующие изменения сетчатки при мукополисахаридозах (см. табл. 699.2) и при некоторых поздних ганглиозидозах (см. табл. 699.2); прогрессирующая дегенерация сетчатки, ассоциированная с прогрессирующей наружной офтальмоплегией (синдром Кирнса–Сейра), и ретинитоподобные изменения при синдромах Лоренса–Муна и Барде–Бидля. Абеталипопротеидемия (синдром Бассена–Корнцвейга) и болезнь Рефсума тоже проявляются изменениями сетчатки, сходными с пигментным ретинитом. Диагностика двух последних нарушений очень важна у пациента, у которого подозревается пигментный ретинит, потому что в этих случаях возможно лечение. Необходимо отметить связь между пигментным

ретинитом и врожденной глухотой, как при синдроме Ашера.

**Болезнь Штаргардта (желтопятнистая абиотрофия сетчатки).** Заболевание сетчатки с аутосомно-рецессивным типом наследования и медленно прогрессирующей двусторонней дегенерацией макулы с ухудшением зрения. Обычно начинается в возрасте 8–14 лет; детям часто вначале ставят ошибочный диагноз функционального падения зрения. Фовеальный рефлекс притупленный или серый, в области макулы появляются пигментные пятна, происходит депигментация ее и хориоретинальная атрофия. Могут иметь место кровоизлияния в макулу. Иногда обнаруживаются белые или желтые пятна за пределами макулы либо пигментные изменения на периферии — *fundus flavimaculatus*. В настоящее время считается, что болезнь Штаргардта и желтопятнистая абиотрофия сетчатки — разные проявления одного заболевания. Острота центрального зрения часто снижается до 20/200, но полной потери зрения не происходит. ЭРГ переменлива. Заболевание не ассоциируется с аномалиями ЦНС, его дифференцируют со многими прогрессирующими нейродегенеративными болезнями обмена веществ. Идентифицирована генетическая мутация, ответственная за макулярную дистрофию Штаргардта.

**Желточная (вителлиформная) дистрофия Беста.** Данный вид макулярной дистрофии характеризуется отчетливым желтым или оранжевым дискоидным субретинальным повреждением в макуле, напоминающим целый желток яичницы-глазуньи. Диагноз обычно ставят в возрасте 3–15 лет; средний возраст пациентов в начале заболевания — 6 лет. Оно может прогрессировать с дегенерацией повреждения (превращение «глазуньи» в «омлет»), пигментацией, хориоретинальной атрофией и ухудшением зрения. Заболевание обычно двустороннее. Не ассоциируется с системными аномалиями. Наследуется обычно по аутосомно-доминантному типу. ЭРГ нормальная. Окулограмма у больных и носителей имеет отклонения, что используется в диагностике и является поводом для генетического консультирования.

**Пятно вишнево-красного цвета.** Из-за особых гистологических свойств макулы некоторые патологические процессы, затрагивающие сетчатку, выглядят при офтальмоскопии в виде пятна в центре макулы («вишневая косточка») от яркого до темно-красного цвета, окруженного и акценти-

рованного серовато-белым или желтоватым ореолом. Ореол возникает из-за потери прозрачности слоя ганглиозных клеток сетчатки в результате отека, накопления жидкости или обоих этих факторов. Поскольку в ямке нет ганглиозных клеток, сетчатка, окружающая ямку, мутнеет, а ямка пропускает нормальный цвет нижележащей хориоидеи (красный), чем и объясняется красный цвет пятна. Красное пятно обычно появляется при определенных сфинголипидозах, особенно при болезни Тея–Сакса (GM<sub>2</sub> типа 1), в варианте Сендхоффа (GM<sub>2</sub> типа 2) и при генерализованном ганглиозидозе (GM<sub>1</sub> типа 1). Аналогичные, но менее выраженные изменения макулы имеют место в некоторых случаях при метахроматической лейкодистрофии (сульфатидный липидоз), при некоторых формах нейропатической болезни Ниманна–Пика и при отдельных муколипидозах. Красное пятно, характерное при ишемии сетчатки в результате спазма сосуда, ушиба глаза или окклюзии центральной ретиальной артерии, следует отличать от пятна при нейродегенеративном заболевании.

**Факомы.** Эти повреждения являются предвестниками гамартоматозных нарушений. При болезни Бурневилля (**туберозный склероз**) выраженным повреждением глаза является преломленное желтоватое узловатое, кистозное образование, развивающееся из диска или сетчатки; часто это типичное повреждение по виду напоминает неспелую тутовую ягоду (рис. 701.4). Также характерны и более распространены при туберозном склерозе более плоские желтые или беловатые повреждения сетчатки размером от мелких точек до больших пятен, близких по величине к диску. Это доброкачественная пролиферация астроцитов. Редко аналогичные ретиальные факомы наблюдаются при **болезни Реклингхаузена (нейрофиброматоз)**. При болезни Гиппеля–Линдау (ангиоматоз сетчатки и мозжечка) повреждает глазное дно гемангиобластома; данное сосудистое повреждение обычно выглядит как красноватая глобулярная масса с крупными парными приводящими артериями и отводящими венами. При **синдроме Стерджа–Вебера** (энцефалофациальный ангиоматоз) наблюдается аномалия глазного дна в виде хориоидальной гемангиомы; гемангиома может придавать темный цвет пораженной части глазного дна, но лучше всего повреждение видно при ангиографии с флюоресцеином.

**Ретиношизис.** *Врожденный наследственный ретиношизис*, также называемый *юношеским X-сце-*

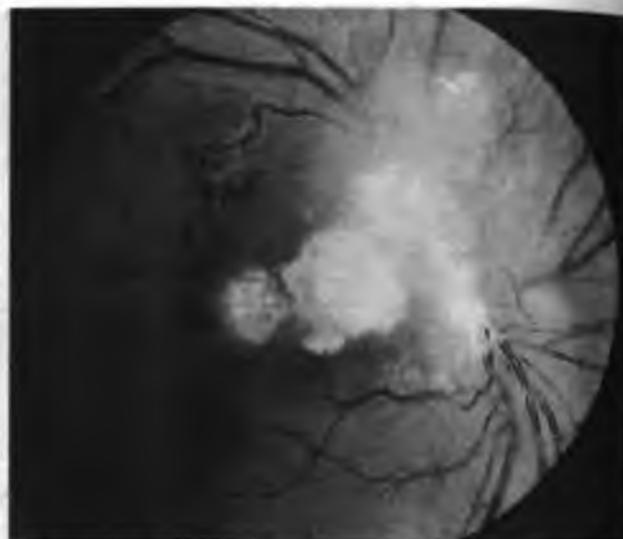


Рис. 701.4. Факома сетчатки при туберозном склерозе

*пленным ретиношизисом*, является двусторонней витреоретиальной дистрофией, которая обнаруживается в раннем периоде жизни, часто в младенчестве. Заболевание заключается в расслоении сетчатки на внутренний и наружный слои. Обычным офтальмоскопическим признаком у мальчиков является подъем внутреннего слоя сетчатки, чаще в нижневисочном квадранте дна, нередко с образованием круглых или овальных отверстий во внутреннем слое. Патогномоничный признак — шизис ямки у 100 % пациентов, обнаруживается при офтальмоскопии на ранних стадиях в виде маленьких тонких полос во внутренней мембране, радиально расходящихся в виде лепестков или колесных спиц. Иногда происходят явная отслойка сетчатки или кровоизлияние в стекловидное тело.

Снижение зрительных функций варьирует от легких до тяжелых; острота зрения может снижаться с возрастом, но часто сохраняется хорошее зрение. У женщин-носителей эта патология клинически не проявляется; изучение родственных связей помогает обнаружить носителей.

**Отслойка сетчатки.** Это отделение наружных слоев сетчатки от нижележащего пигментного эпителия сетчатки. В процессе эмбриогенеза сетчатка и ее пигментный эпителий изначально разделены. При развитии глаза эти слои соединяются и удерживаются в контакте различными физиологическими механизмами. Под действием патологических факторов сетчатка и пигментный эпителий разъединяются и приходят в первоначальное со-

стояние. Отслойка может быть наследственной аномалией, но в большинстве случаев является вторичной при других глазных аномалиях или травме. Описано три типа отслойки, каждый из них может иметь место у детей. *Регматогенная отслойка* вызывается разрывом сетчатки, в результате чего в субретинальное пространство поступает жидкость. У детей это бывает из-за травмы, миопии, РН или после операции по поводу врожденной катаракты. *Тракционная отслойка сетчатки* происходит, когда витреоретинальные мембраны натягиваются на сетчатке, — при диабете, серповидноклеточной болезни и РН. *Экссудативная отслойка сетчатки* происходит, когда экссудация превышает всасывание, — при болезни Коутса, ретинобластоме и воспалении глаз.

Отличительным признаком отслойки сетчатки у младенца или маленького ребенка является снижение зрения, вторичное косоглазие или нистагм, лейкокория (белый зрачковый рефлекс). В диагностике используют такие методы, как УЗ-сканирование, КТ и МРТ. Для спасения зрения большое значение имеет быстрое оказание помощи.

**Болезнь Коутса.** Данный вид экссудативной ретинопатии неустановленного генеза характеризуется телеангиэктазией сосудов сетчатки с выходом плазмы, образующей внутриретиальные и субретинальные экссудаты, а также кровоизлиянием в сетчатку и ее отслойкой. Заболевание обычно несемейное одностороннее, преимущественно у здоровых мальчиков в первой декаде жизни. Наиболее частыми симптомами являются затуманивание зрения, лейкокория и страбизм, возможны рубеоз радужки, глаукома и катаракта. Полезны лечение фотокоагуляцией или криотерапия.

**Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВ).** Причина этого прогрессирующего нарушения сосудов сетчатки неизвестна, но по клиническим и ангиографическим признакам можно предположить, что в основе заболевания лежит аберрация в развитии сосудов. В большинстве случаев обнаруживается аваскулярность периферического височного участка сетчатки с резким обрывом сети ретинальных капилляров в районе экватора. Аваскулярная зона часто имеет клиновидную или V-образную конфигурацию и располагается в височном меридиане. В аваскулярной зоне может быть глиальная пролиферация или выраженная ретинохориоидальная атрофия. Наблюдается избыточное ветвление артерий и вен сетчатки, расширение капилляров,

образование артериовенозных шунтов, новообразования сосудов и просачивание из сосудов в самых дальних васкуляризованных участках сетчатки. По периферическому краю васкуляризованной сетчатки, как правило, образуются витреоретинальные сращения. Обычными признаками являются тракция, отставание (провисание) сетчатки и смещение макулы к виску, серповидные складки сетчатки и ее отслойка. Возможны внутриретиальная и субретинальная экссудация и рекуррентные кровоизлияния в стекловидное тело, а также катаракта и глаукома. Заболевание обычно двустороннее. СЭВ наследуется по аутосомно-доминантному типу; обладает неполной пенетрантностью. Бессосудистая зона на периферии сетчатки часто обнаруживается у членов семьи без симптомов СЭВ.

Симптомы СЭВ могут напоминать симптомы РН на стадии рубцевания, но в отличие от РН при СЭВ в течение нескольких лет после рождения происходит новообразование сосудов, у большинства пациентов с СЭВ в анамнезе отсутствует недоношенность, кислородотерапия, пре- или постнатальная травма или инфекция, а также пороки развития. Дифференцируют с болезнью Коутса, ангиоматозом сетчатки, периферическим увеитом и другими заболеваниями заднего сегмента.

**Гипертоническая ретинопатия.** На ранней стадии гипертонии аномалии сетчатки могут отсутствовать. Первым признаком нарушения глазного дна является генерализованное неравномерное сужение артериол. Другие изменения включают отек сетчатки, кровоизлияния в форме языков пламени, белые очажки, напоминающие кусочки ваты (инфаркты в слое нервных волокон сетчатки) (рис. 701.5). Если болезнь распознать и лечить на ранней стадии, эти нарушения обратимы, но если гипертония держится длительное время, возможны необратимые изменения. В результате утолщения стенки сосуды приобретают вид серебряной или медной проволоки. Гипертонические изменения сетчатки у ребенка должны насторожить врача в отношении заболеваний почек, феохромоцитомы, диффузных болезней соединительной ткани заболевания и сердечно-сосудистых нарушений, в частности коарктации аорты.

**Диабетическая ретинопатия.** Изменения сетчатки при сахарном диабете могут быть непролиферативными или пролиферативными. *Непролиферативная диабетическая ретинопатия* характеризуется микроаневризматическими изменениями

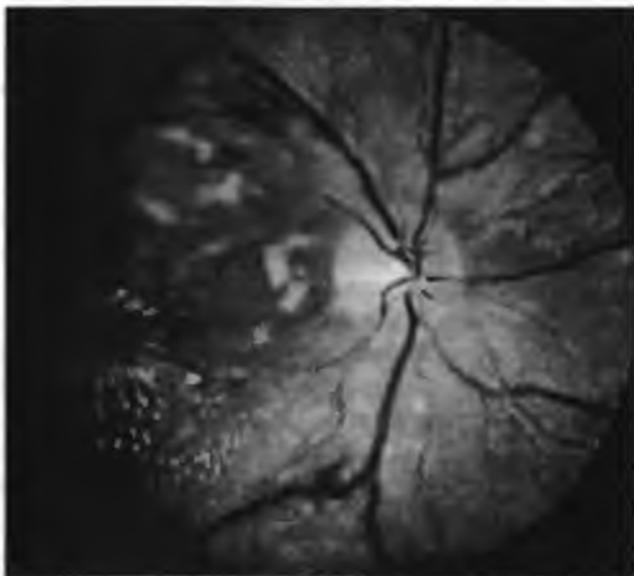


Рис. 701.5. Гипертоническая ретинопатия

сосудов сетчатки, расширением вен, кровоизлиянием в сетчатку и экссудатами. Микроаневризмы выглядят как мелкие красные точки. Кровоизлияние может быть точечным и пятнистым при глубоком расположении в сетчатке или в виде полосок либо язычков пламени, затрагивая поверхностный слой нервных волокон. Экссудаты бывают довольно глубокими и на вид восковидными. Могут быть инфаркты в поверхностном нервном волокне в виде так называемых *цитойдных тел* или очагов в виде ваты, а также отек сетчатки. Данные признаки могут нарастать и ослабевать. Они видны преимущественно на заднем полюсе, вокруг диска и макулы при прямой офтальмоскопии. При вовлечении в процесс макулы зрение может ухудшаться.

*Пролиферативная ретинопатия* — более серьезная форма, характеризуется сосудистыми новообразованиями и пролиферацией фиброваскулярной ткани на сетчатке, распространяющейся на стекловидное тело. Неоваскуляризация возможна на зрительном нерве, в других участках сетчатки или на радужке и в угле передней камеры (рубеоз радужки) (рис. 701.6). Тракция этих новообразованных сосудов ведет к кровоизлиянию и в конечном счете к рубцовым изменениям. Осложнения пролиферативной ретинопатии, опасные для зрения, включают кровоизлияния в сетчатку или стекловидное тело, рубцовые изменения, тракцию и отслойку сетчатки. Неоваскуляризация радужки без лечения может привести к вторичной глаукоме.

*Диабетическая ретинопатия* представлена изменениями капилляров сетчатки, отсутствием их перфузии, ишемией сетчатки, неоваскуляризацией, но ее патогенез до конца не выяснен с точки зрения как локализации первичного патогенетического механизма (сосуды сетчатки или окружающая нейрональная или глиальная ткань), так и участвующих биохимических факторов. Чем выше степень долговременного контролирования обмена веществ, тем меньше риск диабетической ретинопатии.

Частота и течение ретинопатии зависят от возраста пациента и длительности заболевания. Микроваскулярные изменения редки у детей до пубертатного периода; случаи ретинопатии значительно повышаются после пубертатного периода, особенно после 15 лет. Встречаемость ретинопатии низкая у детей в первые 5 лет заболевания и прогрессивно повышается в последующий период; частота пролиферативной ретинопатии становится значительной через 10 лет, через 15 лет или более повышается риск ухудшения зрения. Всем пациентам с сахарным диабетом рекомендуется периодический осмотр офтальмологом.

При диабете, начавшемся в юношеском возрасте, может развиваться неврит зрительного нерва с отеком и расплывчатостью зрения. Возможно развитие катаракты даже в детском возрасте, иногда с быстрым прогрессированием.

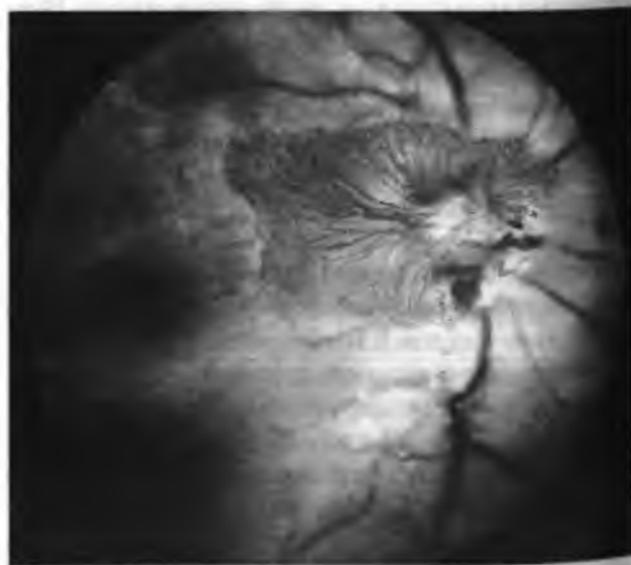


Рис. 701.6. Пролиферативная диабетическая ретинопатия с неоваскуляризацией диска

Отек макулы является основной причиной снижения зрения при диабете. Риск его уменьшает фотокоагуляция. Проллиферативная ретинопатия вызывает самую тяжелую потерю зрения, в том числе полную, и даже потерю глаза.

Пациентам с пролиферативной ретинопатией и признаками высокого риска необходима панретинальная фотокоагуляция для сохранения центрального зрения. Этот же метод используется и при неоваскуляризации радужки для предупреждения неоваскулярной глаукомы. Пациентам с нерассасывающимся кровоизлиянием в стекловидное тело и с тракционной отслойкой сетчатки проводят витрэктомию и другие внутриглазные операции. В настоящее время изучаются новые технологии, например инсулиновый инфузионный насос и трансплантаты поджелудочной железы, в предупреждении осложнений для зрения (см. т. 2, гл. 179).

**Подострый бактериальный эндокардит.** Примерно в 40 % случаев подострого бактериального эндокардита развивается ретинопатия в виде кровоизлияний, кровоизлияний с белым центром (*пятно Рота*), застойного диска и, в редких случаях, эмболической окклюзии центральной ретинальной артерии.

**Ретинопатия при заболеваниях крови.** При первичной и вторичной анемии встречается ретинопатия в форме кровоизлияний и «ватных очагов». При кровоизлиянии в макулярную область может нарушаться зрительная функция. Кровоизлияние может быть незначительным, похожим на перо, или плотным и преретинальным. При истинной полицитемии ретинальные вены становятся темными, расширенными и извитыми; возможны кровоизлияния в сетчатку, ее отек и застойный диск. При лейкемии вены имеют характерные расширения с перехватом (по виду напоминают сосиски); для острой фазы типичны кровоизлияния, особенно с белым центром, и экссудаты. При серповидноклеточной анемии характерны извитость сосудов на глазном дне, окклюзия артерий и вен, оранжево-розовые пятна, преломленные отложения, пигментные повреждения, артериально-венные анастомозы и неоваскуляризация, иногда с кровоизлиянием в стекловидное тело и с отслойкой сетчатки. При гемоглобинопатии SC и S- $\beta$ -талассемии более высок риск ретинопатии, чем при гемоглобинопатии SS. Считается, что более анемичное состояние пациентов с гемоглобинопатией

SS является защитой от окклюзии ретинальных сосудов.

**Травматическая ретинопатия.** Изменения сетчатки возможны у пациента, перенесшего травму других частей тела. Документально зарегистрированы кровоизлияния в сетчатку у детей в результате жестокого обращения (см. т. 1, гл. 22). Описаны ретинальные, субретинальные, субгиалоидные и витреальные кровоизлияния. Признаки прямого повреждения глаза, периокулярного участка или головы часто отсутствуют. Такая ретинопатия может возникать при сильной тряске ребенка и приводить к стойкому повреждению сетчатки. Ретинальные, субгиалоидные и витреальные кровоизлияния часто отмечаются у пациентов с травматическим и нетравматическим субарахноидальным кровотечением (**синдром Терсона**).

У пациентов с травмой головы или грудной клетки может отмечаться травматическая ретинальная ангиопатия, называемая **ретинопатией Пурчера**: ретинальное кровоизлияние, помутнение в виде «ватных пятен», возможный отек диска и снижение зрения. Патогенез неясен, но имеются свидетельства обструкции артериол. Глазное дно, напоминающее ретинопатию Пурчера, может наблюдаться при некоторых нетравматических состояниях, например при остром панкреатите, СКВ и в родах.

**Миелиновые нервные волокна.** Миелиновые зрительные нервные волокна обычно заканчиваются на уровне диска, но у некоторых лиц эктопическая миелинизация продолжается до нервных волокон сетчатки. Миелиновые волокна наблюдаются, как правило, в участках, смежных с диском, хотя могут быть и ближе к периферии сетчатки. Характерно изменение в виде белого очага с краем в виде перьев или щеточных щетинок. Поскольку макула обычно не затронута, прогноз по зрению хороший. Единственной обнаруживаемой аномалией зрения является относительный или абсолютный дефект поля зрения, соответствующий зоне эктопической миелинизации. Однако обширное одностороннее поражение ассоциируется с миопией, амблиопией и страбизмом на той же стороне. Если имеется односторонняя миопия высокой степени и амблиопия, необходима соответствующая коррекция зрения и окклюзионная терапия. По непонятным причинам нарушение наиболее часто у пациентов с черепно-лицевым дизостозом, оксифалией, нейрофиброматозом и синдромом Дауна.

**Колобома глазного дна.** Термином «колобома» обозначается дефект в виде расщелины, выемки, трещины или отверстия. Типичная колобома глазного дна является результатом неполного зарощения эмбриональной щели, вследствие чего возникает трещина в сетчатке, пигментном эпителии и хориоидее, открывающая нижележащую склеру. Дефект может быть обширным и затрагивать ресничное тело, радужку и даже хрусталик или локальным и ограничиваться только одним участком трещины или несколькими. Колобома обычно выглядит как клиновидный белый участок с четкими очертаниями, распространяющийся книзу и назально от диска, а иногда закрывающий или поглощающий диск. В некоторых случаях в области дефекта образуется эктазия или киста. Менее экстенсивные колобоматозные дефекты могут проявляться в виде единичных или множественных очаговых «выбитых» хориоретинальных дефектов или в виде аномальной пигментации дна по ходу зародышевой щели. Колобома бывает в одном или обоих глазах. Дефект поля зрения обычно соответствует хориоретинальному дефекту. Острота зрения может быть снижена, особенно если дефект затрагивает диск или макулу.

Колобома дна может быть изолированной в виде sporadического дефекта или наследственного нарушения. Изолированные колобоматозные аномалии часто наследуются по аутосомно-доминантному типу с варибельной пенетрантностью и экспрессией. Членам семьи больного с данным нарушением необходимо генетическое консультирование. Колобома может ассоциироваться и с такими аномалиями, как микрофтальм, нейроглиома глаза, циклопия. Она встречается у детей с разными хромосомными нарушениями, включая трисомию 13 и 18, триплоидию, синдром «кошачьих глаз» и 4p-. Колобоматоз глаза встречается при многих мультисистемных заболеваниях, в том числе в комплексе CHARGE (Coloboma — колобома; Heart disease — порок сердца; Atresia choanae — атрезия хоаны; Retarded growth and development and/or CNS anomalies — отставание в росте и развитии и/или аномалии ЦНС; Genetic anomalies and/or hypogonadism — генетические аномалии и/или гипогонадизм; Ear anomalies and/or deafness — аномалии уха и/или тугоухость); при синдромах Экарди, Меккеля, Варбурга и Рубинштейна—Тейби; невузе Ядассона; микрофтальмических синдромах Гольденхара и Ленца; очаговой дермальной гипоплазии Гольтца.

## ЛИТЕРАТУРА

- Aaby A. A., Kushner B. J. Acquired and progressive myelinated nerve fibers. Arch Ophthalmol 1985; 103: 542.
- Abramson D. H., Frank C. M., Susman M. et al. Presenting signs of retinoblastoma. J Pediatr 1998; 132: 505.
- Barr C. C., Glaser J. S., Blankenship G. Acute disc swelling in juvenile diabetes: Clinical profile and natural history of 12 cases. Arch Ophthalmol 1980; 98: 2185.
- Bateman J. B., Riedner E., Levin L. S. et al. Heterogeneity of retinal degeneration and hearing impairment syndromes. Am J Ophthalmol 1980; 90: 755.
- Berson E. L., Rosner B., Siminoff E. Risk factors for genetic typing and detection in retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol 1980; 89: 763.
- Burns R. P., Lourien E. W., Cibis A. B. Juvenile sex-linked retinoschisis: Clinical and genetic studies. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1971; 75: 1011.
- Chang M., McLean I. W., Merritt J. C. Coats' disease: A study of 62 histologically confirmed cases. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1984; 21: 163.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity outcomes at 10 years. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1110.
- Dass A. B., Trese M. T. Surgical results of persistent hyperplastic primary vitreous. Ophthalmology 1999; 106: 280.
- Drack A. V. Preventing blindness in premature infants. N Engl J Med 1998; 338: 1620.
- Duane T. D., Osher R. H., Green W. R. White-centered hemorrhages: Their significance. Ophthalmology 1980; 87: 66.
- Eagle R. C., Lucier A. C., Bernardino V. B. Jr. et al. Retinal pigment epithelial abnormalities in fundus flavimaculatus. Ophthalmology 1980; 87: 1189.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Study Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report 1. Arch Ophthalmol 1985; 103: 1796.
- Goldberg M. F., Mafee M. Computed tomography for diagnosis of persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV). Ophthalmology 1983; 90: 442.
- Hardwig P., Robertson D. M. Von Hippel-Lindau disease: A familial, often lethal, multi-system phakomatosis. Ophthalmology 1984; 91: 263.
- Jackson R. L., Ide C. H., Guthrie R. A. et al. Retinopathy in adolescents and young adults with onset of insulin-dependent diabetes in childhood. Ophthalmology 1982; 89: 7.
- Juan Verdague T. Juvenile retinal detachment. Am J Ophthalmol 1982; 93: 145.
- Knobloch W. H., Layer J. M. Clefting syndromes associated with retinal detachment. Am J Ophthalmol 1972; 73: 517.

- Kushner B. J., Sondheimer S.* Medical treatment of glaucoma associated with cicatricial retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 313.
- Mann E., Kut L. J., Lee C. B.* Rheumatogenous retinal detachment in infancy. *Arch Ophthalmol* 1971; 95: 1774.
- Matthews J. D., Weiter J. J., Kolodny E. H.* Macular halos associated with Niemann-Pick type B disease. *Ophthalmology* 1986; 93: 933.
- Miyakulo H., Hashimoto K., Miyakulo S.* Retinal vascular pattern in familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1984; 91: 1524.
- Mohler C. W., Fine S. L.* Long-term evaluation of patients with Best's vitelliform dystrophy. *Ophthalmology* 1981; 88: 688.
- Noble K. G., Carr R. E.* Leber's congenital amaurosis: A retrospective study of 33 cases and a histopathological study of one case. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 818.
- Noble K. G., Carr R. E.* Stargardt's disease and fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 1281.
- Nyboer J. H., Robertson D. M., Gomez M. R.* Retinal lesions in tuberous sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: 1277.
- Pagon R. A.* Ocular coloboma. *Sun Ophthalmol* 1981; 25: 223.
- Pierce E. A., Foley E. D., Smith L. E.* Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1219.
- Quinn G. E., Dobson V., Repka M. X.* et al. Development of myopia in infants with birthweights less than 1251 grams. *Ophthalmology* 1992; 99: 329.
- Reynolds J. D.* Retinopathy of prematurity. *Ophthalmol Clin North Am* 1996; 2: 149.
- Reynolds J. D., Hardy R. J., Kennedy K. A.* et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1998; 338: 1572.
- Ridgeway E. W., Jaffe N., Walton D. S.* Leukemic ophthalmopathy in children. *Cancer* 1976; 38: 1744.
- Riley F. C., Campbell R. J.* Double phakomatosis. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 518.
- Rosenthal A. R.* Ocular manifestations of leukemia. *Ophthalmology* 1983; 90: 899.
- Salazar F. G., Lamiell J. M.* Early identification of retinal angiomas in a large kindred with von Hippel-Lindau disease. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 540.
- Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus and the American Academy of Ophthalmology. *Pediatrics* 1997; 100: 273.
- Shalev B., Farr A., Repka M. X.* Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: Seven year outcome. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 76.
- Shields C. L., De Potter P., Hünelstein B. P.* et al. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1330.

*Shields C. L., Shields J. A.* Genetics of retinoblastoma. In: Duane's Foundation of Clinical Ophthalmology / W. S. Tasman, E. A. Jaeger (eds.). — Philadelphia: J. B. Lippincott, 1997.

The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Pre-Threshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295.

*Straatsma B. R., Foos R. Y., Heckenlively J. R.* et al. Myelinated retinal nerve fibers. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 25.

*Walsh J. B.* Hypertensive retinopathy: Description, classification and prognosis. *Ophthalmology* 1982; 89: 1127.

*Wright K., Anderson M. E., Walker E.* et al. Should fewer premature infants be screened for retinopathy of prematurity in the managed care era? *Pediatrics* 1998; 102: 31.

## Глава 702

### Аномалии

### зрительного нерва

**Аплазия зрительного нерва.** Данная редкая наследственная аномалия обычно является односторонней. Зрительный нерв, ретинальные ганглиозные клетки и ретинальные сосуды отсутствуют. Рудиментарная дуральная оболочка обычно соединена со склерой в нормальной позиции, но нервная ткань в оболочке отсутствует. Аплазия зрительного нерва возникает спорадически у здоровых людей и связана со многими глазными нарушениями, наиболее частой из которых является колобома.

**Гипоплазия зрительного нерва.** Гипоплазия зрительного нерва — непрогрессирующее заболевание с субнормальным количеством аксонов зрительного нерва с нормальными мезодермальными элементами и глиальной поддерживающей тканью. В типичных случаях отмечается маленький бледный диск нерва с бледным или пигментированным, или двойным перипапиллярным ореолом.

Аномалия ассоциируется с дефектами зрения и полей зрения различной степени тяжести — от полной слепоты до нормального или почти нормального зрения. Она также может быть проявлением системных аномалий, в большинстве случаев затрагивающих ЦНС. Гипоплазия зрительного нерва может сочетаться с многообразными дефектами ЦНС, такими как, например, гидроанэнцефалия или анэнцефалия, или с более очаговыми повреждениями, совместимыми с развитием паци-

ента; иногда одно- или двусторонняя гипоплазия зрительного нерва возможна без каких-либо сопутствующих дефектов.

Гипоплазия зрительного нерва является основным признаком **септооптической дисплазии де Морсье**, порока развития с сочетанием аномалий срединных структур мозга и гипоплазии зрительных нервов, зрительной хиазмы и зрительных путей; обычно отмечается агенез прозрачной перегородки, частичный или полный агенез мозолистого тела и порок развития свода с большой хиазматической цистерной. У пациентов также могут наблюдаться гипоталамические аномалии и дефекты эндокринной системы — от пангипопитуитаризма до изолированного дефицита гормона роста, гипотиреоза и несахарного мочеизнурения, а также неонатальная гипогликемия и судороги.

Двустороннюю невыраженную гипоплазию трудно диагностировать только по одному внешнему виду диска зрительного нерва из-за невозможности сравнить пораженный глаз с непораженным. Тем не менее ставить диагноз необходимо, потому что это исключает атрофию зрительного нерва или глаукому и позволяет объяснить ухудшение зрения у пациента, у которого отсутствует реакция на лечение амблиопии. Необходимо внимательно наблюдать за эндокринным статусом пациентов с гипоплазией зрительного нерва.

Этиология гипоплазии зрительного нерва остается невыясненной. Эти распространенные нарушения можно объяснить повреждением срединных структур ЦНС на ранних этапах внутриутробного развития, что вызывает вторичные повреждения аксонов или разрушает нормальные нейрональные регуляторные механизмы с результирующим влиянием как на зрительный нерв, так и нейроны головного мозга. Отмечена более высокая частота гипоплазии зрительного нерва у младенцев, рожденных от больных диабетом матерей, а также от матерей, принимавших во время беременности дилантин, хинин, ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты) и алкоголь.

**Аномалия диска в виде выюнка (синдром «утреннего сияния»)**. Этим термином обозначают наследственный порок развития зрительного нерва с увеличением и экскавацией диска зрительного нерва, который приобретает форму воронки с приподнятыми краями, напоминающую выюнок. В центре диска находится белая глиальная ткань. Сосуды сетчатки аномальные, они появляются на

периферии диска и радиально распространяются от приподнятого розового ободка. Обычно видны пигментные пятнышки в перипапиллярном регионе. В большинстве случаев это одностороннее нарушение, у женщин поражаются в 2 раза более часто, чем мужчин. Острота зрения обычно сильно снижается, и примерно в  $1/3$  пораженных глаз происходит отслойка сетчатки. Установлена связь между базальным энцефалоцелем и этой аномалией диска.

**Наклонный диск.** Наследственная аномалия — вертикальная ось диска зрительного нерва наклонена, так что верхняя височная часть диска сильнее выдается вперед относительно его нижней назальной части. Сосуды сетчатки начинаются от верхней височной части диска, а не с назальной стороны. Часто отмечается перипапиллярное полулуние или конус. Возможны ассоциированные дефекты поля зрения и миопический астигматизм. Важно клинически распознать синдром наклонного диска по особенностям диска и полей зрения, чтобы не принять его за застойный диск и внутричерепную опухоль.

**Друзы зрительного нерва.** Считается, что эти округлые бесклеточные тела образуются из аксоплазматических дериватов распадающихся нервных волокон. Друзы могут быть внутри зрительного нерва, вызывая подъем диска зрительного нерва (что можно принять за застойный диск), или быть частично либо полностью обнаженными и выглядеть как преломленные образования на поверхности диска. С друзами могут ассоциироваться дефекты поля зрения и спонтанные кровоизлияния в перипапиллярный слой нервных волокон. Друзы могут наследоваться аутосомно-доминантно. Они наблюдаются и у детей с различными неврологическими расстройствами, например, с такими как первичная мегалоэнцефалия, судороги, расстройство обучения, умственная отсталость, шизофрения, туберозный склероз, синдром Дауна и внутричерепные опухоли.

**Застойный диск зрительного нерва.** Термин «застойный диск» означает разбухание головки нерва, вторичное из-за повышенного ВЧД. *Клинические проявления* застойного диска включают отечную ступенчатость его краев, наполненность или подъем головки, частичную или полную облитерацию углубления (воронки) диска, капиллярный застой и гиперемию головки нерва, генерализованную закупорку вен, прекращение их спон-

танной пульсации, кровоизлияние в слой нервных волокон вокруг диска и периферический экссудат (см. рис. 614.1). В некоторых случаях отек, распространяющийся в макулу, принимает вееро- или звездообразную форму. Могут отмечаться концентрические перипапиллярные складки сетчатки (линии Патона) и транзиторное затмение зрения, которое продолжается несколько секунд и ассоциируется с изменением позы. Однако при остром застойном диске зрение обычно нормальное. Когда ВЧД нормализуется, отек разрешается, через 6–8 нед. диск приобретает нормальный или близкий к нормальному вид. Тем не менее продолжительное повышение ВЧД или постоянный застойный диск могут привести к стойкому повреждению нервных волокон, атрофическому изменению диска, образованию рубца на макуле и ухудшению зрения. В случае угрожающей или прогрессирующей потери зрения в результате застойного диска у пациентов с доброкачественной внутричерепной гипертензией зрение можно сохранить декомпрессией зрительного нерва посредством продольного разреза влагалища нерва.

*Патофизиология* застойного диска заключается в повышении давления внутричерепной субарахноидальной СМЖ и давления СМЖ во влагалище зрительного нерва, в повышении тканевого давления в зрительном нерве, стазе аксоплазматического потока и набухании нервных волокон в головке зрительного нерва, вторичных изменениях сосудов и венозном стазе с характерными офтальмоскопическими признаками. Ассоциированные нейроофтальмические признаки повышенного ВЧД у младенцев и детей включают паралич отводящей мышцы с сопутствующей эзотропией, ретракцией века, параличом верхнего взгляда, тоническим отклонением глаз вниз и сходящимся нистагмом.

Общими *причинами* застойного соска в детском возрасте являются внутричерепные опухоли и окклюзионная гидроцефалия, внутричерепное кровоизлияние, отек мозга при травме, менингоэнцефалит и токсическая энцефалопатия, а также некоторые метаболические нарушения. Какова бы ни была причина повышения ВЧД, видимые на диске признаки повышенного давления в раннем детском возрасте иногда могут видоизменяться благодаря растяжимости молодого черепа. При отсутствии заболеваний, связанных с ранним зарастанием швов и ранним закрытием родничка (краниосиностоз, болезнь Крузона и синдромы Апера), повышение

ВЧД у младенцев необязательно приводит к развитию застойного диска.

*Дифференцируют* застойный диск с его структурными изменениями (ложный застойный диск, ложный неврит, друзы и миелиновые волокна) и его набуханием при гипертонии и сахарном диабете. Если кровоизлияние в сетчатку или отек не затрагивают область макулы, то сохраняется хорошее центральное зрение и отсутствует афферентный папиллярный дефект (зрачок Маркуса Гунна), что помогает дифференцировать острый застойный диск с отеком головки зрительного нерва при его остром неврите.

*Застойный диск зрительного нерва — неврологическое состояние, требующее неотложной помощи.* Он может сопровождаться другими признаками повышения ВЧД, например головной болью, тошнотой и рвотой. Необходима рентгенограмма головного мозга; если внутричерепного образования не обнаружено, следует сделать люмбальную пункцию и определить давление СМЖ.

**Неврит зрительного нерва.** Это любое воспаление, демиелинизация или дегенерация зрительного нерва с сопутствующим снижением функции. Процесс обычно протекает остро, с быстро прогрессирующим снижением зрения. Он может быть одно- или двусторонним. Боль при движениях глазного яблока или боль при пальпации яблока может предшествовать зрительным симптомам или сопровождать их.

Когда затронута ретробульбарная часть нерва без определяемых с помощью офтальмоскопии признаков воспаления около диска, применяется термин «*ретробульбарный неврит*». Если имеются видимые в офтальмоскоп признаки воспаления диска нерва, используется термин «*папиллит*» или «*интраокулярный неврит*»; если в процесс вовлечены сетчатка и диск, используется термин «*нейроретинит*».

В детском возрасте неврит зрительного нерва может быть как изолированным заболеванием, так и проявлением неврологического или системного заболевания. Он может сопровождать бактериальный менингит или вирусную инфекцию (часто при энцефаломиелите, развивающемся после экзантемы). Он может быть признаком одного из многих демиелинизирующих заболеваний детского возраста. У значительной части взрослых, перенесших эпизод неврита зрительного нерва, развиваются и другие симптомы, ассоциированные с множествен-

ным склерозом, но у детей с невритом зрительного нерва риск этих симптомов, по-видимому, значительно ниже. Двусторонний неврит у детей может ассоциироваться с нейрооптикомиелитом (болезнь Девика). Данный синдром характеризуется быстро развивающимся значительным снижением зрения на обоих глазах, поперечным миелитом и параплегией. Неврит зрительного нерва возможен вторично при действии экзогенного токсина или лекарства, например при отравлении свинцом или после длительного приема хлорамфеникола или винкристина в больших дозах. Обычно требуется всестороннее неврологическое и офтальмологическое обследование ребенка.

В большинстве случаев острого неврита зрительного нерва улучшение зрения начинается через 1–4 нед., в течение нескольких недель или месяцев зрение может восстановиться до нормального или почти нормального уровня. Течение заболевания зависит от этиологии. Хотя центральное зрение восстанавливается полностью, обычно возникает стойкий дефект в других аспектах зрительной функции (контрастная чувствительность, цветоощущение, ощущение яркости и восприятие движения).

*Лечение.* Внутривенное введение кортикостероидов может ускорить восстановление зрения у взрослых пациентов, но не влияет на долговременный результат для зрения. Поэтому некоторые врачи держат этот вид лечения в резерве и прибегают к нему в случаях серьезной потери зрения или при значительном зрительном дискомфорте. Не рекомендуется оральный прием кортикостероидов, потому что при этом значительно повышается рекуррентность неврита зрительного нерва. Пока нет сведений о том, до какой степени результаты вышеуказанного лечения можно экстраполировать на неврит зрительного нерва у детей.

**Невропатия зрительного нерва Лебера.** Внезапная потеря центрального зрения во 2–3-й декаде жизни, в основном у мужчин молодого возраста. Характерная перипапиллярная телеангиэктатическая микроангиопатия возникает в пораженных глазах не только в пресимптомной фазе, но и у большого числа потомков по женской линии без клинических проявлений. В острой фазе снижения зрения отмечаются гиперемия и отек диска. Сначала обычно поражается один глаз, затем другой. Со временем происходят прогрессирующая атрофия зрительного нерва и падение зрения, изви-

тость сосудов становится менее выраженной. Несмотря на то что после первичной потери зрения зрительная функция обычно остается стабильной, у  $\frac{1}{3}$  пациентов зрение впоследствии может значительно улучшиться и иногда даже полностью восстановиться. На это могут потребоваться годы или даже десятилетия. Болезнь Лебера в большинстве случаев отличается от неврита зрительного нерва при множественном склерозе такими признаками, как перипапиллярная ангиопатия, отсутствие периодов кратковременной ремиссии и определенная степень симметрии.

Леберовская зрительная невропатия наследуется по материнской линии и вызывается дефектом ДНК цитоплазматических митохондрий. Обнаружены множественные точечные мутации в мтДНК, которые приводят к данному нарушению. Поскольку оно митохондриального происхождения, у пациентов возможны нарушения скелетных мышц и миокарда сердца с ЭКГ-аномалией.

**Атрофия зрительного нерва.** Этим термином обозначают дегенерацию аксонов зрительного нерва с утратой соответствующей функции. Офтальмоскопическими признаками является бледность диска и потеря вещества головки нерва, иногда с увеличением углубления диска. Ассоциированный дефект зрения варьирует в зависимости от характера и локализации первичного заболевания или повреждения.

Атрофия зрительного нерва — общее проявление широкого диапазона врожденных или приобретенных патологических процессов травматического, воспалительного, дегенеративного, опухолевого или сосудистого характера; основными причинами атрофии зрительного нерва у детей служат внутричерепные опухоли и гидроцефалия. В некоторых случаях прогрессирующая атрофия зрительного нерва имеет наследственный характер. Атрофия зрительного нерва у детей, наследуемая по доминантному типу, является относительно легким гетеродегенеративным нарушением с тенденцией к прогрессированию в детском и подростковом возрасте. Наследственная атрофия аутосомно-рецессивного типа — относительно редкое нарушение уже при рождении или в очень раннем возрасте; дефект зрения обычно значительный. Атрофия зрительного нерва Бера является наследственным заболеванием, ассоциированным с мышечной гипертонией конечностей, повышенными глубокими сухожильными рефлексам, легкой мозжечковой

атаксией, некоторой умственной отсталостью и, возможно, с наружной офтальмоплегией. Данное нарушение поражает главным образом мальчиков в возрасте 3–11 лет. Некоторые формы наследственной дегенеративной атрофии зрительного нерва ассоциированы с нейросенсорной тугоухостью, которая может иметь место у детей с сахарным диабетом типа 1 (начавшимся в юношеском возрасте). При отсутствии очевидной причины атрофия зрительного нерва у младенца или ребенка требует тщательного этиологического обследования.

**Глиома зрительного нерва.** Глиома зрительного нерва, более правильно ювенильная пилоидная астроцитомы, — наиболее частая опухоль зрительного нерва в детском возрасте. Эта глиальная опухоль возможна в интраорбитальной, интраканаликулярной или интракраниальной части нерва; нередко затрагивается хиазма.

Опухоль представляет собой доброкачественную гамартому, которая обычно стационарна или очень медленно прогрессирует. Основными признаками внутриорбитальной опухоли являются односторонняя потеря зрения, проптоз и девиация глаза; могут произойти атрофия зрительного нерва или застой диска зрительного нерва. Вовлеченность хиазмы проявляется дефектом зрения и зрительных полей (часто двусторонняя височная гемианопсия), повышением ВЧД, отеком диска или атрофией зрительного нерва, нарушением функции гипоталамуса, гипофиза и (в некоторых случаях) нистагмом или страбизмом. Ювенильная пилоидная астроцитомы часто встречается у пациентов с нейрофиброматозом.

Не существует единого мнения по поводу лечения глиом зрительного пути. Самая лучшая тактика заключается в периодическом наблюдении пациента. Хирургическое удаление целесообразно, если опухоль ограничена интраорбитальной, интраканаликулярной или прехиазмальной частью нерва и если проптоз у пациента создает сильный косметический дефект с полной или почти полной потерей зрения в пораженном глазу. При вовлечении в процесс хиазмы резекция обычно не рекомендуется; назначают лечение лучевую и химиотерапию.

**Травматическая невропатия зрительного нерва.** Повреждение зрительного нерва может быть вызвано прямой и непрямой травмой. Прямая травма зрительного нерва является результатом проникающего ранения орбиты с рассечением или ушибом нерва. Тупая травма орбиты также

может привести к серьезной потере зрения, если травмирующая сила передается на канал зрительного нерва и прерывает кровоснабжения интраканаликулярной части нерва. Лечение состоит в высоких дозах кортикостероидов или в декомпрессии канала зрительного нерва.

## ЛИТЕРАТУРА

- Anderson R. L., Panje W. R., Gross C. E. Optic nerve blindness following blunt forehead trauma. *Ophthalmology* 1982; 89: 445.
- Barr C. C., Glaser J. S., Blankenship G. Acute disc swelling in juvenile diabetes: Clinical profile and natural history of 12 cases. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 2185.
- Brown M. D., Voljavec A. S., Lott M. T. et al. Leber's hereditary optic neuropathy: A model for mitochondrial neurodegenerative diseases. *FASEB J* 1992; 6: 2791.
- Costin G., Murgprea A. L. Hypothalamic-pituitary function in children with optic nerve hypoplasia. *Am J Dis Child* 1985; 139: 249.
- Haik B. G., Greenstein S. H., Smith M. E. et al. Retinal detachment in the morning glory anomaly. *Ophthalmology* 1984; 91: 1638.
- Hayreh S. S. Optic disc edema in raised intracranial pressure: VI. Associated visual disturbances and their pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1566.
- Hoover D. L., Robb R. M., Petersen R. A. Optic disc drusen and primary megalencephaly in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989; 26: 81.
- Hotchkiss M. L., Green W. R. Optic nerve aplasia and hypoplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979; 16: 225.
- Hoyt C. S. Autosomal dominant optic atrophy. A spectrum of disability. *Ophthalmology* 1980; 87: 245.
- Kazarian E. L., Gager W. E. Optic neuritis complicating measles, mumps and rubella vaccination. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 544.
- Leys D., Petit H., Block A. M. et al. Neuromyelitis optica (Devic's disease). Four cases. *Rev Neurol (Paris)* 1987; 143: 722.
- Listernick R., Louis D. N., Packer R. J. et al. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force. *Ann Neurol* 1997; 41: 143.
- Margalith D., Jan J. E., McCormick A. Q. et al. Clinical spectrum of congenital optic nerve hypoplasia: Review of 51 patients. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 311.
- Nikoskelainen E., Hoyt W. F., Nummelin K. Ophthalmoscopic findings in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. I. Fundus findings in asymptomatic family members. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1597.
- Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1545.

- Repka M. X., Miller N. R.* Optic atrophy in children. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 191.
- Rosenberg M. A., Savino P. J., Glaser J. S.* A clinical analysis of pseudopapilledema. I. Population, laterality, acuity, refractive error, ophthalmoscopic characteristics, and coincident disease. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 65.
- Sergott R. C., Savino P. J., Bosley T. M.* Modified optic nerve sheath decompression provides long-term visual improvement for pseudotumor cerebri. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1384.
- Singh G., Lott M. T., Wallace D. C.* A mitochondrial DNA mutation as a cause of Leber's hereditary optic neuropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1300.
- Skarf B., Hoyt C. S.* Optic nerve hypoplasia in children: Association with anomalies of the endocrine and CNS. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 62.
- Traboulsi E. I., O'Neill J. E.* The spectrum in the morphology of the so-called «morning glory disc anomaly». *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1988; 25: 93.
- Weiss A. H., Beck R. W.* Neuroretinitis in childhood. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989; 26: 198.

## Глава 703

### Глаукома у детей

«Глаукома» — это общий термин, обозначающий повреждение зрительного нерва с выпадением поля зрения, вызванное повышенным ВГД или связанное с ним. Болезнь классифицируется по возрасту ребенка в начале ее проявления и на основе ее ассоциации с другими глазными или системными заболеваниями. Глаукома, которая начинается в первые 3 года жизни, называется *младенческой* (врожденной), в возрасте 3–30 лет — *ювенильной*.

*Первичная глаукома* означает, что причиной заболевания является изолированная аномалия дренажного аппарата глаза (трабекулярной сети). Более 50 % случаев младенческой глаукомы являются первичными. При вторичной глаукоме аналогичный порок трабекулярной сети развивается на фоне других глазных или системных заболеваний. Частота первичной младенческой глаукомы составляет всего 0,03 %.

**Клинические проявления.** Симптомы младенческой глаукомы включают в себя классическую триаду признаков: эпифору (слезотечение), светобоязнь (чувствительность к свету) и блефароспазм (смыкание век). Каждый из этих признаков может быть вызван раздражением роговицы. Только у

30 % пораженных младенцев обнаруживается классический симптомокомплекс. Другими признаками являются отек и увеличение роговицы и глаза, инъекция конъюнктивы и ухудшение зрения.

Склера и роговица в раннем детском возрасте более эластичны, чем в более поздний период. В связи с этим повышение ВГД вызывает увеличение глазного яблока, в том числе и роговицы, и приводит к развитию буфтальма («бычий глаз»). Если роговица продолжает увеличиваться, происходит разрыв ее задней пограничной пластинки (десцеметова оболочка), который может привести к образованию стойких рубцов роговицы. Разрывы десцеметовой оболочки (полоски Гааба) определяются в виде горизонтальных отечных полос или завитков, пересекающих центральный участок роговицы или завивающихся вокруг него. Эти полосы редко наблюдаются у детей старше 3 лет или в роговице диаметром менее 12 мм. При повышении ВГД роговица также становится отечной и мутнеет. Отек роговицы вызывает слезотечение и светобоязнь. При наличии любого из перечисленных выше симптомов у ребенка с подозрением на закупорку носослезного канала следует подумать о глаукоме.

Односторонняя глаукома обычно рано обнаруживается у детей из-за разной величины роговицы в глазах. При двустороннем заболевании родители могут не заметить увеличения роговицы. Многие родители находят большие глаза детей привлекательными и не обращаются за помощью, пока не появятся другие симптомы.

При осмотре глаза обнаруживается экскавация головки зрительного нерва. Зрительный нерв легко растягивается под действием избыточного давления. Легко образуется глубокая центральная экскавация, которая регрессирует при нормализации давления.

У некоторых младенцев и детей с ранней глаукомой отмечаются более серьезные нарушения развития переднего сегмента глаза. Нейрокристаллин, ранее известные как мезодермальный дисгенез, объединяют спектр нарушений, связанных с аномальным развитием переднего сегмента в эмбриональном периоде. Обычно это двустороннее нарушение — аномалии радужки, роговицы и хрусталика, может быть и аниридия, катаракта, сферофакция и смещение хрусталика. Вторичная глаукома развивается на фоне персистирующего гиперпластического первичного стекловидного тела или РН.

Глаукома у детей возникает и вследствие травмы, внутриглазного кровоизлияния, воспаления глаза и внутриглазной опухоли. С глаукомой у младенцев ассоциируются такие системные нарушения, как синдром Стерджа–Вебера, болезнь Реклингхаузена, синдромы Лоу, Марфана, врожденная краснуха, ряд хромосомных синдромов и юношеская ксантогранулема.

**Диагноз и лечение.** Младенческая глаукома диагностируется по распознаваемым признакам и симптомам. Хотя измерение ВГД может быть полезным при мониторинге ответа на лечение, это не основной способ диагностики. После постановки диагноза нужно быстро начинать лечение. В отличие от глаукомы взрослых, где терапией первой линии часто являются медикаменты, лечение глаукомы у детей, главным образом, хирургическое. Операция имеет целью нормализацию угла передней камеры (гонио- и трабекулотомия), оттока водянистой влаги из глаза (трабекулотомия и др.) или уменьшение образования водянистой влаги (циклокриотерапия и фотоциклокоагуляция). Часто для снижения ВГД и поддержания его на нормальном уровне требуется несколько операций; бывает необходимо и длительное медикаментозное лечение. Хотя зрение может ухудшаться в результате глаукоматозного повреждения зрительного нерва или образования рубцов на роговице, наиболее часто снижение зрения связано с амблиопией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bandelli A. M., Hadjistilianou T.* Congenital glaucoma associated with other abnormalities in 150 cases. *Glaucoma* 1987; 9: 10.
- Barsoum-Honsy M., Chevrette L.* Incidence and prognosis of childhood glaucoma: A study of 63 cases. *Ophthalmology* 1986; 93: 1323.
- Cibis G. W., Tripathi R. C., Tripathy B. J.* Glaucoma in Sturge-Weber syndrome. *Ophthalmology* 1984; 91: 1061.
- Ginsberg J., Bove K. E., Fogelson M. H.* Pathological features of the eye in the oculo-cerebrorenal (Lowe) syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1981; 18: 16.
- Kushner B. J., Sondheimer S.* Medical treatment of glaucoma associated with cicatricial retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 313.
- McPherson S. D. Jr., Berry D. P.* Goniotomy vs external trabeculectomy for developmental glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1983; 95: 427.
- Mullaney P. B., Selleck C., Al-Awad A.* et al. Combined trabeculectomy and trabeculectomy as an initial procedure in

uncomplicated congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 457.

*Netland P., Walton D.* Glaucoma drainage implants in pediatric patients. *Ophthalmic Surg Lasers* 1993; 24: 723.

*Neely D. E., Plager D. A.* Endocyclophotocoagulation for management of difficult pediatric glaucomas. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001; 5: 221.

*Quigley H. A.* Childhood glaucoma: Results with trabeculectomy and study of reversible cupping. *Ophthalmology* 1982; 89: 219.

*Rubin S. E., Marcus C. H.* Glaucoma in childhood. *Ophthalmol Clin North Am* 1996; 2: 215.

*Seidman D. J., Nelson L. B., Calhoun J. H.* et al. Signs and symptoms in the presentation of primary infantile glaucoma. *Pediatrics* 1986; 77: 399.

*Stern J. H., Catalano R. A.* Current status of diagnostic and therapeutic measures in infantile glaucoma. *Semin Ophthalmol* 1990; 5: 166.

## Глава 704

### Аномалии орбиты

**Гипертелоризм и гипотелоризм.** *Гипертелоризмом* называется широкая расставленность глаз или увеличенное расстояние между орбитами, которое может быть морфогенетическим нарушением, первичным пороком развития или вторичным нарушением, связанным с аномалией развития, например с менинго-, энцефалоцеле или с персистенцией расщелины лица. Часто данное нарушение ассоциируется со страбизмом, практически всегда с экзотропией и иногда с атрофией зрительного нерва.

*Гипотелоризм* — это узкое расстояние между орбитами, которое может быть изолированным морфогенетическим вариантом или сочетаться с другими аномалиями, например с эпикантусом либо голопрозэнцефалией, или быть вторичным нарушением при дистрофии черепа (скафоцефалия, или ладьевидный череп).

**Экзофтальм и эндофтальм.** Выпячивание глазного яблока называется *экзофтальмом*, или *проптозом*. Причиной может быть мелкая орбита, например, при многих дефектах лицевого черепа, или увеличение массы внутриорбитальной ткани при опухолевых, сосудистых и воспалительных заболеваниях. Осложнениями для глаза могут быть экспозиционная кератопатия (в результате обнажения глазного яблока), нарушения подвижности

глазного яблока и атрофия зрительного нерва с утратой зрения.

Смещение яблока кзади или его погружение в орбиту называется *энофтальмом*. Он может быть вызван нарушением целостности орбиты или атрофией орбитальной ткани.

**Орбитальная флегмона.** Воспаление тканей орбиты, сопровождаемое проптозом, ограничением подвижности яблока, отеком конъюнктивы (хемоз), воспалением и опуханием век. Возникает дискомфорт, обычно на фоне общих симптомов интоксикации, лихорадки и лейкоцитоза. См. также т. 3, гл. 246.

Орбитальная флегмона может быть следствием прямой инфекции, вызванной ранением, метастатическим оседанием микроорганизмов при бактериемии либо чаще результатом прямого заноса или распространения инфекции по венам из мест заражения, например из век, конъюнктивы, яблока, слезной железы, носослезного мешка или в большинстве случаев из придаточных пазух носа. Иногда клинические признаки вызываются первичной или метастатической опухолью глазницы. Самой частой причиной орбитальной флегмоны у детей является параназальный синусит. Чаще всего возбудителями являются нетипируемый *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, *Streptococcus pneumoniae* и анаэробные бактерии.

**Клинические проявления** на фоне параназального синусита варьируют в зависимости от локализации и степени вовлеченности орбиты. На 1-й стадии происходит опухание век — отек, вызванный нарушением венозного оттока или реактивным воспалением подлежащего периоста. На этой стадии воспаление все еще ограничивается синусом. На 2-й стадии развивается субпериостальный абсцесс, происходит скопление гноя между периостом и стенкой глазницы с локальной болезненностью, смещением яблока и ограничением подвижности глаза. 3-я стадия — это стадия истинной орбитальной флегмоны с проптозом и снижением подвижности глаза. На 4-й стадии развивается абсцесс орбиты в результате локализации инфекции в орбите или распространения субпериостального абсцесса через периост.

Вероятность осложнений высокая. Вовлечение зрительного нерва может привести к потере зрения. Распространение инфекции из глазницы в полость черепа может повлечь за собой тромбоз

кавернозного синуса, менингит или образование эпидурального, субдурального абсцесса либо абсцесса мозга.

Очень важно быстро распознать орбитальную флегмону и начать интенсивное лечение (см. т. 3, гл. 246). Обычно показаны госпитализация и системное лечение антибиотиками. Иногда необходимо хирургическое лечение для дренирования инфицированных синусов или субпериостальных и орбитальных абсцессов.

**Периорбитальная флегмона.** Это воспаление век и периорбитальных тканей без признаков истинного поражения орбиты (проптоз или ограниченная подвижность глаза). Часто встречается у маленьких детей, может быть вызвано травмой, инфицированной раной или абсцессом века или окологлазничной области (гнояничковые заболевания, ячмень, конъюнктивит, дакриоцистит или укусы насекомых). Оно может быть связано с инфекцией дыхательных путей или бактериемией стрептококками, пневмококками или *H. influenzae* типа b. То, что может быть изначально принято за периорбитальную или пресептальную флегмону, на самом деле может быть первым признаком синусита, который иногда может прогрессировать в истинную орбитальную флегмону. Необходимо быстро начать лечение антибиотиками и тщательно наблюдать пациента (признаки сепсиса и местного прогрессирования) (см. т. 4, гл. 466).

**Воспаление орбиты.** Воспаление глазницы может быть первичным или вторичным на фоне системного заболевания. Идиопатическое воспаление орбиты (ложная опухоль орбиты) — проявление широкого спектра клинических заболеваний. Оно сопровождается болью, опуханием век, проптозом и лихорадкой. Воспаление может поражать единичную экстраокулярную мышцу (миозит) или всю глазницу. Воспаление орбиты можно легко принять за орбитальную флегмону; отличительный признак — отсутствие ассоциированного заболевания синусов, проявление заболевания на КТ и отсутствие улучшения после системного приема антибиотиков. Лечение заключается в системном приеме кортикостероидов в высоких дозах. В случаях устойчивого или рекуррентного заболевания используется лучевая или иммунотерапия.

**Офтальмопатия при заболевании щитовидной железы** считается вторичной по отношению к нарушению иммунного механизма, вызывающего воспаление и осаждение мукополисахаридов и колл-

лагена в экстраокулярных мышцах и орбитальной клетчатке. Вовлечение в процесс экстраокулярных мышц может привести к рестриктивному страбизму. Ретракция века и экзофтальм способствуют обнажению роговицы с ее инфицированием или перфорацией. При распространении процесса на заднюю часть орбиты возможно сдавление зрительного нерва. Для лечения используется системный прием кортикостероидов, облучение орбиты, операции на веках, хирургическое лечение страбизма или декомпрессия орбиты для устранения симптомов и защиты зрительных функций. Степень вовлечения орбиты часто не зависит от статуса системного заболевания. См. также т. 2, гл. 158.

Другими системными нарушениями, которые могут вызывать воспаление орбиты, являются лимфома, саркоидоз, амилоидоз, узелковый полиартериит, СКВ, дерматомиозит, гранулематоз Вегенера и ювенильная ксантогранулема.

**Опухоли орбиты.** В детском возрасте возможны различные опухоли в глазнице или около нее. Из доброкачественных опухолей наиболее распространены сосудистые опухоли (главным образом, гемангиома) и дермоиды, из злокачественных — рабдомиосаркома, лимфосаркома и метастатическая нейробластома. Встречается прорастание глиомы зрительного нерва и ретинобластомы в орбиту.

Проявления опухолей глазницы зависят от их локализации и характера роста, основные из них — проптоз, невозможность репозиции и уменьшение подвижности глаза. Возможно пальпируемое образование. Другими значимыми признаками являются протоз, застой головки и атрофия зрительного нерва и потеря зрения. Повреждение сосудов сопровождается видимой пульсацией яблока.

Орбитальную опухоль определяют методами ультразвукового зондирования, МРТ и КТ. У детей с массивным повреждением возможно наличие ложной опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА

- Barone S. R., Aiuto L. T. Periorbital and orbital cellulitis in the Haemophilus influenzae vaccine era. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1997; 34: 293.
- Haik B. G., Jakobiec F. A., Ellsworth R. M. et al. Capillary hemangioma of the lids and orbit: An analysis of the clinical features and therapeutic results in 101 cases. Ophthalmology 1979; 86: 760.

Hawkins D. B., Clark R. W. Orbital involvement in acute sinusitis: Lessons from 24 childhood patients. Clin Pediatr 1977; 16: 464.

Mottow L. S., Jakobiec F. A. Idiopathic inflammatory orbital pseudotumor in childhood. Arch Ophthalmol 1978; 96: 1410.

Shields J. A., Bakewell B., Augsberger J. J. et al. Space-occupying orbital masses in children: A review of 250 consecutive biopsies. Ophthalmology 1988; 93: 379.

Utresky S. H., Kennerdell J. S., Gupta J. P. Graves' ophthalmopathy in childhood and adolescence. Arch Ophthalmol 1980; 98: 1963.

Weiss A., Friendly D., Eglin K. et al. Bacterial periorbital cellulitis in childhood. Ophthalmology 1983; 90: 195.

## Глава 705

### Повреждения глаза

Примерно в  $1/3$  случаев причиной слепоты у детей является травма. На детей и подростков приходится диспропорционально большое число случаев глазного травматизма. Наиболее уязвимы мальчики в возрасте 11–15 лет; у них травматизм в 4 раза выше, чем у девочек. Большая часть травм связана с занятиями спортом, метанием игрушечных стрел, других предметов, бросанием палок, камней, запуском фейерверков и обращением с пневматическими ружьями. Последнее обстоятельство приводит к особенно частому повреждению глаз и глазниц. Большой части травм можно избежать (см. т. 2, гл. 115).

**Экхимозы и набухание век.** Это обычное следствие тупого повреждения. Кровоизлияние в веки и около глазницы («подбитый глаз» или «фонарь») спонтанно рассасывается, но при этом нужно тщательно осмотреть глаз на более глубокое серьезное повреждение, такие как перелом глазницы, внутриглазное кровоизлияние или разрыв яблока.

**Разрыв век.** Он требует особо внимательного отношения к лечению. При горизонтальном разрыве верхнего века возможно повреждение его леватора, хрящевой пластинки или орбитальной перегородки. Результатом неправильного сращения могут быть протоз, искажение века или грыжа орбитальной клетчатки. Разрыв верхнего века требует тщательного хирургического совмещения, чтобы не образовалось выемки, выворота или заворота края века с неправильным положением ресниц, ко-

торое может привести к эпифоре (слезотечению), дефектам смачивания роговицы и хроническому раздражению. Разрыв около медиального угла глазной щели может повредить слезную точку, канальцы или носослезный проток; в этих случаях требуется микрохирургическое лечение опытным хирургом-офтальмологом. Во всех случаях разрыва век обязателен осмотр яблока на наличие или отсутствие прободного ранения.

**Поверхностное стирание роговицы.** При царапании, стирании или обнажении роговицы открываются базальный эпителиальный слой и поверхностные нервы роговицы. Это сопровождается болью, слезотечением, светобоязнью и понижением зрения. Для обнаружения стирания роговицы в глаз закапывается краситель флюоресцеин и производится осмотр роговицы в фильтрующем голубом свете с помощью щелевой лампы, для осмотра маленьких пациентов можно пользоваться ручной лампой Вуда.

**Лечение** направлено на заживление и облегчение боли, осуществляется частыми местными аппликациями мазей с антибиотиками до полного заживления эпителия. Наложение полудавящих повязок не ускоряет заживления и не уменьшает боли. Более того, неправильно наложенная повязка сама по себе может оказать абразивное действие на роговицу. Местный циклоплегик (1 % циклопентолата гидрохлорид) может облегчить боль от спазма цилиарной мышцы при обширной абразии. В домашних условиях не рекомендуется применять местные анестетики, потому что они затормаживают естественный мигательный рефлекс.

**Инородное тело на поверхности или внутри роговицы или конъюнктивы.** Оно обычно вызывает резкий дискомфорт, слезотечение и воспаление. В большинстве случаев инородное тело обнаруживается при хорошем освещении и увеличении; можно воспользоваться прямым офтальмоскопом с увеличительной линзой (+10 или +12). Во многих случаях необходим осмотр с помощью щелевой лампы, особенно если инородная частица металлическая или глубоко проникшая. Некоторые инородные тела конъюнктивы имеют тенденцию застревать под верхним веком, вызывая ощущение инородного тела роговицы при движении века; в результате могут образовываться вертикальные линейные царапины на роговице. При наличии таких царапин следует предположить инородное тело и вывернуть веко (см. гл. 690). Если инородное тело

подозревается, но не обнаружено, требуется дальнейшее обследование. Если анамнез предполагает попадание высокоскоростной частицы, может потребоваться рентгенография глаза для вероятного обнаружения инородного тела внутри глаза.

Извлечение инородного тела можно облегчить инстилляцией одной капли местного анестетика. Многие инородные тела можно удалить промыванием глаза или аппликатором с влажным кусочком ваты на конце. Внедрившиеся инородные тела должен удалять офтальмолог. После удаления роговичного инородного тела могут остаться дефекты эпителия, которые следует лечить так же, как абразию. Металлические инородные тела могут вызвать образование «ржавчины» в тканях роговицы; через 1–2 дня после удаления тела глаз должен осмотреть офтальмолог, потому что при образовании кольца «ржавчины» требуется дальнейшее лечение (выскабливание).

**Порыв и прободное ранение роговицы или склеры.** Они требуют срочного обращения к офтальмологу и быстрого хирургического лечения, чтобы сохранить глаз и зрение. Важными признаками сквозного ранения глаза являются спадение передней камеры, искажение и смещение зрачка и выступающая в рану темная ткань (увеа). Неотложное лечение заключается в защите поврежденного глаза от дальнейшей травмы наложением на глаз стерильной повязки и жесткого экрана. Если под рукой не оказывается таких медицинских средств, нужно изготовить защитный экран из пластика или пенопластовой чашки либо из куска картона, придав ему форму коробочки или конуса. Количество манипуляций следует свести к минимуму и не инстиллировать никаких лекарственных препаратов, кроме рекомендуемых офтальмологом.

**Гифема.** Это наличие крови в передней камере глаза. Может быть следствием тупого или прободного ранения. Гифема обнаруживается в виде уровня яркой или темно-красной жидкости между роговицей и радужкой либо в виде диффузного потемнения водянистой влаги. Дети с гифемой ощущают боль и могут быть сонливы. Им предписывается постельный режим с головой, поднятой на 30–45°, что облегчает оседание и рассасывание крови. Некоторых детей приходится отправлять в больницу и назначать успокаивающие средства, чтобы обеспечить соблюдение этих условий. В некоторых случаях для предупреждения повторного кровотечения местно назначают мидриатики, местно или внутрь

кортикостероиды и внутрь аминокaproновую кислоту. Повторное кровотечение обычно начинается через 3–5 дней после первичного кровотечения, повышая риск осложнений. Наличие крови в передней камере может вызвать повышение ВГД и окрашивание роговицы кровью, что может повлиять на зрение. В таких случаях проводится хирургическое удаление сгустка и промывание передней камеры. У пациентов с серповидноклеточной анемией или у носителей более высокий риск острой потери зрения и повторного кровотечения, поэтому им требуется более активное лечение. После травматической гифемы в анамнезе часто развивается глаукома в более поздний период жизни.

**Химические повреждения.** Химический ожог роговицы и другой ткани является одним из самых urgentных состояний, требующих срочной медицинской помощи. Ожог щелочью обычно более тяжелый, чем ожог кислотой, потому что щелочи вступают в реакцию с жирами, образуя мыла, которые разрушают клеточные мембраны, способствуя дальнейшему проникновению щелочи в глаз. Кислота вызывает обычно менее тяжелое, более локализованное повреждение ткани. Роговичный эпителий обеспечивает некоторую защиту от слабых кислот, и кислоты с рН не ниже 2,5 не бывают причиной серьезных повреждений. Более сильные кислоты вызывают преципитацию тканевого белка, что создает физический барьер, препятствующий их дальнейшему проникновению.

Легкий кислотный или щелочной ожог характеризуется инъекцией и набуханием конъюнктивы и легкой эрозией роговичного эпителия. Строма роговицы может быть слегка отечной, в передней камере возможна воспалительная клеточная реакция от слабой до умеренной. При действии сильной кислоты роговица и конъюнктивa быстро белеют и становятся непрозрачными. Роговичный эпителий может отслоиться, оставляя после себя относительно прозрачную строму; такой вид вначале маскирует серьезность ожога. При тяжелом щелочном ожоге происходит помутнение роговицы.

**Неотложное лечение** химического ожога следует начинать немедленно, обильно промывая глаз водой или физиологическим раствором. Во время промывания глаз очищают, удаляют инородные частицы. Если природа химического ожога неизвестна, следует определить рН с помощью индикаторной бумаги и агент, основной или кислотный. Промывать следует не менее 30 мин или до исполь-

зования 2 л промывающего раствора для каждого глаза при легком ожоге и в течение 2–4 ч или до использования 10 л жидкости при тяжелом ожоге. В конце промывания рН должен быть нормальным (7,3–7,7). Примерно через 30 мин после промывания следует определить рН еще раз, чтобы убедиться, что он не изменился.

**Перелом.** *Прямой перелом нижней стенки глазницы* ассоциируется с переломом ее края, *непрямой ее перелом* — это изолированный перелом нижней стенки, он часто называется взрывным. Перелом нижней стенки обычно является следствием удара в орбиту (особенно в ее нижнюю боковую поверхность) предметом, превосходящим ее по размеру, например мячом, кулаком, или удара о приборный щиток автомобиля.

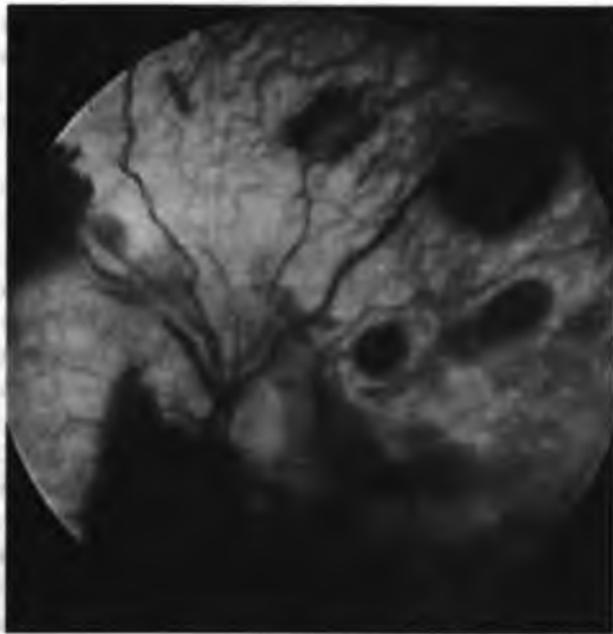
Наиболее очевидным клиническим признаком перелома нижней стенки орбиты является ограничение взгляда вверх, дополнительными — экхимоз нижнего века, носовое кровотечение, эмфизема орбиты и гипестезия односторонней щеки и верхней губы вследствие разрыва подглазничного нерва, проходящего через нижнюю стенку глазницы.

Перелом глазницы лучше всего визуализируется с помощью обзорной рентгенографии и КТ. Нижняя стенка и верхнечелюстная пазуха лучше видны в проекции Уотерса.

**Лечение** детей с острым переломом орбиты заключается в профилактике антибиотиками, назначении противоотечных средств для носа и обертывания со льдом. При ущемлении наружных глазных мышц (что проявляется в ограничении подвижности глаза и диплопии) и при образовании грыжи орбитальной клетчатки или самого глаза (в виде энтофтальма) может потребоваться хирургическая коррекция.

**Проникающее ранение орбиты.** В этих случаях требуется внимательное обследование пострадавшего на возможное повреждение глаза, зрительного нерва или мозга. При осмотре необходимо выяснить, не осталось ли в глазу инородного тела. При проникающем ранении орбиты часты кровоизлияния в орбиту и ее инфицирование; в таких случаях требуется неотложная помощь.

**Жестокое обращение с детьми.** Это основная причина повреждения глаза или области глазницы. Проявления многочисленны и играют важную роль в установлении этого синдрома. Возможность несчастной травмы следует предположить у любого ребенка с экхимозом или разрывом века, с кровоизлиянием в глазницу или окологлазничную область,



**Рис. 705.1.** Кровоизлияние в сетчатку у ребенка с субдуральной гематомой в результате жестокого обращения

с катарактой или смещением хрусталика, отслойкой сетчатки (рис. 705.1). См. также т. 1, гл. 22.

**Повреждения фейерверком.** Повреждения, связанные с запуском фейерверка, являются самыми тяжелыми из всех повреждений глаз у детей. Примерно 20 % обращений в пункт неотложной помощи в связи с фейерверком — это повреждения глаз. В США большая часть таких случаев приходится на День Независимости.

**Повреждения глаз на занятиях спортом и их профилактика.** Несмотря на то что спортивная травма имеет место во всех возрастных группах, гораздо больше детей и подростков, чем взрослых, занимаются видами спорта, связанными с высоким риском. Непропорционально высокая доля спортивной травмы детей обусловлена тем, что этими видами спорта занимаются больше дети, чем взрослые, а также недостаточной спортивной подготовкой детей и вероятностью того, что они пользуются несоответствующими средствами для защиты глаз. См. т. 1, гл. 87 и 91.

С самым высоким риском для глаз связаны виды спорта, где невозможны средства для защиты глаз, как, например, бокс, борьба и боевые искусства. Большой риск также представляют виды спорта, связанные с быстро движущимися предметами, такими как мяч или шайба, палка, ракетка

или стрела (бейсбол, хоккей, лакросс, ракеточные виды спорта, стрельба из лука), а также виды спорта, допускающие агрессивный контакт (футбол, баскетбол). Самое частое повреждение глаз имеет место в баскетболе и бейсболе.

В большинстве видов спорта используются защитные очки. Для баскетбола, ракеточных видов спорта и других видов спортивного отдыха, не требующих ношения шлема или защитной маски, используются формованные спортивные очки из поликарбоната, прикрепляемые к голове с помощью эластичной ленты. Для хоккея, футбола, лакросса и бейсбола существуют специальные шлемы с поликарбонатным лицевым экраном. Дети должны носить очки и под шлемом. В бейсболе шлем с очками обязателен в позициях отбивания или ловли мяча; в других позициях достаточно одних очков.

## ЛИТЕРАТУРА

- American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness, American Academy of Ophthalmology Committee on Eye Safety and Sports Ophthalmology. Protective eyewear for young athletes. *Pediatrics* 1996; 98: 311.
- Catalano R. A. Eye injuries and prevention. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 827.
- Deutsch T. A., Weinreb R. N., Goldberg M. F. Indications for surgical management of hyphema in patients with sickle cell trait. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 566.
- Hofman R. F., Paul T. O., Pentelei-Molner J. The management of corneal birth trauma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1981; 18: 45.
- Kaiser P. K. A comparison of pressure patching versus no patching for corneal abrasions due to trauma or foreign body removal. Corneal Abrasion Patching Study Group. *Ophthalmology* 1995; 102: 1936.
- Laurich J. B., Goldberg D. S., Nelson L. B. et al. Visual outcome of severe eye injuries during the amblyopiogenic years. *Binocular Vision* 1994; 9: 39.
- Levin A. V. Ocular manifestations of child abuse. *Ophthalmol Clin North Am* 1990; 3: 249.
- Nelson L. B., Wilson T. W., Jeffers J. B. Eye injuries in childhood: Demography, etiology and prevention. *Pediatrics* 1989; 84: 438.
- Pfister R. R. Chemical injuries of the eye. *Ophthalmology* 1983; 90: 1246.
- Serious eye injuries associated with fireworks — United States, 1990–1994. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 449.
- Smith G. A., Knapp J. F., Barnett T. M. et al. The rocket's red glare, the bombs bursting in air: Fireworks-related injuries to children. *Pediatrics* 1996; 98: 1.

## Глава 706

### Клинические проявления

Джозеф Хаддад-мл.  
(Joseph Haddad Jr.)

Для заболеваний ушей и височной кости характерно восемь основных признаков и симптомов, которые рассмотрены ниже.

**Оталгия.** Обычно обусловлена воспалением наружного или среднего уха, но может быть результатом поражения зубов, височно-нижнечелюстного сустава или глотки. У младенцев единственным признаком боли в ухе может быть дергание или трение уха при общей раздражительности либо плохом сне, особенно на фоне повышенной температуры тела. Только дергание уха не свидетельствует о наличии ушной патологии.

**Оторея гнойная.** Это признак наружного отита, среднего отита (СрО) с перфорацией барабанной перепонки (БП) и/или дренирования через проходимую тимпаностомическую трубку. Кровянистое отделяемое может быть обусловлено острым или хроническим воспалением (часто с грануляцией), травмой, новообразованием, инородным телом или дискразией (патологическое изменение) крови. Прозрачное отделяемое означает, что имеет место перфорация БП с серозным истечением из среднего уха или в редких случаях СМЖ вытекает через

дефекты (врожденные или травматические) в наружный слуховой проход или из среднего уха.

**Тугоухость.** Возникает в результате заболевания наружного или среднего уха (кондуктивная тугоухость), из-за патологии внутреннего уха, ретрокохлеарных структур или слуховых путей ЦНС (нейросенсорная тугоухость). Наиболее частой причиной тугоухости у детей является СрО.

**Отечность.** Отечность вокруг уха чаще всего является результатом воспаления (наружный отит, перихондрит, мастоидит), травмы (гематома), доброкачественных кистозных разрастаний или новообразования.

**Вертиго.** Дети редко жалуются на головокружение: ребенок или его родители могут не сообщать сами о нарушении равновесия, пока их не спросят целенаправленно. *Вертиго* (особый тип головокружения) распознается по наличию галлюцинаций, иллюзий или ощущения движения. *Головокружение* проявляется как изменение ориентации в пространстве, оно менее специфично, чем вертиго. Чаще всего причиной головокружения у детей является заболевания слуховой трубы среднего уха. Вертиго также может быть вызвано лабиринтитом, перилимфатическим свищем между внутренним и средним ухом, обусловленным травмой или врожденным дефектом внутреннего уха, холестеатомой в сосцевидном отростке или среднем ухе, вестибулярным нейронитом, легким пароксизмальным вертиго, болезнью Меньера или заболеваниями ЦНС. Дети постарше способны описать ощущение

кручения комнаты или вращения; у детей младшего возраста нарушение равновесия выражается только в виде падения, спотыкания или неуклюжести.

**Нистагм.** Однонаправленный горизонтальный или клонический нистагм обычно ассоциируется с вертиго и является вестибулярным по происхождению.

**Шум в ушах.** Хотя и нечасто дети сами говорят о шуме в ушах, это явление довольно распространенное, особенно при заболевании слуховой трубы или при нейросенсорной тугоухости (НСТУ). Дети могут описать шум в ушах, если их попросить, включая латерализацию и качество звука.

**Паралич лица.** Лицевой нерв может спонтанно поражаться по своему ходу через среднее ухо у 50 % больных; инфекция при местном воспалении (чаще при остром среднем отите) может привести к временному параличу лицевого нерва. Это также может произойти из-за холестеатомы, паралича Белла, синдрома Рамзая Ханта (*herpes zoster уха*), болезни Лайма, разрыва, новообразования или инфекции, попавшей в височную кость. Врожденный паралич лица может быть следствием родовой травмы или аномалией развития VII черепного нерва или быть связанным с другими пороками нерва и краниофасциальными аномалиями.

**Физикальное обследование.** Полное обследование при особом внимании к голове и шеи может определить состояние, провоцирующее заболевание уха у детей или связанное с ним. Внешний вид лица и речевые особенности могут навести на мысль о наличии нарушений в области ушей или слуха. Многие краниофасциальные аномалии, такие как расщелина нёба, челюстно-лицевой дизостоз (синдром Тричера Коллинза) и трисомия 21 (синдром Дауна) связаны с нарушением в области ушей и слуховой трубы. Ротовое дыхание, чрезмерно носовой оттенок звука могут указывать на внутриносую и носоглоточную обструкцию; гиперносовой характер звука — признак нёбно-глоточной недостаточности. Обследование ротоглоточной полости может обнаружить открытую расщелину нёба или расщелину подслизистой оболочки (обычно ассоциируемой с расщеплением нёбного язычка), которые провоцируют средний отит с истечением. Носоглоточная припухлость с обструкцией носа и слуховой трубы может быть связана с СрО.

Положение ребенка при обследовании уха, носа и горла зависит от его возраста, способности к со-

трудничеству, окружающей обстановки в клинике и предпочтения врача, проводящего обследование. Ребенка можно обследовать на столе для обследования или на коленях родителя. Обычно необходимо присутствие родителя или помощника для сведения к минимуму движений и повышения эффективности обследования (рис. 706.1). Стол для обследования больше подходит для младенцев постарше и неконтактных или при таких процедурах, как микроскопическое обследование и прокол БП. Обследование на коленях подходит и предпочтительно для большинства младенцев и детей младшего возраста; один из родителей может помочь удерживать ребенка одной рукой поверх предварительно сложенных на животе кистей рук ребенка, а другой рукой удерживая голову ребенка на своей груди. При необходимости ноги ребенка можно держать между колен. Во избежание травмы головы в результате телодвижений врач должен держать отоскоп рукой, крепко расположив его на голове или лице ребенка, так, чтобы отоскоп перемещался вместе с головой ребенка. Поднятием и оттягиванием наружного уха обеспечивается выпрямление наружного слухового прохода, что позволит улучшить доступ к БП.

При *обследовании уха* осмотр ушной раковины и наружного слухового прохода на наличие инфекции может помочь диагностировать осложнение СрО. Например, наружный отит может быть продолжением острого СрО с истечением, воспаление задней области ушной раковины может показать на периостит или поднадкостничный абсцесс, рас-



**Рис. 706.1.** Методы фиксации младенца для обследования и тимпанопункции или миринготомии (Bluestone C. D., Klein J. O. *Otitis Media in Infants and Children*, 2nd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. — P. 91)

пространяющийся от сосцевидных ячеек. Наличие ямок впереди ушной раковины или папиллом тоже следует отметить, так как у детей с этими изменениями повышенная частота НСТУ.

Наличие серы в наружном слуховом проходе может помешать обследованию. Удаляют ушную серу обычно с помощью хирургической головки отоскопа, которая обеспечивает проход проволочной петли или кюретки с тупым краем при прямой визуализации. Другие методы включают промывание наружного слухового прохода теплой водой (при неповрежденной БП) или инсталляцию раствора такого разведения, как перекись водорода, в наружный слуховой проход в течение нескольких минут для размягчения серы с последующим удалением отсосом или промыванием. Некоторые коммерческие препараты (церуменекс) могут вызвать дерматит наружного слухового прохода при постоянном применении, поэтому их используют только под наблюдением врача.

Воспаление наружного слухового прохода при наличии боли часто указывает на наружный отит. Аномалии наружного слухового прохода включают стеноз (распространен у детей с трисомией 21), костный экзостоз с отореей и наличием инородных тел. Холестеатома среднего уха может сопровождаться преходящим дурно пахнущим отделяемым, иногда с белыми остатками органических веществ; холестеатома наружного слухового прохода — белым жемчужно-подобным разрастанием в верхней стенке прохода. Наличие белых или серых органических веществ в проходе наводит на мысль о грибковом наружном отите. Слуховой проход у новорожденных заполнен первородной смазкой, пластичной и светло-желтой, исчезающей вскоре после рождения.

БП и ее мобильность лучше оценивать с помощью пневматического отоскопа. Нормальная БП находится в нейтральном положении; ее выпячивание может быть вызвано повышенным давлением воздуха в среднем ухе при наличии или отсутствии гноя или с его истечением; визуализация молоточка и кольца может быть нечеткой из-за выпячивания БП. Обычно втяжение БП означает отрицательное давление в среднем ухе, но оно может быть следствием предшествующего заболевания среднего уха с фиксацией слуховых косточек, их связок или БП. При втяжении молоточек оказывается более выступающим и за ним лучше видна наковальня.

Нормальная БП имеет вид серебристо-серой вошеной бумаги; белая или желтая БП указывает на истечение из среднего уха. Покраснение только БП может не свидетельствовать о патологии, так как кровеносные сосуды перепонки зачастую наполняются кровью в результате плача, чиханья или выдоха через нос. Нормальная БП прозрачная, позволяя наблюдателю видеть ориентиры среднего уха — наковальню, мыс, нишу с окном улитки и часто барабанную струну промежуточного нерва. При истечении из среднего уха можно наблюдать воздушно-жидкостное состояние или пузырьки. Невозможность визуализировать структуры среднего уха указывает на помутнение барабанной перепонки, обычно из-за ее утолщения, истечения из среднего уха или того и другого. Обследование в отраженном свете обычно бесполезно, так как среднее ухо с истечением отражает свет, как нормальное.

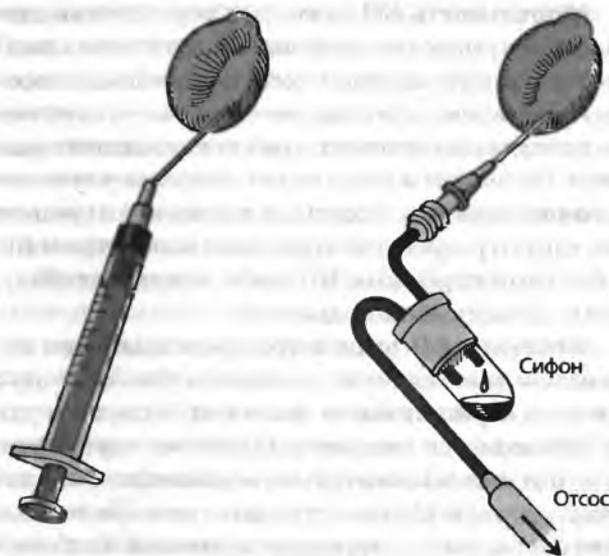
**Мобильность БП** важна при определении давления в среднем ухе, наличия или отсутствия жидкости. Лучшую пневматическую отоскопию, хорошую изоляцию и прохождение воздуха по слуховому проходу обеспечивает зеркало подходящего размера. Резиновое кольцо на его верхушке улучшает изоляцию прохода. Нормальное давление в среднем ухе характеризуется нейтральным положением БП и быстрым переходом БП как к положительному, так и отрицательному давлению.

Втяжение БП чаще всего происходит при отрицательном давлении в среднем ухе, даже при среднем отрицательном давлении; в среднем ухе не наблюдается видимого движения внутрь при приложении положительного давления к слуховому проходу. Однако отрицательное давление в проходе за счет отпускания резиновой колбочки пневматического отоскопа может заставить БП внезапно занять нейтральное положение. Втянутая БП возможна как при наличии, так и отсутствии жидкости в среднем ухе, и если жидкость в среднем ухе смешивается с воздухом, БП может стать мобильной в какой-то степени. Движение барабанной перепонки наружу менее вероятно при наличии сильного отрицательного давления в среднем ухе или при истечении из него.

БП при выпячивании движется в сторону приложения положительного напряжения, но не отрицательного, если давление в среднем ухе положительное и при наличии воздуха. Выпяченная БП и положительное давление в среднем ухе без ис-

течения могут наблюдаться у грудных младенцев, плачущих во время отоскопического обследования, у младенцев постарше и детей с заложенным носом и на ранней стадии острого СРО. Если система воздухоносных сосцевидных ячеек в ухе заполнена отделяемым, в ней мало воздуха или его нет, то мобильность БП сильно снижается или она отсутствует в ответ на приложение положительного и отрицательного давления.

**Аспирация среднего уха** — это точный метод проверки наличия и типа истечения из среднего уха. Диагностический прокол БП осуществляют, вводя в нижнюю часть БП спинальную иглу № 18, вставленную в шприц или сифон (рис. 706.2). Наружный слуховой проход обрабатывают спиртом перед проколом перепонки и аспирацией отделяемого из среднего уха для бактериологического исследования.



**Рис. 706.2.** Пункция барабанной перепонки иглой шприца для туберкулина (слева) или с использованием сифона Alden-Senturia (Storz Instrument Co, St. Louis) (Bluestone C. D., Klein J. O. Otitis media in infants and children, 2<sup>nd</sup> ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. — P. 127)

Другие виды исследования уха и слуха включают аудиометрию, импедансную аудиометрию (тимпанометрию), акустическую рефлектометрию и специальные исследования функции слуховой трубки. Визуализирующие исследования с использованием видеомониторов, включая КТ и МРТ, часто дают больше информации относитель-

но анатомических аномалий и степени воспаления или новообразований. При обследовании ребенка с подозрением на вестибулярное расстройство необходимо иметь в виду специализированную оценку функции лабиринта (см. гл. 711).

## Глава 707

### Тугоухость

Джозеф Хаддад-мл.  
(Joseph Haddad Jr.)

**Заболеваемость и распространенность.** Хотя оценки варьируют из-за разницы в критериях определения тугоухости, возрастная обследованная группа и используемые методы обследования от 1–2 новорожденных на 1000 рожденных живыми имеют среднюю (30–50 дБ), серьезную (50–70 дБ) или полную (70 дБ и более) двустороннюю НСТУ, включая 0–1:1000 случаев с двусторонней НСТУ, превышающей 75 дБ. Дополнительные 1–2:1000 случаев могут иметь более легкие или односторонние нарушения слуха, к 19 годам заболеваемость возрастает вдвое. Односторонняя НСТУ 45 дБ или выше наблюдается у 3:1000 школьников США; тугоухость 26 дБ или выше — у 13:1000. Тугоухость возможна в детстве в любое время. Если учитывать менее выраженную тугоухость или временную кондуктивную тугоухость (КТУ), которая обычно сопровождается заболеванием среднего уха у детей младшего возраста, то число детей с этим недугом значительно возрастет.

**Типы тугоухости.** Тугоухость может быть периферической или центральной по происхождению. Обычно причиной периферической тугоухости является нарушение передачи звука через наружное или среднее ухо либо аномальное преобразование энергии звука в нервную деятельность во внутреннем ухе и VIII черепном нерве. Периферическая тугоухость может быть кондуктивной (звукопроводящей), нейросенсорной или смешанной. КТУ наиболее распространена у детей и возникает при физическом препятствии на пути передачи звука в наружном и/или среднем ухе. Обычно причинами КТУ в наружном слуховом проходе являются его атрезия или стеноз, серная пробка или инородные тела; в среднем ухе — перфорация БП, разрыв или

фиксация цепи слуховых косточек, СрО с истечением, а также отосклероз и холестеатома. Повреждение или аномальное развитие структур внутреннего уха может стать причиной НСТУ; сюда входят разрушение волосковых сенсорных клеток от шума, болезни или в результате действия ототоксических лекарственных средств, кохлеарный порок развития, перилимфатический свищ в круглом или овальном окне БП, повреждения слухового VIII нерва. Комбинация КТУ и НСТУ рассматривается как *смешанная тугоухость*.

Нарушение слуха, возникающее в проводящих путях ЦНС, имеющих отношение к слуху, от VIII черепного нерва к коре головного мозга обычно считается центральным (или ретрокохлеарным). Опухоли или демиелинизация VIII черепного нерва и мостомозжечкового угла могут вызвать нарушения слуха, но падают наружное, среднее и внутреннее ухо. У детей они редки. К другим формам центрального нарушения слуха, известных как *нарушения центрального слухового процесса*, относятся те, которые создают трудности даже для детей с нормальным слухом: выборочно прослушивать при наличии шума, комбинировать информацию от обоих ушей надлежащим образом, обрабатывать речь, если она невнятная, и интегрировать слуховую информацию, которая подается быстрее замедленного темпа. Эти нарушения могут проявляться в виде понижения внимания и академических или поведенческих проблем в школе. Для детей постарше есть пути избавления от этих нарушений; часто важна идентификация и документация центрального нарушения слуха, так как они информируют родителей и учителей об истинной причине плохого внимания и поведения и есть возможность его корректировки.

**Этиология.** Этиология тугоухости зависит от того, кондуктивная она или нейросенсорная. Большинство случаев КТУ приобретенные, наиболее часто из-за наличия жидкого содержимого в среднем ухе. Среди врожденных причин — аномалии наружного уха, наружного слухового прохода, БП и слуховых косточек. Холестеатому или другие разрастания в среднем ухе редко можно считать причиной КТУ. Перфорацию БП (травма, СрО), разрыв цепи слуховых косточек (инфекция, холестеатома, травма), тимпаносклероз, приобретенную холестеатому или разрастания в слуховом проходе или среднем ухе (гистиоцитоз клеток Лангерганса, опухоль слюнных желез, гломангиома, рабдомио-

саркома) можно также рассматривать в качестве причины КТУ, как и редкие болезни, поражающие среднее ухо и височную кость: отосклероз, остеопетроз, фиброзная дисплазия и несовершенный остеогенез.

НСТУ может быть врожденной или приобретенной. Среди причин НСТУ генетические, инфекционные, аутоиммунные, анатомические, травматические, ототоксические и идиопатические факторы. Наиболее частой *инфекцией* при врожденной НСТУ является ЦМВ — 1:100 новорожденных в США. Среди них ежегодно 6000–8000 младенцев имеют клинические симптомы, включая 75 % с НСТУ. Врожденная ЦМВ-инфекция заслуживает особого внимания из-за ее связи с тугоухостью, симптомной и асимптомной, а также с прогрессирующей. Некоторые дети с врожденной ЦМВ-инфекцией внезапно теряли остаточный слух в возрасте 4–5 лет. Менее частой причиной НСТУ является врожденный токсоплазмоз и сифилис. При врожденной ЦМВ-инфекции, токсоплазмозе и сифилисе НСТУ может начаться месяцы и годы спустя после рождения. Краснуха, когда-то наиболее распространенная вирусная инфекция при врожденной НСТУ, в настоящее время очень редкая патология благодаря эффективным программам вакцинации. Внутриутробное инфицирование герпесом встречается редко, а тугоухость в качестве единственного симптома — очень редко.

Среди других постнатальных инфекционных причин НСТУ — стрептококковый сепсис группы В у новорожденных и бактериальный менингит. *Streptococcus pneumoniae* наиболее часто вызывает бактериальный менингит, что после неонатального периода приводит к НСТУ; его можно снизить пневмококковой конъюгированной вакциной. *Haemophilus influenzae*, ранее наиболее частая причина менингита, приводящего к НСТУ, сейчас стала редкой благодаря применению Hib-вакцины. Редко вызывают НСТУ болезнь Лайма, парвовирус В19 и ветряная оспа. Эпидемический паротит, краснуха, корь, когда-то наиболее частые причины НСТУ у детей, сейчас встречаются редко благодаря программам вакцинации.

Вероятно, в основе 50 % НСТУ *генетические* причины. Эти нарушения могут быть ассоциированы с другими аномалиями, быть частью названного синдрома или существовать отдельно. Часто НСТУ встречается при аномалии уха и глаза и нарушении метаболической, костно-мышечной, покровной, ре-

нальной и нервной систем. Тугоухость с передачей по аутосомно-доминантному типу составляет около 10 % НСТУ у детей. Синдромы Варденбурга (типа 1 и 11) и брахиооторенальный представляют два из наиболее частых доминантных синдромных типов НСТУ. На НСТУ с аутосомно-рецессивным типом наследования, как синдромную, так и асиндромную, приходится около 80 % НСТУ у детей. Синдромы Апера (типы 1, 11 и 111), Пендредда и Джеруэлла–Ланге–Нильсена — три наиболее распространенных рецессивных типа НСТУ. В то время как детей с легко идентифицируемым синдромом или с аномалиями наружного уха можно классифицировать как группу повышенного риска НСТУ и адекватно контролировать, асиндромные случаи представляют собой повышенную трудность. Мутации гена коннексина-26 и -30 идентифицировали в аутосомных рецессивных, аутосомных доминантных и в спорадических асиндромных случаях НСТУ. Полозависимые нарушения, имеющие отношение к НСТУ, как считают, составляет 1–2 % всех НСТУ, включая болезнь Норри, отопалатодигитальный синдром (Тейби) и синдром Альпорта. Хромосомные аномалии, такие как трисомия 13–15, 18 или 21, могут тоже сопровождаться нарушением слуха. Больные с синдромом Тернера имеют моносомию для всех или части одной X-хромосомы и могут страдать КТУ и НСТУ или тугоухостью смешанного типа. Тугоухость может быть прогрессирующей. Митохондриальные генетические нарушения тоже могут привести к НСТУ.

Агенезия или порок развития кохлеарных структур, включая аномалии Шейбе, Мондини, Александера и Мичела, гипертрофированные аномалии канальцев вестибулярного аппарата и костных полукруглых каналов могут быть генетическими. Вполне вероятно, что эти аномалии возникают до 8-й недели беременности и происходят из-за задержки нормального развития, aberrантного развития или обоих видов. Многие из этих аномалий представлены в литературе в связи с другими врожденными состояниями, такими как внутриутробные инфекции (ЦМВ, краснуха). Они довольно распространенные; у 20 % детей с НСТУ явные или едва различимые аномалии височной кости просматриваются при КТ с высоким разрешением или МРТ.

КТУ тоже может быть генетической. Состояния, болезни или синдромы, которые включают черепно-лицевые аномалии, часто бывают связаны с

КТУ, а возможно, и с НСТУ. Синдромы Пьера Робена, Тричера Коллинза, Клиппеля–Фейля, Крузона, брахиооторенальный синдром и несовершенный остеогенез часто бывают связаны с тугоухостью. Врожденные нарушения с КТУ включают пороки развития слуховых косточек и структур среднего уха, атрезию наружного слухового прохода.

Многие генетически определяемые причины нарушения слуха, как синдромные, так и асиндромные, не проявляют себя какое-то время после рождения. Синдромы Альпорта, Альстрема и Дауна, болезнь Реклингхаузена и синдром Гунтера–Гурлер — генетические заболевания, при которых НСТУ проявляется поздно.

НСТУ может быть вторичной из-за воздействия *токсичных, химикатов и противомикробных средств*. На ранних сроках беременности эмбрион особенно восприимчив к воздействию токсичных веществ. Ототоксичные лекарственные препараты, включая аминогликозиды, петлевые диуретики, химиотерапевтические средства (цисплатин), тоже могут вызвать НСТУ. Врожденная НСТУ бывает вторичной из-за воздействия этих лекарственных средств, а также талидомида и ретиноидов. Хинин, свинец и мышьяк могут вызвать нарушение слуха как в дородовой, так и послеродовой период.

*Травмы*, включая перелом височной кости, ушиб внутреннего уха, травма головы, ятрогенная травма (хирургическая, экстракорпоральная оксигенация БП), радиация и шум могут стать причиной НСТУ. Среди других редких причин НСТУ у детей иммунные заболевания (системные или ограниченные внутренним ухом), метаболические аномалии и новообразования височной кости.

В боксе 707.1 перечислены некоторые факторы повышенного риска нарушения слуха у новорожденных — около 50 % случаев от средней до полной НСТУ у новорожденных.

**Последствия нарушения слуха.** Они зависят от характера и степени тугоухости и индивидуальных особенностей ребенка. Тугоухость может быть одно- и двусторонней, кондуктивной, нейросенсорной или смешанной; слабо-, средне- и сильно выраженной или полной; начало может быть внезапным или постепенным; стабильной, прогрессирующей или приступообразной, охватывающей часть или весь спектр слышимых звуков. Другие факторы, такие как умственные способности, состояние здоровья и физическое развитие (включая сопутствующие синдромы), материальный достаток, возраст

◆ **Бокс 707.1.** Индикаторы нейросенсорной и/или кондуктивной тугоухости

**Для новорожденных (до 28 дней), когда всеобщий скрининг недоступен**

- Семейный анамнез наследственной НСТУ у детей
- Внутриутробная инфекция: ЦМВ, краснуха, сифилис, ВПГ или токсоплазмоз
- Черепно-лицевые аномалии с морфологическими отклонениями ушной раковины и слухового прохода
- Масса тела при рождении менее 1500 г
- Гипербилирубинемия, требующая обменного переливания компонентов крови
- Ототоксичные лекарственные средства, включая не только аминогликозиды, используемые многократно или в сочетании с петлевыми диуретиками
- Бактериальный менингит
- Число баллов по шкале Ангар 0–4 за 1 мин или 0–6 за 5 мин
- Механическая вентиляция в течение 5 дней или более
- Стигмы или другие признаки, имеющие отношение к известному синдрому для различия в нейросенсорной и/или кондуктивной тугоухости

**Для детей (возраст от 29 дней до 2 лет), когда развиваются определенные состояния здоровья, требующие повторного скрининга**

- Озабоченность родителей, няни относительно слуха, речи, языка и/или задержки в развитии
- Бактериальный менингит или другие инфекции, связанные с НСТУ
- Травма головы с потерей сознания или переломом черепа
- Стигматы или другие симптомы, связанные с синдромом, угрожаемым нейросенсорной и/или кондуктивной тугоухостью

- Ототоксичные лекарственные средства, включая, не только химиотерапевтические средства или аминогликозиды многократными курсами в сочетании с петлевыми диуретиками
- Рецидивирующий или стойкий СрО в течение по крайней мере 3 мес.

**Для детей (в возрасте от 29 дней до 3 лет), требующих периодической проверки слуха**

- Некоторые новорожденные и младенцы могут пройти первичный скрининг по слуху, но им необходима периодическая проверка слуха, чтобы определить нейросенсорную и/или кондуктивную тугоухость с поздним началом. Дети с такими показателями требуют проверки слуха по крайней мере каждые 6 мес. до 3 лет с соответствующим интервалом

**Показатели нейросенсорной тугоухости с поздним началом**

- Семейный анамнез наследственной детской тугоухости
- Внутриутробная инфекция: ЦМВ, краснуха, сифилис, ВПГ или токсоплазмоз
- Нейрофиброматоз типа II и нейродегенеративные нарушения

**Показатели, связанные с кондуктивной тугоухостью**

- Рецидивный или стойкий отит с истечением
- Анатомические пороки развития и другие нарушения, которые влияют на функцию слуховой трубы
- Нейродегенеративные нарушения

American Academe of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing, Joint Committee on Infant Hearing 1994 Position Statement. Pediatrics 1995; 95:152.

при возникновении болезни, возраст ребенка при идентификации и быстрота вмешательства тоже оказывают влияние на возникновение тугоухости у ребенка.

Большинство детей с нарушением слуха сохраняют какой-то слух, пригодный для жизни. Только у 6 % населения с нарушением слуха двусторонняя полная тугоухость. В жизни тугоухость может очень рано повлиять на развитие речи и языка, социальное и эмоциональное развитие, поведение, внимание и успехи в учебе. В некоторых случаях эти нарушения неправильно диагностируются, поскольку у детей с таким дефектом достаточно слуха, чтобы реагировать на окружающие звуки,

и они способны обучаться речи и языку, но при вызове в классе не способны выполнить задание полностью.

Даже слабо выраженное или одностороннее нарушение слуха может оказать вредное влияние на развитие маленького ребенка и выполнение школьных заданий. У детей с такими нарушениями слуха возникают большие затруднения при неблагоприятных условиях для слуха (фоновый шум и плохая акустика), как это может быть в классной комнате. Тот факт, что школьные уроки — это слуховая среда, недооценивается теми, кто умаляет взаимосвязь тугоухости и учебы. Нарушение слуха необходимо принимать во внимание у каждого

ребенка с проблемой речи и языка или неважным исполнением, плохим поведением или невнимательностью в школе (табл. 707.1).

Дети с тугоухостью средней, высокой и полной степени и с другими дефектами часто обучаются в классах или школах для детей с определенными недостатками. Лечение слуха и выбор способа общения и обучения для детей с нарушением слуха должны быть индивидуальными, так как эти дети представляют неоднородную группу. Важен комплексный подход к лечению отдельных пациентов, каждый из них и его семья представляют единственные в своем роде потребности и способности.

**Скрининг слуха.** Нарушение слуха может сильно влиять на развитие ребенка, и поскольку ранняя идентификация улучшает прогноз, скрининговые программы широко и активно пропагандируются. Данные из программы по защите новорожденных в Колорадо предполагают, что если младенцы с нарушением слуха идентифицируются и их лечат к 6 мес., то этим детям (за исключением детей с двусторонним полным нарушением слуха) следует развивать тот же уровень языка, что и их ровесникам без нарушения слуха. Это важная поддержка для организации скрининговых программ по обследованию слуха новорожденных с охватом всех детей.

Таблица 707.1

## Дефекты слуха как функция слухового порога среднего уровня

Порог среднего уровня (дБ) при 500–2000 Гц (ANSI)	Параметр	Обычные причины	Слух без усиления	Степень дефекта (нелеченого на 1-м году жизни)	Возможные методы коррекции
0–15	Нормальный диапазон	Кондуктивная тугоухость	Все речевые звуки	Отсутствует	Отсутствует
16–25	Легкая тугоухость	СрО, перфорация БП, тимпаносклероз; дисфункция слуховой трубы; отчасти НСТУ	Четко гласные, может пропустить глухие согласные	Слабая слуховая дисфункция при освоении языка. Проблемы с восприятием некоторых речевых звуков	Предполагает необходимость в слуховом аппарате; чтение вслух; слуховой тренинг, речевая терапия, предпочтительное место в классе, соответствующее хирургическое вмешательство
25–30	Слабая	СрО, перфорация БП, тимпаносклероз, сильная дисфункция слуховой трубы, НСТУ	Только некоторые речевые звуки, более громкие голосовые звуки	Слуховая дисфункция при обучении. Слабое отставание в изучении языка. Небольшие проблемы с речью. Невнимательность	Слуховой аппарат. Чтение по губам. Слуховой тренинг. Речевая терапия. Соответствующее хирургическое вмешательство
30–50	Средняя тугоухость	Хронический отит, аномалия слухового прохода/среднего уха, НСТУ	Пропускает большинство речевых звуков при нормальном уровне беседы	Проблемы с речью. Отставание в освоении языка. Дисфункция обучения. Невнимательность	Все из вышеперечисленного + учет особой ситуации в классе
50–70	Сильная тугоухость	НСТУ или смешанная тугоухость из-за комбинации заболевания среднего уха и нейросенсорного компонента	Никаких речевых звуков при нормальной беседе	Сильные проблемы с речью. Отставание в изучении языка, дисфункция обучения, невнимательность	Все из вышеперечисленного; возможен перевод в специальный класс
70+	Полная тугоухость	НСТУ или смешанная	Не слышит речь и другие звуки	Сильные проблемы с речью. Отставание в изучении языка, дисфункция обучения, невнимательность	Все из вышеперечисленного; возможен перевод в специальные классы или школу

ANSI – Американский национальный институт стандартов.

Northern J. L., Downs M. P. Hearing in Children, 4<sup>th</sup> ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1991; с изменениями.

ААП поддерживает идею всеобщего выявления тугоухости у младенцев в возрасте до 3 мес. с соответствующим вмешательством не позднее 6 мес. В настоящее время скрининг слуха одобрен в 32 штатах США. До тех пор пока скрининговые программы обследования не получают всеобщего одобрения, многие больницы будут использовать другие критерии при обследовании на тугоухость. Некоторые из них используют критерии повышенного риска (см. бокс 707.1), чтобы определить, каких младенцев обследовать, некоторые обследуют всех, кому требуется интенсивное лечение, а некоторые тех и других. Проблема использования критериев повышенного риска для обследования заключается в том, что 50 % всех случаев нарушения слуха будут пропущены, так как эти младенцы имеют нарушения слуха, но не соответствуют ни одному критерию риска или тугоухость у них развилась после неонатального периода.

Рекомендуемые методы обследования слуха — это или тестирование с использованием отоакустических эмиссий (ОАЭ), или слуховая реакция, вызванная в мозговом стволе (СРМС). Тест СРМС — это вызванная слуховая электрофизиологическая реакция, которая хорошо коррелирует со слухом, успешно и с эффективностью затрат использовалась для скрининга новорожденных и в дальнейшем будет применяться для идентификации степени и типа тугоухости. Тесты ОАЭ, успешно используемые во многих программах по скринингу новорожденных, — быстрые, простые в применении и недорогие, обеспечивают критерий показаний наличия тугоухости. Результаты интерпретируются довольно просто. ОАЭ отсутствует при слухе ниже 30–40 дБ независимо от причины; у тех детей, которым не удалось пройти тестирование с ОАЭ, используется СРМС для окончательной точной оценки. Не рекомендуются такие методы обследования, как наблюдение за поведенческой реакцией на трещотку или использование автоматических систем, например, *Stib-o-gram* или люльки со слуховой реакцией (в которых движения младенца в ответ на звук записываются на датчики движения).

У многих детей тугоухость развивается после неонатального периода, поэтому они не идентифицируются программами обследования новорожденных и часто не выявляются до возраста перед школой или детским садом, когда проводится дальнейшее обследование. Следовательно, врачи

первичной медико-санитарной службы и педиатры должны быть насторожены в отношении детской тугоухости, чтобы тех, кто с нарушением слуха не был обследован надлежащим образом, можно было идентифицировать как можно быстрее.

**Идентификация нарушения слуха.** Воздействие тугоухости самое сильное на младенцев, которые уже должны развивать язык, поэтому идентификационное диагностирование, описание и лечение необходимо начинать как можно скорее. В общем, младенцы с пренатальным или перинатальным анамнезом, который относит их к повышенному риску (см. бокс 707.1), или те, кто не прошел типовое обследование, должны быть тщательно проверены опытными клиническими аудиологами, чтобы достоверно оценить слуховую функцию. Педиатры должны поощрять семьи в деле сотрудничества и в плане наблюдения. Младенцы из группы повышенного риска, которые не были обследованы в период новорожденности (часто из-за смены больницы), должны пройти обследование в возрасте до 3 мес.

Младенцы с нарушением слуха из группы повышенного риска или обследованные на нарушение слуха по программе неонатального скрининга слуха составляют только часть детского населения с дефектом слуха. Детей с врожденной глухотой с аутосомно-рецессивным наследованием или бессимптомной врожденной инфекцией часто не идентифицируют до 2 или 3 лет. Обычно, чем сильнее нарушение слуха, тем раньше следует его идентифицировать, но часто это происходит позднее возраста, в котором получают оптимальный результат. У детей с нормальным слухом обширный словарный запас развивается к 3 годам. Родительская озабоченность относительно слуха и любая задержка в развитии речи и усвоении запаса слов должны настораживать педиатров, родительская озабоченность обычно служит предпосылкой плановой идентификации и диагностики тугоухости к возрасту 6 мес. — 1 года. В табл. 707.2 представлены рекомендации для обследования развития речи у детей младшего возраста, в табл. 707.3 — для идентификации детей с аномальным слуховым поведением. Невыполнение этих критериев должно служить показанием к аудиологическому исследованию.

**Клиническое аудиологическое исследование.** Даже у самых маленьких младенцев можно определить функцию слуха. Если у маленького

ребенка подозревается нарушение слуха, слуховую функцию можно достоверно оценить. Методики успешного лечения тугоухости у детей основываются на своевременной идентификации и оценке поведения. Сотрудничество педиатров и тех, кто специализируется в таких областях, как аудиология, патология речи и языка, образование и развитие ребенка, необходимо для оптимизации слуховербального развития. Лечение детей с нарушением слуха включает устройство усиления звука (и часто его установку), мониторинг слуха, слуховые навыки, рекомендации родителям и семьям, советы учителям и связь с общественными организациями.

Таблица 707.2

## Критерии для аудиологической проверки

Возраст (мес.)	Критерии обращения к специалисту для детей с задержкой речевого развития
12	Отсутствует дифференцированный лепет или голосовая имитация
18	Не используются отдельные слова
24	Словарь одиночных слов $\leq 10$ слов
30	Менее 100 слов; нет данных о комбинациях из двух слов; неразборчивость
36	Менее 200 слов, не используются телеграфные предложения; четкость менее 50 %
48	Менее 600 слов, не используются простые предложения; четкость $\leq 80$ %

Matkin N. D. Early recognition and referral of hearing-impaired children. *Pediatr Rev* 1984; 6: 151; воспроизведено с разрешения Pediatrics.

Таблица 707.3

## Критерии обращения к специалисту для детей с подозрением на тугоухость

Возраст (мес.)	Нормальное развитие
0–4	Должен пугаться громких звуков, спокоен; услышав голос матери, мгновенно прекращает двигаться, если голос обычного уровня
5–6	Должен правильно локализовать звук, подаваемый в горизонтальной плоскости, начать имитировать звуки в собственной речи или, по крайней мере, взаимно вокализовать вместе с взрослыми
7–12	Должен правильно локализовать звуки в любой плоскости. Должен реагировать на имя, даже когда оно произносится тихо
13–15	Должен смотреть в направлении неожиданного звука или знакомых предметов либо при обращении к нему

Возраст (мес.)	Нормальное развитие
16–18	Должен следовать простым указаниям без жестов или других визуальных намеков; можно научить добираться до интересной игрушки при наличии звука
19–24	Должен указывать на части тела, когда его просят; к 21–24 мес. можно обучать игровой аудиометрии

Matrin N. D. Early recognition and referral of hearing-impaired children. *Pediatr Rev* 1984; 6: 151; воспроизведено с разрешения Pediatrics.

**Аудиометрия.** Метод аудиологической оценки зависит от возраста или уровня развития ребенка, причины исследования, отологического состояния ребенка или анамнеза. Аудиограмма дает фундаментальное описание слуховой чувствительности (рис. 707.1). Слуховой порог оценивают как функцию частоты, используя при этом чистые тоны (синусоидальные волны) с интервалом 250–8000 Гц. Обычно используют наушники, слух оценивается отдельно для каждого уха. С их помощью исследуют *воздушную звукопроводимость*. Те же самые проверочные звуки можно подавать на ухо через генератор, который устанавливается на голове, обычно на сосцевидном отростке. Эти сигналы определяют *костную звукопроводимость*, так как кости черепа передают вибрацию в виде звуковой энергии непосредственно во внутреннее ухо, в сущности обходя наружное и среднее ухо. У нормального уха пороги воздушной и костной звукопроводимости одинаковые; они такие же и при НСТУ. У детей с КТУ порог воздушной и костной проводимости различается и называется *костно-воздушным интервалом*; он указывает на величину нарушения слуха, относящегося к дисфункции наружного и/или среднего уха. При смешанной тугоухости порог как воздушной, так костной звукопроводимости аномальный, отмечается костно-воздушный интервал.

**Порог восприятия речи.** Другим показателем, полезным для описания слуховой функции является порог восприятия речи (ПВР). Это самый низкий уровень громкости, при котором показатель почти 50 % правильности получаем при задании по восприятию спондейных слов. Спондейные слова — это двусложные слова или фразы с одинаковым ударением на каждый слог, характерные для английского языка (baseball, hot-dog, pancake). Слушатели должны знать все эти слова, чтобы получились достоверные результаты при те-

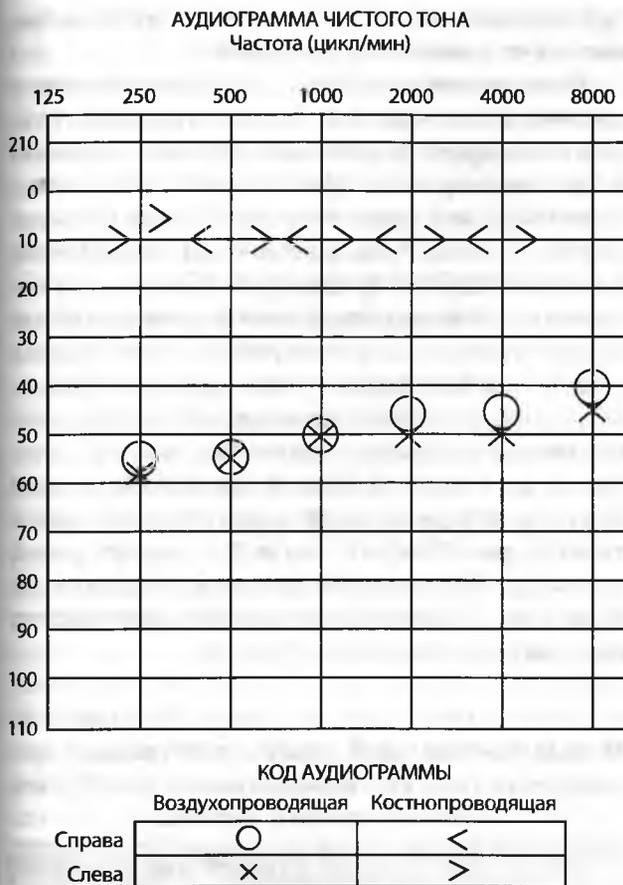


Рис. 707.1. Аудиограмма при двусторонней тугоухости

стировании. ПВР должен соответствовать среднему значению порогов чистого тона при 500, 1000 и 2000 Гц, среднего чистого тона (СЧТ). ПВР здесь уместен в качестве показателя потенциала ребенка для развития и использования речи и языка; это служит и проверкой достоверности тестирования, так как дети с неорганической тугоухостью (симулянты) могут показать расхождение между ПВР и СЧТ.

Основные слуховые тесты заканчиваются оценкой способности ребенка воспринимать многосложные слова, если они подаются на соответствующем уровне прослушивания. Тесты по восприятию слов помогают в дифференциальной диагностике нарушения слуха и обеспечивают показатель выполнения ребенком задания, когда речь подается на уровне громкости, подобном имеющемуся в окружающей среде.

**Игровая аудиометрия.** Слуховое тестирование зависит от возраста ребенка. У детей старше

5 или 6 лет используются обычные методы тестирования, у детей 2,5–5 лет — игровая аудиометрия. Восприимчивость в игровой аудиометрии обычно определяется моторной активностью с помощью игры, такой как бросание кубиков в ведро, колец на крючок или завершение головоломки. Этот метод можно использовать для получения достоверной аудиограммы у детей дошкольного возраста. У тех, кто не повторяет или не может это сделать четко, для определения ПВР и выполнения заданий по пониманию слов можно использовать картинки с намеками.

**Визуальная усиленная аудиометрия.** У детей в возрасте от 6 мес. до 2,5 лет обычно используется визуальная усиленная аудиометрия (ВУА). При этом методе за ребенком наблюдают на предмет поворота головы в ответ на активацию усилителя в виде оживленной (механической) игрушки. Если младенцы проверяются соответствующим образом с помощью подачи звуков, связанных с намеком на игрушку, то ВУА помогает достоверно оценить слуховую чувствительность к тонам и звукам речи. В большинстве случаев звуки подаются с помощью репродукторов в звуковое поле, так что не поступает никакой информации, лишней для уха. Часто младенца обследуют, чтобы исключить нарушение слуха, что могло бы повлиять на развитие речи и языка. Нормальный уровень отклика в звуковом поле у младенцев указывает на достаточность слуха для этой цели, несмотря на вероятный разный уровень слуха в обоих ушах.

**Аудиометрия поведенческого исследования.** Используемая в качестве метода обследования младенцев до 5 мес. аудиометрия поведенческого обследования (АПО) ограничивается безусловными рефлексам на сложные (не зависимые от частоты) звуки, такие как шумы, речь или музыка, подаваемые с использованием калиброванных сигналов репродуктора или некалиброванных трещоток. Уровень отклика меняется в широком диапазоне и у младенцев и обычно не дает достоверной оценки чувствительности.

Обследование ребенка с подозрением на нарушение слуха не будет полным, пока тональные пороги слуха и ПВР (достоверная аудиограмма) не будут получены на каждое ухо. АПО и ВУА при тестировании в звуковом поле определяют слуховое восприятие в ухе, которое слышит лучше.

**Испытание на звуковой (акустический) иммитанс.** Это стандартная часть клинических

аудиологических тестов, включая тимпанометрию. Испытание на акустический иммитанс — это подходящий метод объективной оценки состояния среднего уха. Тимпанометрию можно проводить в кабинете врача, она помогает в диагностике и лечении СrO с истечением — обычной причины нарушения слуха от слабовыраженного до среднего у детей младшего возраста.

**Тимпанометрия.** При этом методе строится график способности среднего уха передавать энергию звука (полная проводимость или согласованность) или препятствовать энергии звука (импеданс) как функции давления воздуха в наружном слуховом проходе. Поскольку большинство инструментов для испытаний на иммитанс замеряют акустическую полную проводимость, то здесь используется термин «полная проводимость». Эти правила касаются любых единиц измерения.

Зонд вводят в наружный слуховой проход так, чтобы обеспечить герметизацию. Зонд варьирует давление воздуха, задает тональность и измеряет уровень давления звука в слуховом проходе с помощью комплекта зонда. Давление звука, измеренное в слуховом проходе, относительно известной силы звука сигнала зонда используется для определения акустической полной проводимости в системе слухового прохода и среднего уха. Полную проводимость можно выразить единицей, называемой миллисименс (mmho), или как объем воздуха (мл) с эквивалентной акустической полной проводимостью. Испытание проводится так, чтобы можно было определить объем воздуха между кончиком зонда и БП. Акустическая полная проводимость этого объема воздуха вычитается из показателя общей полной проводимости, чтобы получить показатель полной проводимости только среднего уха. Определение объема слухового прохода также имеет диагностическое значение, так как ненормально большая величина соответствует наличию отверстия в БП (перфорация или трубка).

При устранении полной проводимости воздушной массы в наружном слуховом проходе считается, что показатель оставшейся полной проводимости точно отражает полную проводимость всей системы среднего уха. Ее величина контролируется в основном динамикой БП. Аномалии БП могут определять форму тимпанограмм и таким образом скрывать аномалии, медиальные к БП. Кроме того, частота тональности зонда, скорость и направление изменения давления воздуха и давление воздуха,

при котором тимпанограмма инициируется, все они могут повлиять на результат.

Если давление воздуха в слуховом проходе и среднем ухе одинаковое, то система среднего уха функционирует оптимально. Поэтому давление в слуховом проходе, при котором наблюдается самый большой поток энергии (полная проводимость), должно быть приемлемым показателем давления воздуха в среднем ухе. Давление определяется максимумом (пик) полной проводимости на тимпанограмме и ее величиной на  $x$ -оси. Уровень на  $y$ -оси на максимуме тимпанограммы отражает максимальную полную проводимость. Иногда максимальный показатель имеет отношение к статической акустической полной проводимости, даже если она определяется от динамического показателя (см. рис. 710.6, А). В табл. 707.4 представлены нормы для максимальной полной проводимости на основании тимпанометрии полной проводимости у взрослых и детей в норме.

Таблица 707.4

**Нормы максимальной (статической) полной проводимости (мл) при использовании 226-Гц тона датчика у детей и взрослых**

		Скорость охвата давлением воздуха	
		≤ 50 даПа/с*	200 даПа/с**
Дети (3–5 лет)	Нижний предел	0,30	0,36
	Срединный	0,55	0,61
	Верхний предел	0,90	1,06
Взрослые	Нижний предел	0,56	0,27
	Срединный	0,85	0,72
	Верхний предел	1,36	1,38

\* Измерение объема слухового прохода на основании полной проводимости на самом низком конце тимпанограммы.

\*\* Измерение слухового прохода основано на полной проводимости в самой низкой части тимпанограммы у детей и на 200 даПа для взрослых.

даПа — декапаскаль.

Margolis R. H., Shunks J. E. Tympanometry: Basic principles of clinical application. In: Hearing Assessment, 2nd ed. / W. S. Rintelman (ed.). — Austin, TX: PRODED, 1999. — P. 179–245.

**Тимпанометрия при среднем отите с истечением.** У детей со средним отитом с истечением (СОИ) бывает снижена максимальная проводимость или высокое отрицательное тимпанометрическое максимальное давление (см. рис. 710.6, В); однако в диагностике истечения тимпанометрический показатель при самой высокой чувствительности и

специфичности — это скорее форма тимпанограммы, чем ее максимальное давление или полная проводимость. Иногда эта форма рассматривается как тимпанометрический градиент или ширина; измеряется степень закругления или заострения вершины на тимпанограмме. Чем более закругленный пик (или плоский при отсутствии пика), тем выше вероятность истечения (см. рис. 710.6, Б). Важно помнить, какой инструмент используется, так как некоторые рассчитывают градиент автоматически, а другие не делают этого.

*Испытание на акустический рефлекс (ИАР).* Это также часть тестов на иммитанс. При должном функционировании системы среднего уха полная проводимость в БП меняется в ответ на активацию стремечка и мышцы, напрягающей БП. В здоровых ушах рефлекс стремечка имеет место после воздействия громкого звука. Инструменты полной проводимости предназначены для подачи сигналов, активирующих рефлексы (чистые тоны различной частоты или шумы) на одно и то же или на противоположное ухо, при мониторинге полной проводимости. Очень небольшое изменение полной проводимости, которое синхронизируется для подачи сигнала, рассматривается как результат действия рефлексов мышц среднего уха. Отсутствие изменения полной проводимости возможно, когда нарушение слуха мешает сигналу достичь уровня громкости, необходимого для вызова рефлекса, или когда состояние среднего уха влияет на способность контролировать небольшое изменение полной проводимости. Обычно рефлекс отсутствует при КТУ из-за наличия аномальной системы передачи звука; таким образом, ИАР подходит для дифференциальной диагностики нарушений слуха. ИАР используется при определении НСТУ и целости неврологических компонентов рефлекторной дуги, включая черепные нервы VII и VIII.

*Слуховая реакция в мозговом стволе.* Тест СРМС используется для определения слуха у новорожденных, подтверждения нарушения слуха у детей младшего возраста, получения информации, специфичной для уха у детей младшего возраста, и тестирования детей, которые не могут по какой-либо причине сотрудничать в поведенческом тестировании. Это важно и в диагностике слуховой дисфункции и нарушений слуховых нервных путей. Тест СРМС — это запись поля в задней зоне мгновенных электрических разрядов от многочисленных нейронов. Поэтому раздражители должны

обладать способностью вызывать одновременный разряд в большом количестве нейронов. Необходимо использовать раздражители с очень быстрым началом, такие как щелчки или тональные послышки. К сожалению, быстрое начало, необходимое для создания измеримого СРМС, также приводит к тому, что энергия распространяется в частотной области, снижая частотную специфичность отклика.

На результат СРМС не влияет ни седативный эффект, ни наркоз. На младенцев и детей в возрасте 4 мес. — 4 лет обычно воздействуют рутинной седацией, чтобы уменьшить до минимума электрические помехи, вызванные мышечной активностью во время тестирования. СРМС можно проводить и в операционной, когда ребенок находится под наркозом по поводу другой процедуры.

СРМС записывается в виде 5–7 волн. Волны I, III и V можно получить последовательно у всех возрастных групп, волны II и IV возникают менее последовательно. Время латентного состояния каждой волны (время появления максимума волны после начала действия раздражителя) увеличивается, а амплитуда уменьшается по мере снижения силы или громкости раздражителя, латентное состояние тоже уменьшается с увеличением возраста, причем самые первые волны достигают значений ранее по жизни развившегося латентного состояния, чем более поздние волны.

СРМС используется в двух важных случаях в педиатрии. В качестве аудиометрического теста он обеспечивает информацией относительно способности периферической слуховой системы передавать информацию на слуховой нерв и далее. Он также используется в дифференциальной диагностике или мониторинге патологии ЦНС. Цель аудиометрии — найти раздражитель минимальной силы, который выдает различимый СРМС. Графическое представление скрытого состояния относительно силы для различных волн также способствует дифференциальной диагностике нарушения слуха. Основным достоинством определения слуха с помощью СРМС заключается в том, что оценить порог слуховой специфичности можно у младенцев или пациентов с трудностями в тестировании. Порог СРМС при раздражителе в виде щелчков лучше всего взаимодействует с поведенческим слуховым порогом на повышенных частотах (1000–4000 Гц); чувствительность при низких частотах требует разных раздражителей (тональные послышки и от-

фильтрованные щелчки) или использования маскировки, но они не изолируют область низких частот улитки во всех случаях, что может повлиять на интерпретацию.

Тест СРМС не оценивает слух. Он отражает слуховые нейронные электрические отклики, которые могут соотноситься с поведенческим слуховым порогом, но нормальный результат СРМС только предполагает, что слуховая система вплоть до среднего мозга легко реагирует на используемый раздражитель. И наоборот, неудача вызвать СРМС указывает на недостаточность синхронного отклика системы, но это не обязательно значит, что слуха нет. Иногда поведенческий отклик на звук нормальный, когда нельзя вызвать СРМС при неврологической демиелинизирующей болезни. Тест СРМС можно использовать для заключения о нарушении слуховой системы и его уровне.

При нарушении слуха, которое возникает внезапно, имеет прогрессирующее течение или одностороннее, показано СРМС-тестирование. Хотя считается, что различные волны при СРМС отражают повышенную активность рострального уровня слуховой системы, нервные генераторы отклика до сих пор точно не определены. Вероятно, каждая волна СРМС позже самых первых волн является результатом нервного воспаления на многих уровнях системы и каждый уровень системы способствует возникновению нескольких волн СРМС. Высокоинтенсивное раздражение щелчком используется при неврологическом обследовании. Морфологию отклика, волны и межволновых скрытых состояний исследовали относительно форм, соответствующих возрасту. Волны с задержкой или пропущенные при СРМС часто имеют диагностическое значение.

СРМС и другие электрические отклики чрезвычайно сложны и их трудно интерпретировать. Ряд факторов, включая конструкцию инструментария и его установку, окружающую среду, степень и форму нарушения слуха и характеристики пациента, может повлиять на качество записи. Поэтому тестирование и интерпретацию электрофизиологической деятельности следует проводить обученным аудиологам во избежание риска, когда недостоверное и ошибочное заключение может повлиять на оказание помощи больному.

**Отоакустические эмиссии.** При нормальном слухе ОАЭ исходят от волосковых сенсорных клеток в улитке и определяются процессами, повышающими чувствительность. Они следуют от

улитки через среднее ухо в сторону наружного слухового прохода, где их можно обнаружить с помощью миниатюрных микрофонов. Для проверки целостности улитки можно использовать транзиторно вызванные ОАЭ (ТВОАЭ). В неонатальный период выявить ОАЭ можно во время естественного сна, а ТВОАЭ можно использовать в качестве скрининг-тестов у младенцев и детей со слухом 30 дБ тугоухости. Они требуют меньше времени, более точны, чем СРМС, и более чувствительны, чем поведенческие тесты для детей младшего возраста. ТВОАЭ снижены или отсутствуют из-за различной дисфункции в среднем или внутреннем ухе. Их нет и у пациентов с тугоухостью более 30 дБ, и они используются для определения слухового порога, скорее, они обеспечивают скрининг слуха при более чем 30–40 дБ. Болезни, такие как СrO или врожденная аномалия структур среднего уха, снижают передачу ТВОАЭ и могут исказить определение кохлеарного нарушения слуха. При подозрении на нарушение слуха из-за отсутствия ОАЭ необходимо исключить патологию уха, а затем провести СРМС-тестирование для подтверждения и идентификации типа, степени и латерализации тугоухости.

**Акустическая рефлектометрия.** При этом тестировании ручной инструмент ставят около отверстия слухового прохода ребенка и подают звук в 80 дБ с изменением частоты 2000–4500 Гц и интервалом 100 мс. Прибор измеряет полный уровень отраженного и переданного звука. Он подходит для определения наличия или отсутствия жидкого содержимого в среднем ухе, его коммерческий вариант продается родителям, чтобы они могли контролировать это содержимое. Прибор не дает информации о слухе; если предполагается постоянное наличие содержимого, необходима аудиометрическая проверка слуха.

**Лечение.** Как только определено нарушение слуха, надо оценить общее развитие, а также речь и язык. Необходимы советы родителям и вовлечение их во все этапы оценки, лечения или реабилитации. Часто КТУ можно скорректировать лечением истечения из среднего уха (введение трубки в ухо) или хирургической коррекцией аномального звукопроводящего механизма. У детей с НСТУ обследование проводит детский аудиолог на возможность использования слухового аппарата. Слуховые аппараты можно устанавливать детям с 2 мес. По данным скрининга слуха в штате Ко-

лорадо, идентификация и амплификация до 6 мес. дают значительную разницу в речевой и языковой способности больных детей по сравнению с идентифицированными в возрасте после 6 мес. и с осложнением. Этим детям необходимо повторное аудиологическое тестирование, чтобы достоверно идентифицировать степень нарушения слуха и настроить слуховой аппарат.

Наилучший метод образования детей со значительным нарушением слуха — это предметы дискуссионного характера. Поскольку мы живем преимущественно в говорящем мире, то некоторые отстаивают чисто аудиторный или устный метод лечения слуха. Однако у больных детей навыки общения развиваются медленно, и многие настаивают на методе тотального общения в зависимости от индивидуальных потребностей ребенка. При этом методе используются сочетания языка жестов, чтение по губам, слуховые аппараты и речь. Адекватность программы для каждого ребенка зависит от пациента, семьи и доступных ресурсов.

Использование кохлеарного имплантата у детей с сильно выраженной тугоухостью до полной глухоты и при недостаточной помощи или полном ее отсутствии улучшает развитие навыков общения. В настоящее время прибор продемонстрирован в США для детей в возрасте 2 лет и старше. Однако из-за возможного повышенного риска пневмококкового менингита дети с имплантатами должны вакцинироваться против пневмококковой инфекции соответственно возрасту. Некоторые лица с нарушением слуха, которые не приняли решения по этому вопросу и возражают против использования имплантата у детей, доказывают, что ребенок может развить прекрасные способности общения с помощью обычных терапевтических методик.

## Глава 708

### Врожденные пороки

Джозеф Хаддад-мл.  
(Joseph Haddad Jr.)

Наружное и среднее ухо, образующиеся из первой и второй жаберных дуг и щелей, растут в течение периода полового созревания, а внутреннее ухо, которое развивается из слухового пузырька, достигает

зрелого размера и формы к середине внутриутробного развития. Слуховые косточки развиваются из первой и второй дуг (молоточек и наковальня), а стремечко — из второй дуги и ушной капсулы. Слуховые косточки достигают зрелого размера и формы: к 15-й неделе беременности — молоточек и наковальня, к 18-й неделе — стремечко. Хотя наружное ухо, слуховой проход и БП продолжают расти после рождения, врожденные пороки этих структур развиваются в первой половине беременности. Врожденные пороки наружного и среднего уха могут сопровождаться серьезными почечными аномалиями, челюстно-лицевым дизостозом, микросомией половины лица и другими черепно-лицевыми пороками развития. Аномалии лицевого нерва могут быть связаны с любым из врожденных пороков в области уха и височной кости. Пороки развития наружного и среднего уха могут также быть связаны с аномалиями внутреннего уха, КТУ и НСТУ. Ребенку с аномалией наружного уха, наружного слухового прохода или БП требуется полное аудиологическое исследование в неонатальный период.

**Пороки развития наружного уха.** Серьезные пороки развития наружного уха редки, небольшие дефекты — обычное явление. Отдельные аномалии наружного уха встречаются приблизительно у 1 % детей. Углубление в виде *ямки* прямо перед завитком и над козелком может свидетельствовать о кисте или свищевом ходе, высланном эпидермисом; она составляет приблизительно 8:1000 случаев, может быть одно- или двусторонней, семейной. В случаях рецидивной инфекции необходимо только хирургическое лечение. *Патиллому* (1–2:1000 случаев) можно удалять по косметическим соображениям простым наложением лигатуры, если она на узкой ножке; если ножка с широким основанием или содержит хрящ, дефект можно устранить хирургически. Необычно выступающее или «*висячее*» ухо — это результат отсутствия изгиба хряща, из которого образуется противозавиток. Исправляется косметически в неонатальный период наложением прочного каркаса (иногда используется паяльная проволока), который крепится к наружному уху с помощью пластинок Steri, его носят постоянно недели или месяцы. Отопластику с косметической целью можно использовать при достижении ребенком возраста 5 лет или старше; к этому времени величина наружного уха достигает 80 % размера взрослого.

Термин «микротия» (малая деформированная раковина) может означать малый, едва различимый порок величины, формы, местоположения наружного уха и слухового прохода или более серьезные пороки при наличии только маленьких кусочков кожи и хряща и отсутствии отверстия слухового прохода; *анотия* — полное отсутствие наружного уха и слухового прохода.

Микротичные уши часто располагаются ниже и выдвигаются вперед по сравнению с нормальными ушными раковинами. Функция и местоположение лицевого нерва могут быть аномальны. Оперативное вмешательство для коррекции микротии необходимо как по косметическим, так и по функциональным показаниям; дети, у которых есть какая-то часть наружного уха, могут регулярно носить очки, слуховой аппарат и серьги и чувствовать себя нормально в отношении своей внешности. Если микротия сильно выражена, некоторые пациенты могут установить себе протезное ухо, которое в косметическом отношении очень похоже на настоящее. Оперативное вмешательство с целью корректировать микротию — это многоэтапная процедура: подготовка костного ложа и трансплантация аутогенных имплантатов из хряща ребра и местных лоскутов мягкой ткани. Косметическая пластика ушной раковины обычно проводится в возрасте 5–7 лет с устранением атрезии слухового прохода.

**Врожденный стеноз наружного слухового прохода/атрезия.** Стеноз или атрезия наружного слухового прохода часто происходит в связи с пороком ушной раковины или среднего уха, незначительный стеноз может быть изолированным. При некоторых генетических синдромах, таких как трисомия 21, наружный слуховой проход узкий. Аудиометрическое исследование этих детей надо проводить как можно раньше. Большинство детей с агрезией и значительной КТУ, от вторичной до двусторонней, носят костнопроводящие слуховые аппараты в первые несколько лет жизни. Обследование, диагностирование и хирургическое планирование часто проводятся с помощью КТ, а иногда МРТ височной кости. При легкой степени стеноза наружного слухового прохода нет необходимости в расширенном хирургическом вмешательстве, пока у пациента не разовьются хронический наружный отит или большая серная пробка, которые способны повлиять на слух.

Пластика наружного слухового прохода и среднего уха в случае атрезии обычно выполняется детям старше 5 лет с двусторонним пороком со значительной КТУ. Цель пластики — улучшить слух до состояния, когда у ребенка не будет потребности в слуховом аппарате, или довести наружный слуховой проход и наружное ухо до такой степени, чтобы ребенок мог пользоваться слуховым аппаратом с воздушной проводимостью наилучшим образом. Для проведения операции необходимы данные КТ относительно адекватности БП и сосцевидного отростка; важно учитывать и расположение лицевого нерва, который у этих детей часто сдвигается. Использование слухового аппарата на фиксаторе может стать вариантом для некоторых таких детей, когда они повзрослеют.

**Врожденные пороки развития среднего уха.** Эти пороки могут быть в виде отдельного дефекта или вместе с другими аномалиями височной кости, особенно наружного слухового прохода и наружного уха, или как часть синдрома. При этих пороках обычно наблюдается КТУ, но может быть и сочетание КТУ и НСТУ. В большинстве случаев поражаются слуховые косточки, наиболее часто наковальня. Менее распространена персистентная стремянная артерия, более приподнятая верхняя луковица яремной вены и аномалия формы и объема вентилируемых зон среднего уха и сосцевидного отростка, все эти проблемы хирургические. В зависимости от типа аномалии и наличия других пороков можно считать, что хирургическое вмешательство способно улучшить слух.

**Врожденные пороки развития внутреннего уха.** Эти пороки идентифицируются и классифицируются благодаря возможности визуализации, особенно КТ и МРТ. У 20 % детей с НСТУ могут быть анатомические пороки развития, идентифицируемые на КТ или МРТ. Врожденные пороки развития внутреннего уха обычно сопровождаются НСТУ различной степени — от слабой до полной. Эти пороки могут встречаться в виде отдельных аномалий или же вместе с другими синдромами, генетическими аномалиями, структурными пороками развития головы и шеи. При визуальном обследовании идентифицирован увеличенный водопровод преддверия при наличии НСТУ. Хотя для этого состояния нет терапевтических средств, но оно может сопровождаться прогрессирующей НСТУ, поэтому диагноз имеет прогностическое значение.

Врожденный перилимфатический свищ (ПЛС) окна преддверия или улитки лабиринтной стенки барабанной полости может возникнуть в виде НСТУ с быстрым началом, приступообразным или прогрессирующим течением, с вертиго или без него, часто при сопутствующих врожденных пороках развития внутреннего уха. Для подтверждения диагноза может потребоваться обследование среднего уха ввиду того, что не существует пока достоверного неоперативного диагностического тестирования. Возможно, ПЛС необходимо будет оперировать во избежание распространения инфекции из среднего уха на лабиринт, для стабилизации нарушения слуха и уменьшения вертиго, если оно есть.

**Врожденная холестеатома.** Обычно это белая круглая кистоподобная структура, расположенная медиально относительно неповрежденной БП; кисты чаще всего встречаются в передневерхнем участке среднего уха, хотя они могут возникать и в других местах, в пределах БП или на коже наружного слухового прохода. Часто предшествующего СрО не наблюдается.

Общепринятая теория патогенеза заключается в том, что киста возникает из-за врожденной «неподвижности» эпителия, что длится до 33 нед. беременности. По другим теориям, имеет место сквамозная метаплазия среднего уха, проникновение сквамозного эпителия в среднее ухо через нарушенную БП, эктодермальные имплантаты между остатками первой и второй жаберных дуг и остаточные сквамозные продукты распада амниотической жидкости. Подозрение о врожденной или приобретенной холестеатоме возникает, если имеются глубокие карманы при втяжении, кератиновые продукты распада, хроническое дренирование, ушные грануляции или разрастания, охватывающие БП. Кроме того, она, действуя как доброкачественная опухоль, вызывает локальное разрушение кости, ороговевшие продукты распада холестеатомы — это хорошая питательная среда для инфекции и хронического СрО. Осложнения включают эрозию слуховых косточек с нарушением слуха, эрозию кости внутреннего уха с головокружением или поражение твердой мозговой оболочки с последующим менингитом или абсцессом мозга. Холестеатому необходимо удалять хирургически после КТ-сканирования и проверки слуха, требуется курс лечения антибиотиками.

## Глава 709

### Заболевания наружного уха

Джозеф Хаддад-мл.  
(Joseph Haddad Jr.)

#### Отит наружного уха

У младенцев наружные  $\frac{2}{3}$  слухового прохода хрящевые, а внутренняя треть — костная, у детей постарше и у взрослых наружная треть — хрящевая. В костной части эпителий тоньше, чем в хрящевой, отсутствует подкожная ткань, а эпителий плотно прилегает к надкостнице; фолликулы волосков, сальные железы и апокринные железы встречаются редко или совсем отсутствуют. Верхний слой хрящевой области — это хорошо развитая кожа и подкожная ткань, содержит фолликулы волосков, сальные железы и апокринные железы. Очень вязкое выделение сальных желез и водянистое пигментированное выделение апокринных во внешней части прохода соединяются с отшелушенными поверхностными клетками кожи и образуют восковое защитное, водоотталкивающее покрытие (серу).

Нормальная флора наружного слухового прохода в основном состоит из аэробных бактерий: некоагулирующие стафилококки, *Corynebacterium* (дифтероиды), виды *Micrococcus* и иногда *Staphylococcus aureus*, зеленящие стрептококки, *Pseudomonas aeruginosa*. Избыточная влажность (плавание, купание или повышенная влажность окружающей среды), сухость (сухая кожа слухового прохода и отсутствие серы), наличие другой патологии кожи (предшествующая инфекция, экзема или другие формы дерматита), а также травмы (пальцем или инородным телом) делают кожу слухового прохода уязвимой к инфекции нормальной флорой или экзогенными бактериями.

**Этиология.** Наружный отит (еще так называемое ухо купальщика, хотя это может случиться и без купания) чаще всего вызывают *P. aeruginosa*, но могут и *S. aureus*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, аэробные энтеробактерии, стрептококки, некоагулирующие стафилококки, дифтероиды и грибы *Candida* и *Aspergillus*. Наружный отит возникает в результате хронического раздражения и мацерации из-за избыточной влаги

в слуховом проходе; утрата защитной ушной серы может сыграть свою роль, но и серная пробка при наличии воды тоже может вызвать инфекцию. Наружный отит бывает спровоцирован вирусом герпеса, ветряной оспы, опоясывающего лишая, другими экзантемами и экземой.

**Клинические проявления.** Главный симптом — боль в ухе, часто сильная, усиливающаяся при манипуляциях с наружным ухом или надавливании на козелок. Интенсивность боли может не соответствовать степени воспаления, так как кожа наружного слухового прохода тесно сращена с подлежащим перихондрием и надкостницей. Часто зуд является предшественником боли и обычно типичен для хронического воспаления слухового прохода или прекращения острого наружного отита. КТУ может быть результатом отека кожи и БП, серозного и гнойного выделения или утолщения кожи слухового прохода, связанных с хроническим наружным отитом.

Отек слухового прохода, эритема и густая комковатая оторрея — основные признаки острого заболевания. Сера, как правило, белого цвета и мягкой консистенции в противоположность ее желтому цвету и более твердой консистенции в норме. Часто проход настолько болезненный и опухший, что невозможна адекватная визуализация всего слухового прохода и БП, поэтому полное отоскопическое обследование следует отложить, пока не спадет выраженная отечность. Если БП визуализируется, она может быть непрозрачной; нормально мобильная, но утолщенная БП дает меньший ответ на положительное и отрицательное давление.

Другие объективные данные — пальпируемые болезненные лимфатические узлы в околоушной области, эритема и припухлость наружного уха и околоушной кожи. Редко бывают паралич лицевого нерва, другие нарушения черепных нервов, вертиго и/или НСТУ. Если все это имеет место, то вероятен *некротизирующий (злокачественный) наружный отит*. Эта инвазивная инфекция височной кости, основания черепа требует немедленных мер, внутривенного введения антибиотиков, визуального исследования для определения степени заболевания. Может появиться необходимость в хирургическом вмешательстве с целью получения культур или кусочков нежизнеспособной ткани. *P. aeruginosa* — наиболее частый возбудитель этого отита; к счастью, у детей встречается редко и на-

блюдается только при нарушении иммунитета и неправильном питании.

**Диагностика.** Диффузный наружный отит можно принять за фурункулез, СрО и мастоидит. Фурункулы возникают в боковой волосистой части наружного слухового прохода; обычно фурункулез приводит к локализованной припухлости слухового прохода, ограничиваясь одним квадрантом, в то время как при наружном отите наблюдается концентрическая припухлость и всего прохода. При СрО БП может быть перфорированной, сильно втянутой или выпяченной и неподвижной; слух обычно снижен. Если среднее ухо дренируется через перфорированную БП или тимпаностомическую трубу, может возникнуть вторичный наружный отит; если же БП не визуализируется в силу дренирования или припухлости слухового прохода, то трудно отличить СрО от дренирования при наружном отите в острой форме. Боль при манипулировании с наружным ухом и значительный лимфаденит не являются обычными признаками СрО, и эти данные помогают в дифференциальной диагностике. Иногда околоушной отек настолько обширный, что ушная раковина выдвинута вперед, создавая состояние, которое можно принять за острый мастоидит и поднадкостничный абсцесс; при мастоидите позадиушная складка сглаживается, при наружном отите она сохраняется лучше. При остром мастоидите обычно наблюдается СрО и нарушение слуха; болезненность отмечается над сосцевидным отростком, но не при движении наружного уха; при отоскопическом исследовании возможно провисание задней стенки слухового прохода.

**Лечение.** Местные ушные препараты, содержащие неомицин (активный против грамположительных и некоторых грамотрицательных микроорганизмов, особенно видов *Proteus*) или колистин либо полимиксин (активные против грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas*), и кортикостероиды эффективны при лечении большинства форм острого наружного отита. Новые препараты в виде ушных капель не содержат ототоксичных антибиотиков. Если в слуховом проходе отмечается отечность, в него необходимо ввести ватный жгутик и капать 3 раза в день на жгутик капли в течение 24–48 ч; после этого жгутик можно вынуть, а местный антибиотик продолжать применять. Через 2 или 3 дня лечения отек слухового прохода заметно уменьшается, слуховой проход и БП лучше про-

смазываются. Если боль сильная, может потребоваться прием внутрь анальгетиков (ибупрофен, кодеин).

По мере ослабления воспалительного процесса обработка слухового прохода с помощью аспирации или аппликатора с ватным тампоном на кончике для удаления продуктов распада повышает эффективность местных лекарственных средств. При подострой и хронической инфекции периодическое очищение слухового прохода играет существенную роль. При тяжелом остром наружном отите с лихорадкой и лимфаденитом могут быть показаны антибиотики перорально или парентерально; необходимо определить чувствительность микроорганизмов к антибактериальным средствам, при необходимости — модифицировать эмпирическое лечение антибиотиками. Для грибковой инфекции (отомикоз) наружного слухового прохода характерны «пушистые» продукты распада белого цвета, иногда с заметными черными спорами; лечение заключается в очистке прохода и применении противогрибковых растворов, таких как клотримазол и нистатин; среди других противогрибковых препаратов 25% ацетат *m*-крезила, 2% раствор генцианового фиолетового и тимерозал 1:1000.

**Профилактика.** Профилактические меры необходимы для лиц, склонных к рецидивам, особенно в отношении детей, увлекающихся плаванием. Наиболее эффективной профилактикой является введение в проход разведенного спирта или уксусной кислоты (2%) сразу же после плавания или купания в ванне. В острый период наружного отита пациентам запрещается плавать, а во время принятия ванны уши необходимо защищать от попадания воды.

## Другие болезни наружного уха

**Фурункулез.** Его вызывает *S. aureus*, поражает только волосистую наружную треть слухового прохода. Легкие формы лечат приемом внутрь антибиотиков, активных против *S. aureus*, при абсцессе возможны разрез и дренирование.

**Острый панникулит.** Это заболевание наружного уха и наружного слухового прохода обычно вызывает *Streptococcus* группы А, а иногда *S. aureus*. Кожа при этом краснеет, становится горячей и уплотненной, без четкой границы. Возможна лихорадка при наличии небольшого экссудата или отсутствии его в слуховом проходе. Парентеральное

введение пенициллина G или пенициллиназа-резистентного пенициллина — вариант лечения.

**Перихондрит/хондрит.** Перихондрит — это инфекция, поражающая кожу и надхрящницу наружного уха; распространение инфекции на хрящ называется *хондритом*. Слуховой проход, особенно боковая сторона, может также быть вовлечен в процесс. Начальный перихондрит бывает трудно отличить от панникулита, так как для обоих характерны покраснение кожи, отечность и болезненность. Основной причиной перихондрита/хондрита и панникулита является травма (случайная или ятрогенная, разрыв или ушиб), включая прокалывание ушей (особенно в области хряща). Наиболее частый возбудитель — *P. aeruginosa*, хотя можно обнаружить другие грамотрицательные, а иногда и грамположительные микроорганизмы. Лечение системными антибиотиками, часто парентеральное; возможно оперативное вмешательство с целью дренировать абсцесс или удалить нежизнеспособную ткань либо хрящ. При наличии инфекции нельзя носить в ушах никаких украшений.

**Дерматоз.** Различные дерматозы (себорейный, контактный, инфекционный, экземовидный или нейродерматоидный) являются обычной причиной воспаления наружного слухового прохода; в этих условиях острый наружный отит возникает из-за царапин или попадания инфицирующих микроорганизмов.

**Себорейный дерматит** характеризуется салными чешуйками, которые отслаиваются и рассыпаются по мере отделения от эпидермиса; обычно сопровождается изменениями в области волосистой части головы, лба, щек, бровей, в заушной области и раковине.

**Контактный дерматит** наружного уха или слухового прохода возможен при ношении сережек или применении местных ушных препаратов, таких как неомидин, который может привести к эритеме, образованию пузырьков, отеку и мокнутию. Ядовитый плющ, дуб и сумах тоже могут вызвать контактный дерматит, как и средства ухода за волосами при индивидуальной чувствительности к ним.

**Эземовидный инфекционный дерматит** вызывается гнойной инфекцией наружного слухового прохода, среднего уха или соседнего отростка; дренирование гноя инфицирует кожу слухового прохода, наружного уха или того и другого. Пораженный участок мокнет, эритематозен или покрыт струпьями.

**Атопический дерматит** встречается у детей с семейной или индивидуальной аллергией в анамнезе; наружное ухо, в особенности заушная складка, утолщается, становится чешуйчатой и шелушится.

**Нейродерматит** распознается по сильному зуду и эритематозному утолщенному эпидермису на раковине и в отверстии слухового прохода.

Лечение дерматозов зависит от их типа, но необходимо использовать соответствующие местные препараты, исключить источник инфекции или контакта, если он определен, и устранить все дерматологические проблемы, лежащие в их основе. Кроме местных антибиотиков (или противогрибковых средств) подходят местные кортикостероиды, если подозревается контактный, атопический или экзематозный дерматит.

**Простой герпес.** Он может появиться в виде пузырьков на ушной раковине или губах. В конце концов пораженное место покрывается коркой и подсыхает, его можно принять за импетиго. Симптоматически подходит местное применение 10% раствора пероксида карбамида в безводном глицерине. **Синдром Рамзая Ханта** (herpes zoster уха) возможен вместе с пузырьчатым герпесом в слуховом проходе и наружном ухе, с параличом лицевого нерва и болью. Могут быть поражены другие черепные нервы, особенно VIII. Современное лечение herpes zoster уха включает системные противовирусные препараты, такие как ацикловир и кортикостероиды. У 50 % больных с этим синдромом функция лицевого нерва полностью не восстанавливается.

**Буллезный мiringит (воспаление БП).** Обычно связан с острой инфекцией верхних дыхательных путей, проявляется как инфекция уха, но с более сильной болью. При обследовании на БП можно наблюдать гемморагические или серозные пузырьки (буллы). Иногда эту патологию трудно отличить от острого СрО, так как большую буллу можно принять за выпячивание БП. Вызывают мiringит те же бактерии и вирусы, что и острый СрО. Лечение состоит в применении эмпирических антибиотиков и лекарственных средств для снятия боли; кроме ибупрофена или кодеина при сильной боли какое-то облегчение могут дать местные ушные капли. Вскрытие буллы, хотя в этом нет необходимости, быстро облегчает боль.

**Экзостоз и остеома.** Экзостоз представляет собой доброкачественную гиперплазию надхрящницы и нижележащей кости наружного слухового про-

хода, часто встречается у тех, кто много плавает в холодной воде. Экзостоз занимает обширные участки, часто бывает множественным и двусторонним. Остеома — доброкачественный костный нарост в слуховом проходе неясного генеза, обычно одиночный, крепится с помощью узкой ножки к тимпаносквямозной и тимпаномастоидной линии швов. Те и другие, как правило, встречаются у мужчин; экзостоз встречается чаще, чем остеома. Хирургическое вмешательство рекомендуется, если большие разрастания приводят к образованию серной пробки, закупорке слухового прохода или нарушению слуха.

## Глава 710

### Средний отит

Джек Л. Парадайз (Jack L. Paradise)

#### Общие сведения

Следующее обычное простудное заболевание — средний отит (СрО), который чаще всего диагностируется и, вероятно, наиболее распространен у детей в США при максимуме заболеваемости и распространенности в возрасте 6–20 мес. СрО с лихорадкой — наиболее общепринятая причина назначения антибактериальных препаратов детям и часто единственное или главное основание для операции у младенцев и детей младшего возраста, а именно мiringотомии с введением тимпаностомических трубок, аденоид- и аденотонзиллэктомии. Важной особенностью СрО является предрасположенность к хронизации и рецидивированию. В общем, чем раньше ребенок переживет первый случай, тем выше степень последующей проблемы, измеряемой частотой рецидивов, тяжестью и стойкостью истечения из среднего уха.

СрО требует внимания клиницистов по нескольким направлениям. Часто возникают трудности при установлении точного диагноза у младенцев и детей младшего возраста. Симптомы могут отсутствовать или не проявляться, особенно в раннем младенчестве и при хронической болезни. БП может стать тусклой из-за серы, удаление которой бывает труднодоступно и трудоемко. Нарушения БП могут быть трудно различимыми, и их трудно оценить. При таких проблемах обычна гипер- или гиподиагностика. Если диагноз СрО любого типа

установлен, его значимость для здоровья и хорошего самочувствия ребенка и оптимального способа лечения — нерешенные вопросы и предмет дискуссии. Неуверенность обусловлена неполной осведомленностью и отсутствием консенсуса относительно степени риска для здоровья при имеющемся консервативном или хирургическом лечении, вероятности отдаленных последствий среднего отита. К ним относятся возможное прямое воздействие в виде повреждения среднего и внутреннего уха, нарушение слуха и возможные косвенные воздействия в виде длительного нарушения речи, языка, познавательного и психосоциального развития. Действительно ли воздействия, связанные с развитием, имеют место, — остается предметом продолжающегося исследования.

Спектр заболеваний среднего уха, объединенных термином «средний отит», имеет два основных компонента: инфекция, которая называется *гнойный острый отит (ГОО)*, и обычно неинфекционное воспаление с истечением, так называемый *негнойный секреторный средний отит, или средний отит с истечением (СОИ)*. Эти два типа среднего отита взаимосвязаны: обычно инфекция сменяется остаточным неинфекционным воспалением и истечением, которое, в свою очередь, предрасполагает к рецидиву инфекции. В одном наблюдении у младенцев, внимательно наблюдаемых в течение первого года жизни, обычно вновь развивался СОИ, часто после ГОО. Такие результаты наводят на мысль, что чаще всего СОИ может быть формой СрО, который сначала развился у младенца раннего периода жизни. Истечение из среднего уха (ИСУ) — признак как ГОО, так и СОИ, и при обоих состояниях служит проявлением воспаления слизистой оболочки среднего уха. У детей со СрО воспаление слизистой оболочки обычно также происходит в сосцевидном отростке — в продолжении полости среднего уха.

СрО сопровождается КТУ различной степени — от 0 до 50 дБ. Обычны нарушения в 21–30 дБ. Если большинство случаев СрО проходит в течение нескольких недель, то ИСУ продолжается 3 мес. или более почти в 10–25 % случаев.

## Эпидемиология

Проведено много работ по эпидемиологии СрО с широким разнообразием моделирования, методологии, результативных показателей, сфер и

обобщений. Их выводы неоднозначны. Различие можно отнести на счет разницы в группах или интенсивности контроля, точности определения болезни или комбинации этих факторов. Факторы, известные или, как считают, оказывающие влияние на развитие СрО, включают возраст, пол, расу, генетический фон, социальный и экономический статус, тип вскармливания в младенчестве, степень воздействия табакокурения, степень общения с другими детьми, наличие или отсутствие респираторной аллергии и время года. Дети с врожденной черепно-лицевой аномалией определенного типа особенно предрасположены к СрО.

**Возраст.** Большинство исследований по распространенности СрО включает младенцев из семей низкого социально-экономического статуса. В этих исследованиях один случай СрО или более встречался у 61–73 % младенцев до 6 мес., у 77–85 % — до 1 года и у 77–99 % — до 2 лет; средние кумулятивные пропорции дней с ИСУ составляют 12–27 % в течение первого года жизни и 15–18 % — второго. Данные о младенцах из семей среднего класса ниже: один случай СрО или более у 36–46 % детей до 6 мес., 63–77 % — до 1 года и 66–90 % — до 2 лет. Средние кумулятивные пропорции дней с ИСУ у этих младенцев составляют 5–15 % во время первого года жизни и 6–11 % — второго. Показатели были самые высокие для возраста 6–20 мес. После 2 лет частота и распространенность сильно снижаются, хотя эта болезнь остается относительно распространенной в первые школьные годы. Среди возможных причин повышенной заболеваемости у младенцев и детей младшего возраста слабо развитая иммунная защита, увеличенная носоглоточная лимфоидная ткань, менее благоприятные факторы слуховой трубы, как структурные, так и функциональные, и повышенная продолжительность горизонтального положения.

**Пол.** Хотя в некоторых исследованиях не нашли полозависимой разницы при СрО, в других, более убедительных исследованиях обнаружили более высокую распространенность среди мальчиков. Мальчиков намного чаще оперируют с целью ослабить эффекты или снизить количество случаев СрО (тимпаностомия, введение трубки, тимпанопластика и аденоидэктомия).

**Раса.** СрО особенно распространен и в тяжелой форме среди детей коренных американцев и туземцев Австралии. Исследования по сравнению случаев СрО среди белых и черных детей дали

противоречивые результаты. В общем показателе, предполагающие разницу, базирующуюся на расовом происхождении распространенности, вероятно, определяются разницей в социально-экономическом статусе и сопутствующих факторах, доступности или обеспечении ухода, интенсивности наблюдения или точности диагностики либо комбинации этих факторов.

**Генетический фон.** Заболевание среднего уха имеет склонность «бежать по семьям». Исследования показали, что СрО имеет наследственный компонент; конкордантность СрО гораздо выше среди монозиготных, чем дизиготных близнецов.

**Социально-экономический статус.** Длительное время нищета считалась способствующим фактором как развития, так и тяжести СрО. По последним данным, низкий социально-экономический статус является одним из важнейших, если не самым важным фактором риска этой болезни. Способствуют этой взаимосвязи некоторые детали, включая тесноту, плохие гигиенические условия, питание ниже оптимального, ограниченный доступ к медицинской помощи и недостаточные ресурсы для выполнения предписанных схем лечения.

**Грудное и искусственное вскармливание.** Во многих исследованиях показан защитный эффект грудного вскармливания против СрО. Он, конечно, ограниченный, но может быть выше среди неблагополучных, чем благополучных детей. То, что защитный эффект объясняется самим молоком, а не механикой грудного вскармливания, доказано в исследовании младенцев с расщелиной нёба, кормление которых — грудное или искусственное — осуществлялось через искусственную компрессионную кормилцу.

**Курение табака.** Взаимосвязь между распространенностью СрО и домашним курением табака показана в некоторых исследованиях. Несмотря на неопределенность, в настоящее время кажется целесообразным включить воздействие курения табака в список общепринятых факторов риска.

**Взаимодействие с другими детьми.** Во многих исследованиях установлена выраженная связь между распространенностью СрО и степенью повторного воздействия на других детей. Вместе, но независимо социально-экономический статус семьи и степень воздействия других детей, оказывается, создают два наиболее важных фактора риска СрО.

**Сезонная зависимость.** В климате с перепадом температур и, соответственно, заболеваемостью

инфекциями верхних дыхательных путей наиболее высокие показатели СрО в холодные месяцы и самые низкие — летом, когда тепло.

**Врожденные пороки.** СрО фактически является обычным у младенцев с не восстановленной расщелиной нёба и преобладает у детей с расщелиной подслизистой основы нёба, другими черепно-лицевыми пороками и синдромом Дауна. Наличие этой расщелины можно подозревать у детей с гиперназальной речью, удвоением нёбного язычка или назального срыгивания во время кормления в анамнезе.

**Другие факторы.** Опубликованные данные, что ограничение использования соски приводит к снижению заболеваемости СрО, нельзя считать убедительными. Оказывается, что ни возраст матери, ни масса тела, ни время года при рождении не влияют на заболеваемость СрО, если принимать во внимание другие демографические факторы.

## Этиология

**Острый средний отит.** Патогенные бактерии можно высеять из отделяемого среднего уха приблизительно в 65–75 % случаев острого среднего отита (ОСО); в остальных случаях культура бактерий не показывает ни роста, ни наличия микроорганизмов, обычно рассматриваемых как непатогенные. Доминируют три патогенных микроорганизма: *Streptococcus pneumoniae* — в 40 % случаев, нетипабельный *Haemophilus* — приблизительно 25–30 % и *Moraxella catarrhalis* — около 10–15 % случаев. Все другие патогенные микроорганизмы составляют приблизительно 5 %, включая *Streptococcus* группы А, *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*. *S. aureus* и грамотрицательные микроорганизмы обычно обнаруживают у новорожденных при госпитализации; в поликлиниках распространение этих патогенных микроорганизмов среди младенцев очень малого периода жизни сходно с таковым среди младенцев постарше. Данные говорят о том, что *H. influenzae* чаще приводит к рецидиву, чем начальные периоды ОСО.

Респираторные вирусы (или РНК-содержащие вирусы — риновирус и РСВ) можно также обнаружить в экссудате среднего уха или чаще вместе с патогенными бактериями. ОСО — обычное осложнение у детей с бронхолитом; однако в содержимом, получаемом из среднего уха путем

аспирации, постоянно присутствуют патогенные бактерии, свидетельствуя, что РСВ редко является единственной причиной ОСО. До конца неясно, могут ли одни вирусы при каких-то обстоятельствах вызвать ОСО или их роль ограничивается установлением фазы бактериальной инвазии, а возможно, усилением воспаления и помехой разрешения бактериальной инфекции.

**Средний отит с истечением.** Посев экссудата среднего уха у детей с СОИ обычно стерильный, но патогенные организмы, которые находят при ОСО, выделяются и приблизительно у 30 % детей с СОИ. Кроме того, в различных исследованиях детей с СОИ, включая анализ отделяемого с помощью ПЦР, обнаружили, что жидкость среднего уха содержит бактериальную ДНК и/или вирусную РНК в гораздо больших пропорциях. В исследованиях специальными методами *Chlamydia pneumoniae* и *Alloiococcus otitidis* были идентифицированы в отделяемом у детей с СОИ. Значение этих различных позитивных идентификаций спорное; неясно, показательны ли обнаруженные микроорганизмы и материалы для текущей в данный момент инфекции или уже прошедшей.

## Патогенез

Обычно ОСО вызывают патогенные бактерии и вирусы. Однако главное в развитии СрО — роль слуховой трубы. Обычно труба пассивно закрыта, открывается она сокращением мышцы *tensor veli palatini*. По отношению к среднему уху труба выполняет три основные функции: вентиляция, защита и очистка. По-видимому, наиболее важна вентиляция — состояние слизистой оболочки среднего уха зависит от постоянного поступления воздуха из носоглотки через слуховую трубу. Нарушение вентиляции из-за обструкции трубы инициирует комплексное воспаление, которое включает секреторную метаплазию, блок мерцательной транспортной системы и истечение жидкости в барабанную полость. Вероятно, нарушение вентиляции среднего уха лежит в основе всех случаев СОИ и, по крайней мере, способствует развитию большинства из них.

Похоже, обструкция трубы возможна по трем причинам: сдавление ее просвета гипертрофированной носоглоточной лимфоидной тканью или опухолью; сужение просвета из-за воспаления слизистой оболочки трубы, чаще вследствие ин-

фекции верхних дыхательных путей; внутристеночная обструкция из-за повреждения механизма открывания трубы, что приписывается аномальной мышечной функции трубы или избыточной растяжимости ее стенок трубы либо тому и другому. Прогрессирующее снижение растяжимости стенки трубы с возрастом может объяснить прогрессирующее уменьшение распространенности СрО по мере взросления детей. Функции защиты и очистки слуховой трубы тоже могут быть вовлечены в патогенез СрО. Таким образом, если трубы доступны или сильно растяжимы, то они не смогут защитить среднее ухо от рефлюкса инфекционного носоглоточного секрета, в то время как нарушение функции мерцательной очистки трубы может способствовать как возникновению, так и персистенции инфекции. Укороченная и более горизонтальная ориентация трубы у младенцев и детей младшего возраста может повысить вероятность рефлюкса из носоглотки, но, с другой стороны, может облегчить функцию вентиляции трубы.

Хотя СрО может развиваться и продолжаться и при отсутствии явной инфекции дыхательных путей, многие случаи, если не большинство, инициируются вирусной или бактериальной инфекцией верхних дыхательных путей. В детских садах ОСО наблюдался приблизительно у 30–40 % детей с респираторным заболеванием, вызванным РСВ, вирусами гриппа или аденовирусами, и приблизительно у 10–15 % детей с респираторным заболеванием, вызванным вирусом парагриппа, рино- или энтеровирусами. Вирусная инфекция верхних дыхательных путей приводит к облегчению цитокинеза и медиаторов воспаления, некоторые из них могут вызвать дисфункцию слуховой трубы. Респираторные вирусы могут инициировать носоглоточную бактериальную колонизацию и адгезию и нарушить иммунную защиту хозяина против бактериальной инфекции. У детей с бактериальной инфекцией среднего уха данные неопределенные: то ли вирусы способны усилить воспалительный процесс, то ли помешать прекращению инфекции.

Дефицит IgA обнаружен у некоторых детей с рецидивом ОСО, но значимость его неясна, поскольку дефицит IgA также нередок у детей без рецидива ОСО. Дефицит выборочного подкласса IgG (несмотря на абсолютно нормальную сыворотку) можно обнаружить у детей с рецидивом ОСО вместе с рецидивной бронхолегочной инфекцией,

которая, вероятно, лежит в основе восприимчивости к инфекции. Дети с рецидивом СрО, не связанного с рецидивом инфекции в других очагах, редко имеют иммунодефицит, идентифицируемый без труда. Тем не менее данные, что невыраженный иммунодефицит играет роль в патогенезе рецидива ОСО, представлены исследованиями реакции антител на различные типы инфекций и иммунизацию; по результатам наблюдений, что грудное вскармливание в противоположность искусственному дает ограниченную защиту против СрО у младенцев с нёбной расщелиной; по данным исследований, в которых грудные дети с рецидивом ОСО достигали показателя защиты с помощью бактериального полисахаридного иммуноглобулина, вводимого внутримышечно, или поликлонального иммуноглобулина, вводимого внутривенно. У детей с нёбной расщелиной основной хронический воспалительный процесс среднего уха, по-видимому, является нарушением механизма открывания слуховой трубы из-за большей растяжимости ее стенки. Другим возможным фактором является нарушенная работа нёбно-глочного клапана, что может привести к нарушению аэродинамической и гидродинамической связи в носоглоточной и проксимальной частях евстахиевых труб. У детей с другими черепно-лицевыми аномалиями и с синдромом Дауна большая распространенность СрО предположительно происходит из-за структурной и/или функциональной аномалии слуховой трубы. Отсутствуют убедительные данные, что в патогенезе СрО играет роль респираторная аллергия, однако у детей с обоими состояниями, возможно, отит усиливается из-за аллергии.

### Клинические симптомы

Симптомы и признаки ОСО очень разнообразны особенно у младенцев и детей грудного возраста. Возможен разрыв БП с гноетечением; доказательством ушной боли могут быть держание или дергание за ухо, повышение температуры тела раздражительность или другие общие признаки симптомы могут отсутствовать, и болезнь обнаруживают при плановом обследовании. Обычно СОИ не сопровождается явными симптомами, и сопутствующая КТУ остается невыявленной, особенно у детей младшего возраста. Иногда дети могут жаловаться на небольшой дискомфорт или чувство распирания в ухе.

### Обследование БП

**Отоскопия.** Врачи, кроме отоларингологов, которые могут пользоваться операционным микроскопом, обычно осматривают БП с помощью отоскопа. Имеется два типа насадок для отоскопа: *хирургический, или операционный, и диагностический, или пневматический* (рис. 710.1). В хирургическую насадку встроена линза, которая вращается по широкой дуге, источник света вне корпуса обеспечивает доступ инструмента в наружный слуховой проход и к БП. Подходящим инструментом является Welch Allyn (Skeneateles NY), модель 21700. Использование хирургической головки оптимально для удаления серы или продуктов распада из прохода при прямом наблюдении и необходимо для успешного прокола БП или мириготомии. У диагностической головки линза побольше, встроены источник света и есть нишпель для подсоединения резиновой груши и трубок. Когда прикрепленное зеркало плотно подгоняется в наружном слуховом проходе, создается воздухонепроницаемый отсек посредством свода насадки головки отоскопа, груши и трубки, зеркала в проксимальной части наружного слухового прохода. Подходящим инструментом является Аллэн, модель 20200. Зеркала многократного использования, такие как поставляемые с отоскопом, доставляют пациенту меньше дискомфорта, чем более тонкие съёмные зеркала,



**Рис. 710.1.** Типы отоскопов. Слева: отоскоп с хирургической или рабочей головкой. Справа: отоскоп с диагностической головкой, с резиновой грушей для пневматической отоскопии

а использование зеркала с резиновым наконечником или добавление небольшого рукава резиновой трубки, установленного на верхушке пластмассового зеркала, снижает дискомфорт пациента и повышает возможность добиться соответствующей подгонки и воздухопроницаемости. Наблюдая, как груша попеременно слабо сжимается и отпускается, можно оценить степень мобильности БП в ответ как на отрицательное, так и положительное давление. При использовании обоих типов головок отоскопа яркое освещение важно для получения адекватной визуализации БП.

#### **Очистка наружного слухового прохода.**

Если БП скрыта серой, то ее можно удалить при прямом наблюдении через хирургическую головку отоскопа, используя кюретку Бака (N-400-0, Storz Instrument Co.). Оставшиеся кусочки можно затем убрать, используя аппликатор Фаррелла (N 2001F Storz Instrument Co.) (рис. 710.2) с помощью его наконечника верхушки (с треугольным сечением), обернутым кусочком сухой или смоченной спиртом ваты, чтобы получить вид сухой или влажной «швабры». Можно применить легкое отсасывание, используя французскую трубку для отсоса из ушей № 7. Во время этой процедуры лучше держать младенца или грудного ребенка в положении лежа, повернув его голову налево или направо в зависимости от того, какое ухо очищается. Взрос-



**Рис. 710.2.** Вверху: кюретка Бака. Узкий калибр металла, формирующего конечную петлю. В центре: аппликатор Фаррелла. Наконечник, треугольный по сечению. Внизу: аспиратор для пункции барабанной перепонки

лый, обычно это родитель, может положить одну руку на каждую из ягодиц и зафиксировать бедра ребенка на столе для осмотра, при необходимости используя свое тело для дополнительной фиксации. Другой взрослый может одной рукой удерживать голову ребенка, а второй — свободную руку ребенка, меняя руки при проведении процедуры с другим ухом. У детей достаточного возраста для сотрудничества, обычно начиная с 5 лет, очистить ухо можно проще, безопаснее и менее травматично с помощью лаважа при отсутствии перфорации БП. Система Welch Allen (модель 29300) для очищения ушей — удобное устройство для проведения лаважа.

**Показатели барабанной перепонки.** Основные характеристики БП — контур, цвет, прозрачность, структурные изменения, если они есть, и мобильность. Обычно контур перепонки *слегка вогнутый*, среди аномалий — выпячивание или, наоборот, чрезмерное втяжение. Нормальный цвет барабанной перепонки *жемчужно-серый*. Эритема может быть признаком воспаления, но если она не сильновыраженная, то только эритема может быть результатом плача или сосудистого прилива. Ненормальная белизна перепонки может быть результатом рубцевания или наличия жидкости в полости среднего уха; жидкость тоже может придавать янтарный, бледно-желтый или (редко) голубоватый цвет. Обычно перепонка прозрачная, хотя помутнение в какой-то степени может быть нормой в первые несколько месяцев жизни, позднее помутнение означает рубцевание или, чаще, истечение. Структурные изменения включают шрамы, перфорации и карманы в результате втяжения. Среди всех характеристик БП мобильность наиболее важна при определении ИСУ. Следует отметить, что мобильность не является симптомом по типу все или ничего; хотя абсолютное отсутствие мобильности (при отсутствии перфорации БП) фактически всегда показательно для ИСУ, значительное ее нарушение бывает наиболее часто.

#### **Диагностика**

ОСО и СОИ дифференцируют на клинической основе во многих случаях простым способом, но поскольку каждое состояние может эволюционировать в другое без четкой дифференциации объективных данных, любая схема различий между ними в какой-то степени условна. Тем не менее в

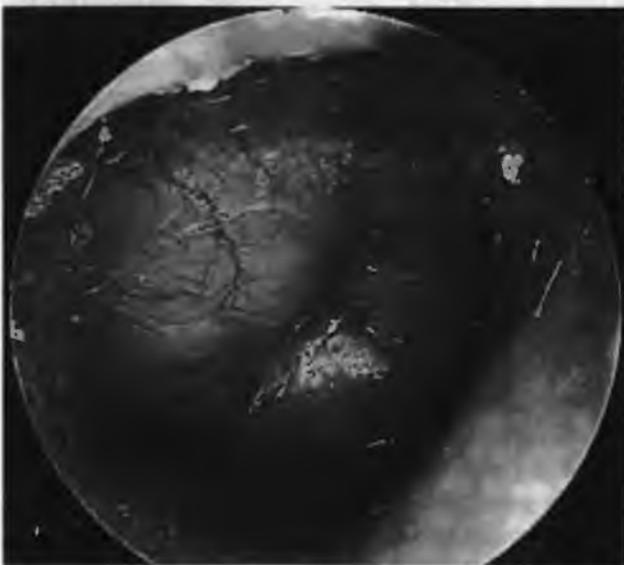
эпоху повышенной бактериальной резистентности установление различий между ОСО и СОИ стало очень важным для определения вида лечения. Очевидно, что гнойная оторея в самом начале характерна для ОСО; таким образом, трудность определения различий между ОСО и СОИ с клинической точки зрения ограничено условиями, при которых гнойная оторея отсутствует. Как ОСО без отореи, так и СОИ сопровождается объективными признаками ИСУ, а именно наличием по крайней мере двух или трех аномалий БП: изменение цвета — белое, желтое, янтарное или (редко) голубоватое, помутнение не из-за рубцевания, сниженная или отсутствующая мобильность. При СОИ воздушно-жидкостный уровень или воздушные пузырьки с небольшим количеством жидкости могут быть видимы позади БП, что нередко характерно для начинающегося завершения воспалительного процесса.

Для подтверждения диагноза ОСО у ребенка с ИСУ необходимо наличие четкого выпячивания БП с эритемой или без нее, ИСУ должно сопровождаться болью в ухе, что важно с клинической точки зрения. Одной невыраженной эритемы недостаточно; эритема без наличия других отклонений от нормы может быть вызвана плачем или сосудистым проявлением. Молоточек может быть скрыт, а БП похожа на бублик без дырочки, но с западанием посередине (рис. 710.3), или может скрывать-

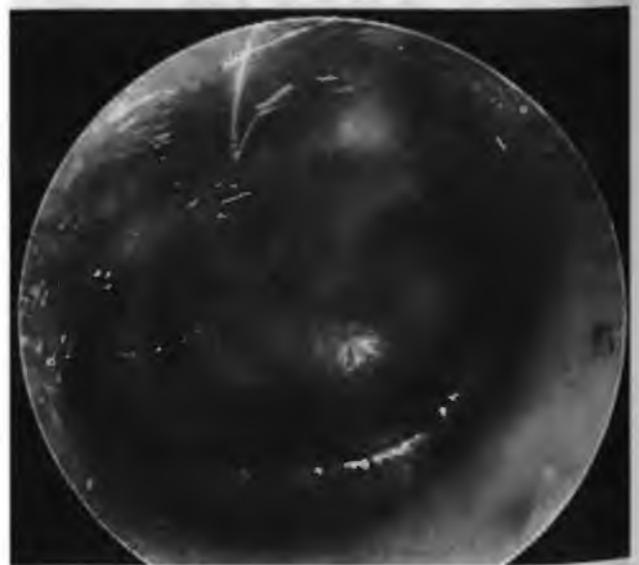
ся под поверхностными буллами, или иметь вид буллезника. **Буллезный миригит** — это объективное проявление ОСО, этиологически не отдельная форма. Через несколько дней после его начала выпячивание перепонки может уменьшиться даже при наличии инфекции, еще продолжающейся, за исключением самого начала ОСО, когда истечение может быть еще не очень явным, боль в ухе и выраженная эритема БП являются единственными локальными клиническими симптомами.

При СОИ выпячивание БП может отсутствовать или быть слабовыраженным, она бывает втянута (рис. 710.4); эритема отсутствует или небольшая, но может увеличиться от плача или в результате поверхностной травмы наружного слухового прохода при очищении его от серы или при отоскопическом обследовании. У детей с ИСУ, но без выпячивания БП наличие явной боли в ухе обычно характерно для ОСО, но диагноз последнего не подтверждается наличием только неспецифических симптомов, таких как повышенная температура тела, раздражительность, анорексия, рвота и диарея. Упрощенная схема дифференциации предусматривает диагноз ОСО, когда у ребенка кроме ИСУ есть данные, касающиеся недавней боли в ухе, что клинически важно, или в БП наблюдается заметная краснота либо четко выраженное выпячивание (рис. 710.5).

Обычно как до, так и после СрО, а также при его отсутствии БП может быть втянута вследствие



**Рис. 710.3.** Барабанная перепонка при остром среднем отите. См. также цветную вкладку



**Рис. 710.4.** Барабанная перепонка при среднем отите с истечением. См. также цветную вкладку

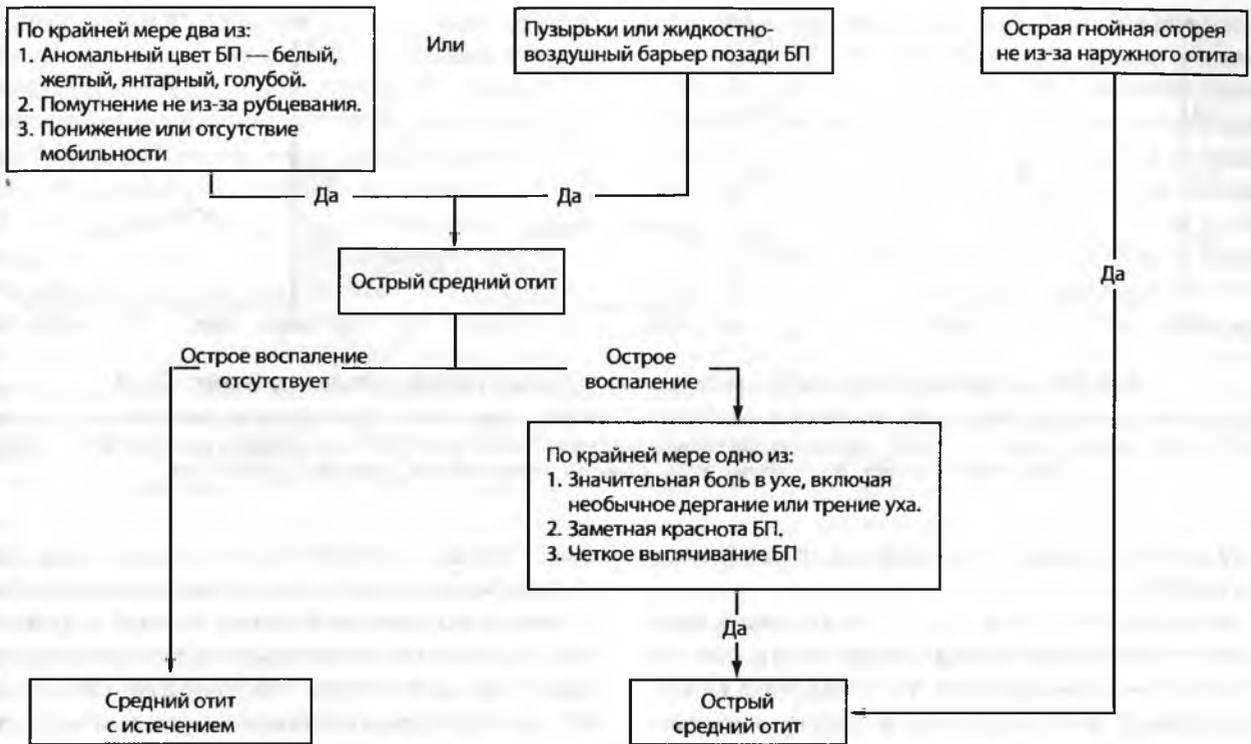


Рис. 710.5. Алгоритм различия острого среднего отита и среднего отита с истечением

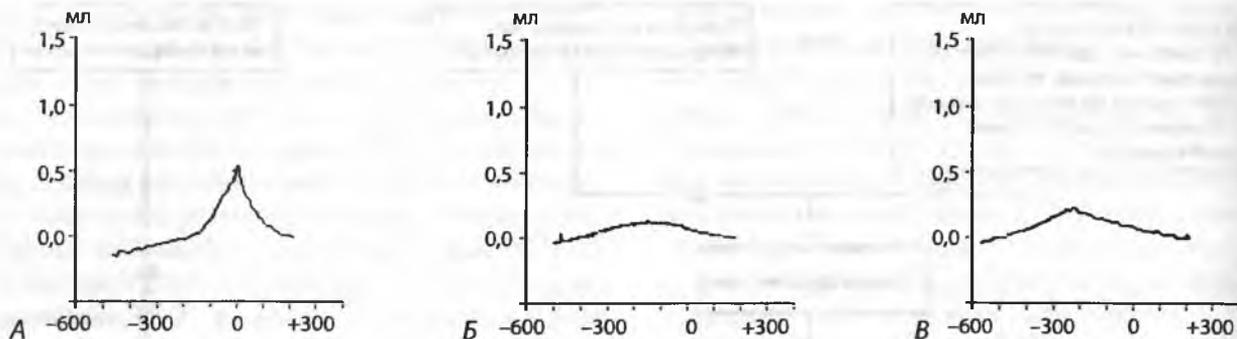
отрицательного давления воздуха в среднем ухе, по-видимому, вследствие более быстрой диффузии воздуха из полости среднего уха по сравнению с его поступлением через слуховую трубу. Небольшое втяжение нельзя считать патологическим, хотя у некоторых детей оно сопровождается небольшим кондуктивным нарушением слуха. Однако более сильное втяжение имеет важное значение, это будет обсуждаться в разделе осложнений СрО.

**Тимпанометрия.** Тимпанометрия (также используется термин «тестирование на акустический иммитанс») — это простая быстрая нетравматичная проверка, которая дает объективные данные о наличии или отсутствии ИСУ. Тимпанограмма показывает эластичность БП в электроакустических терминах, которые можно считать грубым эквивалентом мобильности БП, визуально определяемой во время пневматической отоскопии. Тест зависит от того, что абсорбция звука БП изменяется обратно пропорционально ее жесткости, если жесткость перепонки наименьшая, а ее эластичность наивысшая, то давление воздуха на каждую из поверхностей — давление воздуха на среднее и внутреннее ухо — одинаково. Все, что может сделать БП жесткой, например царапина

(когда давление на обе поверхности становится разным), рубцевание (мембраны или прилегающих к ней образований) или накопление жидкости в среднем ухе, повышает ее акустический импеданс, или установленный соответственно эквивалентно, снижает ее акустическую *полную проводимость* (ранее употреблялся термин «эластичность»).

Тимпанограммы можно разделить на три категории:

1. Записи, характерные для высокой полной проводимости (измеряются высотой максимума), относительно крутого градиента (т. е. остроугольный максимум), давление воздуха на среднее ухо (положение максимума, выраженного давлением воздуха), что соответствует приблизительно атмосферному давлению (рис. 710.6, А). Обычно предполагается, что такая запись отражает нормальный статус среднего уха.
2. Записи, характерные для низкой полной проводимости и отрицательного или неопределенного давления воздуха на среднее ухо и часто называемые *плоскими* (рис. 710.6, В). Принято считать, что такие записи обычно указывают на нарушения в среднем ухе, которое вызывает повышенный импеданс. Несомненно, такое на-



**Рис. 710.6.** Тимпанограмма с использованием анализатора среднего уха Grason-Stadler GSI 33:

*А* — высокая полная проводимость, крутой уклон (т. е. остроугольный максимум), давление воздуха в среднем ухе почти равно атмосферному (нулевое в декапаскалях — *daPa*); *Б* — низкая полная проводимость и неопределяемое давление воздуха в среднем ухе; *В* — немного пониженное давление, постепенный уклон и заметно отрицательное давление в среднем ухе

рушение у младенцев и детей чаще всего бывает при ИСУ.

3. Записи, характерные для промежуточных данных: слегка пониженная проводимость, часто в сопровождении постепенного градиента (тупоугольный максимум), или отрицательное давление воздуха в среднем ухе, или комбинации этих свойств (рис. 710.6, *В*). Такие записи не обязательно связаны с ИСУ, и их надо считать недиагностическими или неопределенными. Таким образом, чем ниже полная проводимость, чем более постепенный градиент и чем больше отрицательное давление воздуха в среднем ухе, тем выше вероятность ИСУ.

Кроме данных о состоянии среднего уха тимпанограмма отражает объем наружного слухового прохода, при перфорации БП или присутствии проводимой тимпаностомической трубки — объем среднего уха, воздухоносных ячеек сосцевидного отростка. Показания объема, превышающие 1 мл, особенно в связи с плоской записью, предполагает наличие перфорации или патентованной тимпаностомической трубки.

Хотя тимпанометрия довольно чувствительна к определению ИСУ, ее положительное прогностическое значение ограничено. Поэтому аномальные или спорные тимпанограммы часто находят при нормальном статусе среднего уха, особенно у младенцев. С другой стороны, иногда тимпанограмма бывает нормальной в начале ОСО. Использование тимпанограмм может быть полезным при скрининге в кабинете, устраняя необходимость в обычном отоскопическом обследовании больных, чья барабанная перепонка ранее визуализировалась, в

асимптомных случаях и чьи тимпанограммы классифицировались как нормальные, и для выявления больных, которым необходима помощь в дальнейшем, так как их тимпанограммы не соответствуют норме. Тимпанометрию можно использовать также для подтверждения, отбора или выяснения спорных отоскопических данных, для оценки наблюдения за больными с известным заболеванием среднего уха и отоскопического диагностирования ИСУ. Важно отметить то, что даже если тимпанометрия сможет спрогнозировать вероятность ИСУ, она не поможет отличить истечение при СОИ от ОСО.

**Акустическая рефлектометрия со спектральным градиентом (АРСГ).** Рефлектометрия — это новейший акустический тест состояния среднего уха путем получения ответа БП на звуковой стимул (см. гл. 707). Прибор анализирует отражательную способность звуковых волн относительно частоты и представляет результаты углов спектрального градиента, которые устанавливают соотношение с вероятностью ИСУ. Угол более  $95^\circ$  указывает на малый риск ИСУ, менее  $49^\circ$  — на высокий риск. Прибор небольшой и портативный, обеспечивает быстрый отсчет показаний. Однако получаемая информация о статусе среднего уха более ограниченная, чем при тимпанометрии. Данные относительно точности рефлектометрии и тимпанометрии в прогнозировании ИСУ разнородны. Как и тимпанометрия, АРСГ не помогает отличить СОИ от ОСО.

## Лечение

Лечение СрО зависит от того, будет ли это ОСО или СОИ.

**Лечение ОСО.** Отдельные случаи ОСО обычно лечили противомикробными препаратами. Однако повышенная устойчивость бактерий к ним побудила некоторых авторов рекомендовать отменить противомикробное лечение, за исключением случаев, когда симптомы устойчивы в течение 2–3 дней или наблюдается ухудшение. Эта рекомендация возникла из-за того, что противомикробные средства применяются не для лечения отдельных случаев ОСО, а для лечения СОИ или как попытка избежать рецидива ОСО. Профилактика неадекватного использования антибиотиков в последних случаях должна способствовать снижению их использования для лечения СрО в общем.

Три фактора убеждают в обычном лечении детей с настоящим ОСО противомикробными средствами. Во-первых, патогенные микробы — возбудители огромного количества случаев болезни. Во-вторых, симптоматическая положительная динамика и прекращение инфекционного воспаления происходят быстрее и последовательнее при лечении противомикробными препаратами, чем без них (хотя и большинство случаев фактически разрешается без лечения). В-третьих, быстрое адекватное лечение противомикробными препаратами может предотвратить гнойные осложнения. Резкий спад этих осложнений в последние 50 лет происходит, по крайней мере, частично благодаря широкому использованию противомикробных средств при лечении ОСО. Представляется целесообразным продолжать данную тактику лечения ОСО. В частности, не следует исключать противомикробные препараты в начальный период у детей с ОСО до 2 лет, болеющих систематически, у детей с тяжелой инфекцией, при недавних рецидивах ОСО или при невозможности обеспечить удовлетворительное наблюдение. По общему мнению, тактика исключения лечения в начальном периоде при легких формах у детей с пониженным риском заслуживает дальнейшего внимания, если устойчивость бактерий продолжает увеличиваться.

**Устойчивость бактерий.** Бактерии обладают выраженной способностью развивать устойчивость к противомикробным средствам. Среди механизмов адаптации: мутации в их β-лактамазах, которые позволяют этим ферментам дезактивировать новые β-лактамы средства, развитие внутриклеточного насоса, который удаляет антибиотики прежде, чем они начали действовать на бактерии, изменения протеинов в их клеточных оболочках, что способ-

ствует выводу антибиотиков и развитию протеинов-заместителей, которые не являются мишенью для антибиотиков. В общем проблема устойчивости бактерий за последние 10 лет все возрастала. Дети с самым высоким риском развития устойчивых бактерий (до 2 лет) находятся в постоянном контакте с большими группами детей или же недавно лечились противомикробными средствами. В проблеме устойчивости бактерий, особенно в связи со СрО, выделяют два аспекта. Во-первых, резистентные бактериальные средства, быстрому распространению которых способствовало их селективное воздействие в результате избыточного применения противомикробных средств, наиболее часто показаны детям при СрО. Во-вторых, многие штаммы каждой из патогенных бактерий, которые обычно вызывают ОСО, устойчивы к некоторым часто применяемым противомикробным средствам.

В настоящее время приблизительно 40 % штаммов нетипируемого *H. influenzae* и почти все штаммы *M. catarrhalis* устойчивы к аминопенициллину (ампициллин и амоксициллин). В большинстве случаев устойчивость возникает за счет выработки β-лактамазы, что можно преодолеть с помощью комбинации амоксициллина с ингибитором β-лактамазы, т. е. клавуланатом, или антибиотиком со стабильной β-лактамазой, таким как цефиксим. Однако случайные штаммы нетипируемого *H. influenzae*, которые не вырабатывают β-лактамазу, устойчивы к аминопенициллину, а другие β-лактамы антибиотики благодаря изменению протеинов находятся в связывании с пенициллином.

В настоящее время почти 50 % штаммов *S. pneumoniae* не чувствительно к пенициллину, делятся приблизительно поровну между штаммами — посредниками пенициллина и устойчивыми к нему. Устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину и другим β-лактамам происходит не за счет выработки β-лактамазы, а за счет изменений в протеинах, в связывании с пенициллином. Известно шесть связывающихся с пенициллином протеинов, и чем больше изменений в этих протеинах, тем выше степень их устойчивости. Однако этот механизм можно преодолеть, если в очаге инфекции добиться повышенной концентрации β-лактамов в течение достаточного периода времени. Многие штаммы *S. pneumoniae*, устойчивые к пенициллину, также стабильны и к другим противомикробным средствам, включая сульфаниламиды, макролиды и новейшие цефало-

спорины. Таким образом, повышение устойчивости к пенициллину обуславливает резистентность и к другим классам противомикробных средств. Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам быстро повышается — в настоящее время приблизительно 30 % штаммов. Идентифицировано два механизма устойчивости к макролидам: один механизм при посредничестве гена *mef(A)* включает насос оттока, который снижает межклеточное накопление макролидов и приводит к сопротивляемости низкого уровня; другой — с помощью гена *erm(B)* инициирует выработку рибосомной метилазы, которая модифицирует рибосомную РНК и приводит к высокой сопротивляемости. Последний механизм также вызывает устойчивость к клиндамицину, который в остальном обычно эффективен против резистентных штаммов *S. pneumoniae*. В отличие от  $\beta$ -лактамов устойчивость к макролидам нельзя преодолеть повышением дозы. В настоящее время единственным противомикробным средством, об резистентности которого к *S. pneumoniae* не сообщалось, является ванкомицин.

**Лечение противомикробными средствами первого ряда.** В настоящее время амоксициллин остается средством первого выбора для неосложненного ОСО благодаря его безопасности, сравнительной эффективности, приятному вкусу и низкой стоимости. В частности, амоксициллин наиболее эффективен среди имеющихся пероральных противомикробных средств против как штаммов, не чувствительных к пенициллину, так и штаммов *S. pneumoniae*, чувствительных к нему. Повышение дозы с традиционных 40 до 80–100 мг/кг/сут обычно обеспечивает хороший эффект против штаммов — посредников пенициллина и некоторых устойчивых к нему. Повышенную дозу необходимо использовать особенно у детей до 2 лет и тех, кто недавно получал лечение  $\beta$ -лактамами или находящихся в большом детском коллективе, потому что, как отмечалось ранее, у этих детей распространенность резистентных штаммов *S. pneumoniae* наиболее высокая. Ограничение применения амоксициллина обусловлено тем, что он может инактивироваться  $\beta$ -лактамазами многих штаммов, нетипируемых *H. influenzae*, и большинством штаммов *M. catarrhalis*. К счастью, случаи ОСО, вызванные этими патогенами, часто, но не всегда устраняются самопроизвольно. Для детей с аллергией на  $\beta$ -лактамы или тех, для кого вкус или удобство приема важны, азитромицин, у которого тоже прекрасные

показатели безопасности, является подходящим средством выбора первого ряда. Устойчивость к триметоприм/сульфаметоксазолу многих штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и сообщаемый высокий показатель неблагоприятного исхода ОСО у детей, которых первоначально лечили этим препаратом, говорят о неприемлемости его в качестве средства первого ряда.

**Длительность лечения.** Часто длительность лечения ОСО составляет 10 дней при явной экстраполяцией оптимальной длительности лечения стрептококкового фарингита пенициллином. Однако 10 дней для некоторых детей может быть чрезмерно и недостаточно для других. Исследования с целью сравнить укороченный период лечения с более длительным говорят о том, что короткий курс часто оказывается недостаточным для детей до 6 лет, особенно до 2 лет. Таким образом, в большинстве случаев лечение, которое обеспечивает концентрацию в тканях противомикробных средств, в течение по крайней мере 10 дней кажется целесообразным. Короткий курс, 3–5 дней, может быть подходящим для более старших детей в относительно легких случаях, у кого улучшение идет быстро, в то время как лечение более 10 дней часто требуется детям очень маленьким, или при тяжелом ОСО, или же с проблемами отита в анамнезе.

**Динамическое наблюдение.** Основной целью динамического наблюдения является оценка результата лечения и дифференциация между неадекватной реакцией на лечение и ранним рецидивом. Соответственно необходимый период динамического наблюдения должен быть индивидуальным. Наблюдение в течение нескольких дней целесообразно для детей в раннем младенчестве с тяжелым заболеванием или детей любого возраста с постоянной болью. Наблюдение в течение 2 нед. необходимо младенцам или детям младшего возраста с частыми рецидивами. Возможно, БП не пришла в норму, но значительное улучшение ее внешнего вида должно быть очевидным. Для детей с единичным эпизодом ОСО и быстрым улучшением ее внешнего вида наблюдение в течение 1 мес. после первичного обследования недостаточно, а для детей постарше может и совсем не быть необходимости в нем. Важно отметить, что постоянное наличие только ИСУ после эпизода ОСО не является показанием для дополнительного противомикробного лечения второго ряда.

**Неудовлетворительная реакция на первичное лечение.** В сущности ОСО — это инфекционное заболевание замкнутого пространства, и устранение его зависит как от ликвидации патогенного микроорганизма, так и восстановления вентиляции среднего уха. Факторы, способствующие неудовлетворительной реакции на лечение средствами первого ряда в добавок к противомикробной неэффективности, включают неадекватные лечебные схемы, текущую или смешанную вирусную инфекцию, устойчивую дисфункцию слуховой трубы и недостаточную аэрацию, реинфекцию из других очагов или незрелый либо нарушенный иммунитет пациента. Несмотря на это, переход на альтернативное или средство второго ряда покажется целесообразным, если наблюдается неадекватная положительная динамика в симптомах или состоянии среднего уха, как это отражается на внешнем виде БП, или устойчивые гнойные носовые выделения свидетельствуют о том, что используемое противомикробное средство неэффективно. Средства второго ряда можно также использовать при ОСО у ребенка, уже получающего противомикробную профилактику, или у ребенка с иммунодефицитом, или у ребенка с серьезными симптомами и проблемами со средним отитом в анамнезе.

**Лечение противомикробными средствами второго ряда.** Если лечение ОСО противомикробным средством первого ряда оказалось неадекватным, имеется ряд альтернативных средств второго ряда. Как недавно было подчеркнуто Терапевтической рабочей группой США по изучению лекарств, устойчивых к *Streptococcus pneumoniae*, в Центрах по мерам контроля и профилактики болезней (ЦМПБ), лекарственные средства для вторичного лечения должны быть эффективными против штаммов, вырабатывающих β-лактамазу у *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, и против восприимчивых и наиболее невосприимчивых штаммов *S. pneumoniae*. Рабочая группа ЦМПБ пришла к заключению, что только три лекарственных средства соответствуют этому требованию: амоксициллин-клавуланат, цефуроксим-аксетил и цефтриаксон (внутримышечно). Поскольку высокие дозы амоксициллина эффективны против большинства штаммов *S. pneumoniae* и добавление клавуланата расширяет его противомикробное действие против бактерий, вырабатывающих β-лактамазу, высокие дозы амоксициллин-клавуланата особенно подходят для лечения ОСО. Форма амоксициллин-кла-

вуланата 14:1 содержит в 2 раза больше амоксициллина по сравнению с предшествующей 7:1. Обычным побочным действием, особенно у младенцев и детей младшего возраста, является диарея, но иногда ее можно снизить за счет кормления йогуртом, и она бывает не такой серьезной, чтобы прекращать лечение. К сожалению, амоксициллин-клавуланат довольно дорогое средство. Два других лекарственных средства, названные Рабочей группой ЦМПБ, имеют серьезные ограничения для детей младшего возраста. Имеющаяся суспензия цефуроксим-аксетила неприятна на вкус, и ее прием ограничен. Внутримышечная инъекция цефтриаксона болезненна, и он имеет высокую стоимость. Тем не менее цефтриаксон подходит в тяжелых случаях ОСО, когда пероральное лечение невозможно, или после неудачного лечения пероральными средствами второго ряда (т. е. амоксициллин-клавуланат или цефуроксим-аксетил), или при высокорезистентных *S. pneumoniae* в посевах.

Новейшие макролиды, кларитромицин и азитромицин, только ограничивают активность невосприимчивых штаммов *S. pneumoniae* и против штаммов *H. influenzae*, вырабатывающих β-лактамазу. Резистентны к макролидам *Streptococcus* группы А и *S. pneumoniae*. Среди цефалоспоринов, кроме цефуроксим-аксетила, цефподоксим и цефдинир кажутся наиболее перспективными, причем антимикробный спектр похож на таковой цефуроксим-аксетила. Жидкий препарат цефдинир, вполне приятный на вкус, чего не скажешь о цефподоксиме. Цефпрозил обладает меньшей стабильностью к β-лактамазе, чем цефуроксим или цефподоксим. У цефаклора и лоракарбефа ограничена активность против бактерий, вырабатывающих β-лактамазу, и невосприимчивого пневмококка, а цефаклор может иногда вызывать сывороточную болезнь. У цефиксима выраженная активность против бактерий, вырабатывающих β-лактамазу, но ограниченная против даже пенициллиновосприимчивых пневмококков. Все цефалоспорины стоят недешево. Триметоприм/сульфаметоксазол относительно недорогой, но его эффективность ограничена, и для лечения ОСО он не рекомендуется. Кроме того, это средство, правда, редко, но может вызвать серьезные реакции, такие как угнетение костного мозга или синдром Стивенса–Джонсона. Эритромицин-сульфисоксазол тоже может вызвать такие реакции, он не действует против пенициллиноустойчивых пневмококков. Клиндамицин

активен против большинства штаммов *S. pneumoniae* включая устойчивые штаммы, но не действует против *H. influenzae* или *M. catarrhalis*. Поэтому его необходимо резервировать для больных, о которых известно, что их инфекция вызвана пенициллиноустойчивыми пневмококками.

Из-за отсутствия исследований по сравнению антибиотиков у детей с неэффективным лечением при выборе лекарственных средств необходимо руководствоваться ограниченными клиническими данными относительно эффективности отдельных лекарственных средств, исследованиями *in vitro*, фармакокинетическими и фармадинамиическими характеристиками и собственным клиническим опытом.

**Миринготомия и тимпаноцентез.** Миринготомия — это давно существующий метод терапии ОСО, он редко используется у детей, первоначально леченных противомикробными средствами. Показания к миринготомии у детей с ОСО: сильная стойкая боль; гиперпирексия; осложнения ОСО, такие как парез лицевого нерва, мастоидит, лабиринтит или инфекция ЦНС; нарушение иммунитета различного генеза. Детям с ОСО, у кого клиническая реакция на интенсивное лечение второго ряда неудовлетворительная, показаны диагностический тимпаноцентез или миринготомия для идентификации патогенного микроорганизма и его чувствительности. Любая из этих процедур, но более надежна миринготомия, может быть дополнительным методом для облегчения боли. Тимпаноцентез с выделением культуры аспирата из среднего уха также показана как часть исследования сепсиса у младенцев очень раннего возраста с ОСО, общими симптомами болезни (повышение температуры тела, рвота, вялость), чье состояние нельзя объяснить инфекцией среднего уха. Парацентез перепонки упрощается за счет применения специально разработанного аспиратора для тимпаноцентеза (№ 91-19010, Homed Surgical Products, Jacksonville, FL) (см. рис. 710.2).

**Ранний рецидив после лечения.** Рецидив после явного прекращения воспалительного процесса может быть или из-за неполной ликвидации инфекции в среднем ухе либо верхних дыхательных путях, или из-за реинфекции той же самой бактерией либо бактериальным штаммом. Рецидив в пределах нескольких дней обычно вызван тем же микроорганизмом, поэтому при лечении лучше всего руководствоваться реакцией на лече-

ние предшествующего эпизода: если был ответ на противомикробные средства первого ряда, то они опять будут подходящими; если реакции на средство первого ряда не было, но был ответ на средство второго ряда, то целесообразно использовать последнее с самого начала. Рецидив через 2 нед. или позже после лечения ОСО обычно вызван другим микроорганизмом; соответственно применение противомикробного средства, независимого от предшествующей реакции на лечение, адекватно.

**Трубная оторрея.** Оторею через установленную тимпаностомическую трубку необходимо рассматривать как свидетельство инфекционного заболевания среднего уха, хотя в некоторых случаях причиной может быть рефлюкс секрета из носоглотки через слуховую трубу. При наличии боли или лихорадки оторрею необходимо лечить, как ОСО, так как патогенные микроорганизмы чаще такие же, как при ОСО. Однако во многих случаях, особенно устойчивых, *Pseudomonas aeruginosa* является основным возбудителем и лекарственные средства, обычно применяемые для лечения ОСО, неэффективны. Если оторрея при установленной трубке развивается в отсутствие боли и лихорадки, ототопического лечения может быть достаточно. Раствор для ушей офлоксацин является единственным препаратом, одобренным для лечения среднего уха благодаря отсутствию ототоксичности. Ушная суспензия полимиксин/В-неомицид-гидрокортизон тоже относительно эффективна, но теоретически ототоксична для людей. Раннее дополнительное лечение оторреи коротким курсом преднизолона внутрь приводит к более быстрому прекращению воспаления. Во всех случаях важно уделять внимание туалету уха — промыванию наружного слухового прохода с целью удалить выделений. Если у детей с ушной отореей нет удовлетворительной положительной динамики при амбулаторном лечении, могут потребоваться удаление трубки или госпитализация для парентерального лечения антибиотиками, или то и другое.

**Лечение среднего отита с истечением.** Чтобы определить течение ОСО и отличить персистенцию от рецидива, необходимо ежемесячное обследование вплоть до прекращения воспалительного процесса, а также проводить проверку слуха, если истечение имело место в течение 3 мес. или более. Рациональное лечение СОИ в значительной мере зависит от анализа анамнеза, возможных осложнений и остаточных явлений. К сожалению, инфор-

мация по всем этим аспектам ограничена. В большинстве случаев СОИ прекращается с лечением или без него в течение 3 мес.; однако фактически отсутствуют данные относительно последующего длительного течения болезни у детей, у кого воспаление не прекращалось в этих временных рамках и кто не подвергался хирургическому вмешательству.

За исключением небольшого числа детей, кого беспокоит непостоянная КТУ, периодический слабый дискомфорт, необычный шум в ушах или нарушение равновесия, главное показание для лечения СОИ — это предупредить возможные осложнения и побочные явления. Сюда входят повышенный риск ОСО; патологические изменения среднего уха, а именно ателектаз БП и ретракционного кармана, адгезивный средний отит, нарушение цепи мелких косточек и холестеатома; КТУ и НСТУ; долговременное побочное воздействие на речь, язык, сознание и психосоциальное развитие.

Не до конца определена взаимосвязь степени риска СОИ с рядом обстоятельств. Структурное нарушение является следствием повторной или хронической инфекции чаще, чем СОИ. Со стойким СрО в раннем периоде жизни связаны нарушения развития в четырех областях: речь, язык, сознание и психосоциальное развитие.

У детей без другой патологии истечение обычной частоты и длительности (например, непрерывно в течение 9 мес. из обеих ушей) в первые 3 года жизни не представляет риска в последующие 3–4 года. Возможны ли неблагоприятные последствия в более позднем возрасте и будут ли эти последствия при более длительном истечении, остается неясным.

**Параметры, влияющие на выбор лечения СОИ.** При решении вопроса о лечении отдельных случаев СОИ полезно учитывать ряд параметров. Параметры, относящиеся к пациенту: возраст ребенка; частота и тяжесть предыдущих эпизодов ОСО; время от последнего эпизода; развитие речи у ребенка; наличие или отсутствие в анамнезе неблагоприятной реакции на лекарственные средства; одновременные медицинские проблемы или факторы риска, такие как посещение детских учреждений или другой вид воздействия инфекционных заболеваний; пожелания родителей. Параметры, имеющие отношения к заболеванию: истечение одно- или двустороннее; количество истекаемого; длительность; степень нарушения слуха; другие

возможные сопутствующие симптомы, таких как шум в ушах, вертиго или нарушение равновесия; наличие или отсутствие слизисто-гношной или гношной ринореи, ее продолжительность (2 нед. или более). Смешанная инфекция, носоглоточная или околоносовых пазух, способствует продолжению проблем с вентиляцией среднего уха.

**Консервативное лечение.** Противомикробные средства оказывают определенное, но ограниченное действие на прекращение воспаления при СОИ, предположительно из-за того, что они способствуют ликвидации носоглоточной или бессимптомной инфекции. Однако в основном, из-за кратковременной их эффективности и вследствие применения противомикробных средств в развитии устойчивости микроорганизмов обычное лечение СОИ этими средствами, ранее рекомендуемое, больше не кажется целесообразным. Лечение необходимо ограничить случаями, которым сопутствует бактериальная инфекция верхних дыхательных путей или когда хронический характер и/или беспокоящее нарушение слуха побуждают вводить трубку в барабанную полость. В последнем случае 2–4-недельный курс противомикробного лечения может прекратить воспалительный процесс СОИ и таким образом помогает избежать хирургического вмешательства. Для этой цели необходимо использовать эффективное лекарственное средство, обычно рекомендуемое при ОСО.

Эффективность кортикостероидов при лечении СОИ остается спорной, в лучшем случае, вероятно, кратковременной. Комбинация антигистаминных и противоотечных средств вообще неэффективна у детей с СОИ, но ее действие специально не тестировалось у детей с аллергией. Одни антигистамины, одни противоотечные и муколитические средства вряд ли эффективны. Лечение детей с аллергией может оказаться успешным для тех, у кого проблемы с СОИ, аллергия верхних дыхательных путей, но объективные подтверждающие данные отсутствуют. У детей без таких данных аллергическая проба не проводится. Продувание слуховой трубы методом Вальсальвы или другими средствами не имеет доказанного продолжительного влияния.

**Мириготомия и введение тимпаностомической трубки.** Если СОИ продолжается, несмотря на адекватное противомикробное лечение и достаточный период наблюдения, встает вопрос о хирургическом вмешательстве. Только мириготомия без введения тимпаностомической трубки

позволяет эвакуировать экссудат из среднего уха и иногда может быть эффективной, но часто из-за того, что разрез заживает до восстановления вентиляции слуховой трубы, экссудат накапливается вновь. Дополнительное введение трубки обеспечивает вероятную сохранность вентиляции среднего уха, по крайней мере, пока трубка остается на месте и функционирует, в среднем около 12 мес. Однако установка трубки не всегда безвредна. Обычные осложнения — закупорка просвета трубки, преждевременное ее выпадение и оторрея. Побочные явления, следующие за выпадением трубки, включают остаточную перфорацию БП, тимпаносклероз, локализованное или диффузное атрофическое рубцевание БП, которое может предрасполагать к ателектазу или образованию кармана при втяжении, остаточную КТУ и холестеатому. К счастью, наиболее серьезные из этих последствий являются скорее исключением, чем правилом. Рецидив СОИ после выпадения трубки развивается довольно часто, особенно у детей младшего возраста.

При сомнении относительно возможных последствий длительного СОИ, риска и стоимости введения трубки момент принятия решения о ее введении остается спорным. Целесообразно рассматривать мириготомию спустя 6–12 мес. после непрерывного одностороннего СОИ или 9–18 мес. — после двустороннего. Важно отметить, поскольку постоянный СОИ обычно проходит спонтанно в течение летних месяцев, целесообразно ждать, наблюдая по крайней мере один летний сезон всех детей с СОИ, которые в остальном здоровы.

## Осложнения

Большинство осложнений при ОСО заключается в распространении инфекции на соседние и близлежащие структуры, хронизации воспаления или в том и другом. Гнойные осложнения в развитых странах относительно нечасты, но встречаются у детей из бедных семей с ограниченной медицинской помощью или совсем без нее. Осложнения ОСО можно классифицировать как внутривисочные или внутричерепные.

**Внутривисочные осложнения.** Распространение СрО, кроме ограниченного, приводит к осложнениям в пределах височной кости.

**Инфекционный экзематозный дерматит.** Это инфекционное заболевание кожи наружного слухового прохода как результат инфицирования

гнойными выделениями из среднего уха. Часто кожа становится эритематозной, отечной и болезненной. Лечение состоит в соблюдении соответствующей гигиены в сочетании с системными противомикробными средствами и ототопическими каплями, которые используются при лечении ОСО и оторреи при установленной трубке. См. также гл. 709.

**Хронический гнойный средний отит.** Стойкая инфекция в среднем ухе с выделениями через перфорацию БП, вызванная ОСО с разрывом перепонки. Неизменно вовлекаются ячейки сосцевидного отростка. Наиболее частыми возбудителями являются *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Лечение зависит от данных микробиологического исследования. При отсутствии сопутствующей холестеатомы парентеральное противомикробное лечение в сочетании с тщательным промыванием уха будет успешным в ликвидации инфекции, но в стойких случаях необходима тимпаномастоидэктомия.

**Острый мастоидит.** Все случаи ОСО с патогенетической точки зрения сопровождаются мастоидитом из-за сопутствующего воспаления ячеек сосцевидного отростка. Однако в начале заболевания не наблюдается никаких признаков или симптомов инфекции в сосцевидном отростке, воспалительный процесс обычно легко обратим наряду с ОСО в ответ на противомикробное лечение. Распространение инфекции на надкостницу, но без вовлечения кости — это *острый мастоидит с периаоститом*. В таких случаях обычны признаки мастоидита, а именно воспаление в заушной области, часто со смещением наружного уха вниз и вперед. Если диагностировать своевременно, то лечение с мириготомией и парентеральным применением антибиотиков обычно прекращает воспаление. При *остром мастоидном остите* инфекция прогрессирует дальше и вызывает деструкцию костных trabекул сосцевидного отростка. Признаки и симптомы Франка обычны, но не всегда присутствуют. Если возникает сопутствующий поднадкостничный абсцесс, то в этом месте возможна флуктуация или фистула от сосцевидного отростка до заушной области. При *остром петрозите* инфекция захватывает каменистую часть височной кости. Боль в глазах — основной симптом из-за раздражения глазной ветви V черепного нерва, позднее развивается паралич VI нерва. *Синдром Градениго* — триада гнойного СрО, паралича латеральной прямой мышцы и боли в глазнице на одноименной стороне.

Редко инфекция в сосцевидном отростке распространяется на шейные мышцы, прикрепляющиеся к верхушке сосцевидного отростка, что приводит к шейному абсцессу, который называется *абсцессом Бецольда*.

При подозрении на мастоидит или клинической диагностике, чтобы выяснить характер и степень заболевания, необходима КТ. Необходимо дифференцировать костную деструкцию сосцевидного отростка от простого затемнения его ячеек, что часто бывает при неосложненном СрО. Наиболее частыми патогенными микроорганизмами являются *S. pneumoniae*, нетипируемый *H. influenzae* и *P. aeruginosa*. Детям с острым отитом сосцевидного отростка требуются внутривенное введение противомикробных средств и мастоидэктомия, причем объем хирургического вмешательства зависит от тяжести заболевания. Насколько возможно при выборе противомикробной схемы необходимо руководствоваться данными микробиологического исследования.

Каждая из форм мастоидита может также подострой или хронической. Соответственно симптомы менее заметны. *Хронический мастоидит* всегда сопровождается хроническим гнойным СрО, иногда реагирует на консервативную схему лечения, рекомендуемую для этого состояния. Однако в большинстве случаев может потребоваться и мастоидэктомия.

**Паралич лицевого нерва.** На лицевой нерв, так как он проходит посредине уха и кости сосцевидного отростка, может повлиять сопредельная инфекция. Паралич лицевого нерва как осложнение ОСО — явление нечастое и обычно быстро прекращается после миригнотомии и парентерального лечения антибиотиками. Однако, если паралич лицевого нерва развивается у ребенка с отитом сосцевидного отростка или с хроническим гнойным СрО, то необходима срочная мастоидэктомия.

**Приобретенная холестеатома.** Холестеатома — это кистообразное образование в среднем ухе или других пневматизированных частях височной кости, выстланных ороговевающим сквамозным эпителием, содержащее отшелушивающийся эпителий/кератин. Приобретенная холестеатома, в отличие от врожденной (см. гл. 708), чаще всего развивается как осложнение хронического СрО. Однако она может развиваться и из глубокого кармана, образованного в результате втяжения БП или как следствие имплантации эпителия в полость

среднего уха из-за травматической перфорации БП или введения тимпаностомической трубки. Холестеатома имеет тенденцию к прогрессирующему росту, вызывая костную резорбцию, может распространиться на внутричерепную область с последствиями, угрожающими жизни. Холестеатому следует подозревать, если отоскопия показывает прерывистое беловатое помутнение БП или полип, который выходит через нарушенную БП; белые казеозные продукты распада, плотно лежащие на БП, особенно в ее верхней части; при зловонных выделениях из ушей. При подозрении на холестеатому необходима КТ височной кости, чтобы определить наличие и степень заболевания. Лечение при холестеатоме — ее хирургическое удаление.

**Лабиринтит.** Это заболевание встречается редко, в результате распространения инфекции из среднего уха и/или сосцевидного отростка во внутреннее ухо. Обычно источник — холестеатома или хронический гнойный отит. Среди признаков и симптомов вертиго, шум в ушах, бессонница, нарушение слуха, нистагм и нарушение равновесия. Лечение следует направлять на основное состояние и начинать как можно быстрее, чтобы сохранить функцию внутреннего уха и предотвратить распространение инфекции. См. также гл. 711.

**Внутричерепные осложнения.** Менингит, эпидуральный и субдуральный абсцесс, локальный энцефалит, абсцесс мозга и тромбоз бокового синуса — все они могут развиваться как осложнения острого или хронического инфекционного заболевания среднего уха или сосцевидного отростка из-за прямого гематогенного распространения или тромбофлебита. Патологический процесс часто представлен деструкцией костей, примыкающих к твердой мозговой оболочке, возможно развитие холестеатомы. У ребенка с инфекционным заболеванием среднего уха или сосцевидного отростка наличие любого общего симптома, такого как лихорадка, головная боль, выраженная вялость, менингизм, или любой симптом поражения ЦНС при объективном обследовании должны вызывать подозрение на внутричерепное осложнение.

При подозрении на внутричерепное осложнение люмбальную пункцию необходимо проводить только после визуализирующего исследования с целью исключить опухоль или гидроцефалию. Кроме исследования СМЖ, культура экссудата среднего уха может помочь идентифицировать патогенные микроорганизмы, тем самым облегчая

выбор противомикробных средств, необходима миригнотомия для дренирования среднего уха. Тромбоз бокового синуса может осложниться диссеминацией инфицированных тромбов с септическими инфарктами в различных органах. При всех внутричерепных осложнениях требуются срочное внутривенное лечение антибиотиками и хирургический дренаж абсцесса. При мастоидите необходима мастоидэктомия как можно скорее. Когда менингит развивается как осложнение ОСО, исследования необходимо нацелить на возможное наличие ПЛС.

**Гидроцефалия при отите.** Это состояние — **доброкачественная внутричерепная гипертензия** — повышение ВЧД без дилатации желудочков головного мозга, возникающее вместе с острым или хроническим СрО или мастоидитом. Патогенез неясен, но состояние обычно связано с тромбозом бокового синуса и может включать закупорку тромбом внутричерепного венозного оттока в шею, что приводит к подъему ВЧД, а затем повышению давления СМЖ. Симптомы те же, что и при повышенном ВЧД. Признаки могут включать кроме симптомов СрО паралич одной или обеих латеральных прямых мышц глаза и отек диска зрительного нерва. Диагноз подтверждается МРТ-сканированием. Лечебные мероприятия включают противомикробные средства, ацетазоламид или фуросемид для снижения ВЧД, мастоидэктомию, повторную люмбальную пункцию, люмбоперитонеальное шунтирование и вентрикулоперитонеальное шунтирование. Если не лечить гидроцефалию, это может привести к потере зрения вследствие атрофии зрительного нерва.

**Осложнения анатомического характера.** Последствия СрО заключаются в структурных изменениях среднего уха из-за длительного воспалительного процесса. В большинстве случаев это следствие тяжелой или хронической инфекции, некоторые предположительно из-за неинфекционного воспаления при СОИ. Осложнения могут возникать одиночно или в различных комбинациях.

**Тимпаносклероз.** Он проявляется в виде беловатых бляшек и узелковых бугристых отложений в подслизистых слоях среднего уха. Изменения включают гиалинизацию кристаллов кальция и фосфата. Редко бывает сопутствующее кондуктивное нарушение слуха. В развитых странах, вероятно, наиболее частой причиной тимпаносклероза является установка тимпаностомической трубки.

**Ателектаз БП** — сильное втяжения БП, вызванное высоким отрицательным давлением в среднем ухе или потерей жесткости и медиальным пролапсом перепонки, возможно, вследствие длительного втяжения или тяжелого либо хронического воспаления. **Карман при втяжении** является локализованной зоной области ателектаза. Ателектаз часто транзиторный, асимптомный, но глубокий карман может привести к эрозии слуховых косточек, адгезивному отиту, может быть очагом развития холестеатомы. При наличии глубокого кармана втяжения и ателектаза с такими симптомами, как оталгия, шум в ушах или КТУ, необходима установка тимпаностомической трубки.

**Адгезивный средний отит** представляет собой пролиферацию фиброзной ткани в слизистой оболочке среднего уха, что, в свою очередь, может привести к нарушенному перемещению косточек, rareфицирующему оститу и **нарушению сочленения слуховых косточек**, кондуктивному нарушению слуха и холестеатоме. Нарушение слуха может стать показанием к хирургическому лечению.

**Холестериновая гранулема** — редкое состояние, при котором БП оказывается темно-синей, отражая наличие толстого гранулематозного процесса в полости среднего уха. Гранулема чаще возникает при длительном СОИ, чем при явно выраженном воспалении среднего уха. Только введение тимпаностомической трубки не даст удовлетворительного результата, лечение заключается в хирургическом вмешательстве в области среднего уха и сосцевидного отростка.

**Хроническая перфорация** возможна после спонтанного разрыва БП во время ОСО или как осложнение хронического гнойного отита. Однако в развитых странах, скорее всего, наиболее частой причиной является установка тимпаностомической трубки (см. выше). Хроническая перфорация подлежит оперативному восстановлению, обычно после того, как у ребенка длительное время не было отита.

Перманентная **КТУ** возможна при любом из состояний только, представленных выше. Редко перманентная **НСТУ** может возникать в связи с острым или хроническим СрО, предположительно из-за распространения инфекции или продуктов воспаления через круглое отверстие БП либо вследствие гнойного лабиринтита.

**Возможный эволюционный риск.** Постоянное двустороннее ИСУ до 9 мес. в первые 3 года

жизни не представляет заметного эволюционного риска к 4 годам. Однако сохраняется опасность, что воздействие, незаметное к тому времени, окажется очевидным в возрасте постарше. Кроме того, целесообразно допустить, что значительно более длительное истечение или долговременная тугоухость действительно могут оказать негативное воздействие. К счастью, такое случается нечасто.

## Профилактика

Обычные меры профилактики СрО включают кормление грудным молоком, избегать насколько возможно контакта с лицами с респираторной инфекцией и не находиться среди курящих.

**Иммунопрофилактика.** Пневмококковая полисахаридная вакцина относительно неэффективна в профилактике СрО у детей до 2 лет, она обеспечивает только ограниченную защиту у детей постарше. Новейшая гептавалентная пневмококковая конъюгированная вакцина эффективна: на 7 % снижает общее количество случаев ОСО, у 9–23 % детей с частыми заболеваниями в анамнезе и на 20 % сокращает установку тимпаностомической трубки. Дальнейшая разработка вакцины против патогенных микроорганизмов, которые вызывают ОСО, обещает улучшение общей профилактики. Вакцина против гриппа также может обеспечить защиту против СрО, но для определения эффективности необходимы дальнейшие исследования. Пассивная иммунизация иммуноглобулином нецелесообразна из-за дискомфорта, риска и высокой стоимости.

**Противомикробная профилактика.** У детей с частым ОСО противомикробная профилактика субтерапевтическими дозами аминопенициллина или сульфаниламида предполагает вариабельную защиту от рецидивов ОСО (но не от СОИ). Профилактика может стать подходящим вариантом для ребенка с рецидивирующим ОСО, который не посещает детский сад и обычно не общается с другими маленькими детьми.

**Миринготомия и установка тимпаностомической трубки.** У детей со стойким СОИ установка тимпаностомической трубки эффективна для уменьшения времени ИСУ, а также рецидивов ОСО. Как лучше лечить ребенка с частыми рецидивами ОСО, должно решаться индивидуально при наличии выбора: профилактика, продолжая полагаться только на эпизодическое лечение, ко-

торое кажется предпочтительным, где это осуществимо, или введение тимпаностомической трубки, что сопровождается риском.

**Аденоидэктомия.** У детей, которым устанавливали тимпаностомическую трубку и у кого после ее удаления СрО продолжает оставаться проблемой, аденоидэктомия в какой-то степени эффективна для снижения риска последующих рецидивов как ОСО, так и СОИ. Ее успешность не зависит от размера аденоидов, она, вероятно, связана с ликвидацией очага инфекции. С другой стороны, у детей с рецидивами ОСО, кому ранее не вводили тимпаностомическую трубку, польза аденоидэктомии довольно ограничена. Для таких детей, если проявления болезни становятся невыносимыми, введение только трубки предпочтительно только как первое предпочтительное хирургическое решение.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bluestone C. D., Klein J. O.* Otitis Media in Infants and Children, 3rd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001.
- Casselbrant M. L., Kaleida P. H., Rockette H. E.* et al. Efficacy of antimicrobial prophylaxis and of tympanostomy tube insertion for prevention of recurrent acute otitis media: Results of a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 278–86.
- Dowell S. F., Butler J. C., Giebink G. S.* et al. Acute otitis media: Management and surveillance in an era of pneumococcal resistance — A report from the Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1–9.
- Heikkinen T., Thint M., Chonmaitree T.* Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999; 340: 260–4.
- Hoberman A., Paradise J. L.* Acute otitis media: Diagnosis and management in the year 2000. *Pediatr Ann* 2000; 29: 609–20.
- Paradise J. L.* Short-course antimicrobial treatment for acute otitis media: Not best for babies and young children. *JAMA* 1997; 278: 1640–2.
- Paradise J. L., Bluestone C. D., Colborn D. K.* et al. Adenoidectomy and adenotonsillectomy for recurrent acute otitis media: Parallel randomized clinical trials in children not previously treated with tympanostomy-tube placement. *JAMA* 1999; 282: 945–53.
- Paradise J. L., Elster B. A., Tan L.* Evidence in infants with cleft palate that breast milk protects against otitis media. *Pediatrics* 1994; 94: 853–60.
- Paradise J. L., Feldman H. M., Campbell T. F.* et al. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. *N Engl J Med* 2001; 344: 1179–87.

Paradise J. L., Rockette H. E., Colborn D. K. et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: Prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics* 1997; 99: 318–33.

## Глава 711

### Внутреннее ухо и заболевания костного лабиринта

Джозеф Хаддад-мл.  
(Joseph Haddad Jr.)

Функцию и анатомические структуры внутреннего уха может поражать инфекционная микрофлора, включая вирусы, бактерии и простейшие. Генетические нарушения тоже могут играть роль в анатомических и функциональных нарушениях. Другие приобретенные болезни капсулы лабиринта включают отосклероз, остеопетроз, клеточный гистиоцитоз Лангерганса, фиброзную дисплазию и другие виды костной дисплазии. Все они могут вызвать тугоухость как кондуктивную, так и нейросенсорную, а также вестибулярную дисфункцию.

**Вирусы.** Вирусная этиология НСТУ — врожденная краснуха и врожденный ЦМВ, а также эпидемический паротит, постнатальная краснуха и корь. Пятая болезнь, вызванная парвовирусом В19, нечасто сопровождается НСТУ. С НСТУ связывают многие другие вирусы. Наиболее часто врожденную вирусную НСТУ вызывает ЦМВ (см. гл. 707). Почти 50 % тугоухости, обычно двусторонней, хотя часто асимметричной, прогрессирует и ухудшается в течение от недель до нескольких лет. Стабилизация и улучшение при тугоухости могут быть возможны за счет применения ганцикловира у очень маленьких детей с врожденным ЦМВ (см. т. 3, гл. 302).

До применения эффективной вакцины краснуха была причиной 60 % вновь идентифицированной НСТУ у детей. Вакцинация в наиболее развитых странах снизила показатель краснухи более чем на 97 %. Корь и эпидемический паротит в настоящее время также редко являются причиной НСТУ в США благодаря успешной вакцинации.

Энцефалит, вызванный ВПГ, может тоже быть связан с НСТУ; чаще всего тугоухость бывает у детей с врожденной инфекцией ВПГ. Ацикловир

и другие противовирусные средства могут помочь при тугоухости и других проявлениях ЦНС (см. т. 3, гл. 299).

**Токсоплазмоз.** *Toxoplasma gondii* — простейшее, может вызвать врожденную НСТУ. В США около 3000 детей рождается ежегодно с врожденным токсоплазмозом; приблизительно у 25 % нелеченных пациентов развивается НСТУ. Если инфекция определена во внутриутробный период, то консервативное лечение, возможно, сможет предотвратить некоторые клинические проявления, включая НСТУ (см. т. 3, гл. 334).

**Бактериальный менингит.** Со времени введения Hib-вакцины *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis* стали основными возбудителями бактериального менингита у детей в США. Нарушение слуха возникает чаще при инфекции *S. pneumoniae* — 15–20 % случаев. Среди них приблизительно у 60 % тугоухость двусторонняя, впрочем, часто асимметричная. При наличии тугоухости во время заболевания менингитом, и особенно если тугоухость сильно выражена, вероятность значительного улучшения невелика. Однако, если тугоухость развивается после поступления на лечение и она незначительная, то стабилизация или улучшение возможны. Позднее прогрессирование НСТУ также было отмечено у некоторых детей спустя годы после менингита. В США и в других развитых странах бактериальный менингит является одной из основных причин полной глухоты и необходимости кохлеарной имплантации у детей. Предполагается, что применение пневмококковой конъюгированной вакцины приведет к снижению НСТУ при пневмококковом менингите.

Исследования показали благоприятные тенденции в течении болезни и эффект приема дексаметазона в устранении тугоухости и других неврологических расстройств при бактериальном менингите (см. п. 624.1), хотя эффективность, особенно для *S. pneumoniae* и *N. meningitidis* менингита, в общем не достигла статистической значимости из-за небольшого количества наблюдений. Метаанализ 11 исследований, проведенный в период с 1988 по 1996 г., показал, что дексаметазон снижает сильно выраженную тугоухость, сопутствующую менингиту *H. influenzae* типа b, независимо от срока приема дексаметазона (до или вместе с антибиотиками, см. ниже) или используемого антибиотика. Метаанализ показал эффективность дексаметазона при

пневмококковом менингите при приеме только с самого начала и только для профилактики сильного нарушения слуха. Было слишком мало случаев менингококкового менингита, чтобы оценить действие дексаметазона на него.

**Сифилис.** Врожденный сифилис может вызвать НСТУ у 3–38 % детей; точный показатель установить трудно, так как нарушение слуха возможно не раньше подросткового возраста или даже периода полового созревания. Когда состояние идентифицировано, лечение антибиотиками и кортикостероидами может обеспечить положительную динамику нарушения слуха.

**Другие заболевания внутреннего уха.** *Лабиринтит* возможен как осложнение прямого распространения инфекции при остром или хроническом СрО либо мастоидите, но может осложнить бактериальный менингит в результате распространения микроорганизмов в лабиринт через внутренний слуховой проход, эндо- и перилимфатический протоки, сосудистые каналы, гематогенно. Клинические симптомы лабиринтита: вертиго, нарушение равновесия, «глубоко сидящая боль», бессонница, рвота, нистагм и НСТУ. Острый гнойный лабиринтит с внезапным началом требует интенсивного противомикробного лечения. Если он вторичен при СрО, то может потребоваться хирургическое вмешательство, чтобы удалить холестеатому или дренировать среднее ухо и сосцевидный отросток на фоне антибиотикотерапии. Острый серозный лабиринтит с более слабыми симптомами вертиго и тугоухости может быть и вторичным, при инфекции в среднем ухе. Обычно он хорошо реагирует на антибиотики и кортикостероиды, обеспечивая положительную динамику как вертиго, так и слуха. Чаще всего хронический лабиринтит бывает связан с холестеатомой с наличием НСТУ и вестибулярной дисфункцией, которая развивается со временем; холестеатому удаляют хирургически. Нечасто, но возможен хронический лабиринтит как вторичный при хроническом СрО с замедленным развитием НСТУ, обычно начинаясь в повышенных частотах и, возможно, с вестибулярной дисфункции. Часто у детей с ИСУ нарушается равновесие, ситуация быстро улучшается после рассасывания жидкости.

**Отосклероз** — болезнь с аутосомно-доминантным типом наследования, которая поражает только височную кость, вызывает аномальный рост костей, что может привести к анкилозу стремечек

в овальном окне и прогрессирующей тугоухости. Обычно вначале тугоухость бывает кондуктивной, но возможна и НСТУ. Чаще всего поражаются белые девочки, у подростков и у молодежи начало отосклероза бывает связано с беременностью. Пластическая операция по замене стремечек мобильными протезами часто бывает успешной.

**Несовершенный остеогенез** — системное заболевание, при котором может страдать как среднее, так и внутренне ухо (см. т. 1, гл. 99). Из-за этой болезни нарушение слуха случается почти у 20 % маленьких детей и у 90 % взрослых. Чаще нарушение слуха бывает кондуктивным из-за аномалий слуховых косточек, бывает и НСТУ, если повреждаются другие области ушной капсулы. Если тугоухость достаточно выражена, слуховой аппарат может стать предпочтительной альтернативой хирургической коррекции, так как стапедэктомия у детей с несовершенным остеогенезом может оказаться технически трудной, болезнь и тугоухость могут прогрессировать.

**Остеопетроз** — очень редкая скелетная дисплазия, при которой может вовлекаться в патологический процесс височная кость, включая среднее ухо и слуховые косточки, что приводит к тугоухости от средней до высокой степени, обычно кондуктивной. Может иметь место и рецидивирующий паралич лицевого нерва как результат избыточного костного отложения (см. т. 1, гл. 97).

## Глава 712

### Травмы уха и височной кости

Джозеф Хаддад-мл.  
(Joseph Haddad Jr.)

**Ушная раковина и наружный слуховой проход.** *Гематома* — скопление крови между надхрящницей и хрящом — может быть результатом травмы наружного уха; это обычная спортивная травма у подростков, связанная с борьбой или боксом. Необходимы безотлагательная пункционная биопсия или (если гематома обширная или рецидивирующая) разрез, дренаж и давящая повязка во избежание перихондрита, который может привести к деформации уха в виде подсолнуха.

Отморожение ушной раковины требует быстрого согревания поврежденного наружного уха, теплого промывания или теплого компресса.

**Инородные тела** в наружном слуховом проходе обычны в детстве. Часто их можно удалить без общего наркоза, если рассказать ребенку (достаточно взрослому, чтобы понять это) о процедуре и фиксировать надлежащим образом; если есть соответствующий налобный осветитель, хирургический головной отоскоп или отомикроскоп для визуализации предмета; если используются соответствующие инструменты, такие как щипцы-аллигатор, проволочные петли или кюретка с тупым краем для серы, или отсасывание в зависимости от формы предмета. Удалить очень маленькие предметы можно осторожным промыванием слухового прохода водой температуры тела или физиологическим раствором, но только, если БП не нарушена. Попытки удалить предмет у сопротивляющегося ребенка или при плохой визуализации и неадекватным инструментом приводят ребенка в состояние ужаса с опухшим и кровоточащим слуховым проходом; тогда для удаления предмета потребуются общий наркоз. Инородные тела, особенно крупные, глубоко засевшие, или при опухшем слуховом проходе лучше всего удалять под общим наркозом. Дисковые батарейки удаляются неотложно, так как они могут вызвать разрушение ткани. Насекомых, попавших в слуховой проход, сначала умерщвляют с помощью минерального масла или лидокаина, а затем удаляют под отомикроскопическим наблюдением.

После удаления инородного тела из слухового прохода БП необходимо тщательно осмотреть на возможную травматическую перфорацию и предшествующее истечение из среднего уха. Если инородное тело привело к острому воспалению слухового канала, назначают лечение, как при остром наружном отите.

**Барабанная перепонка и среднее ухо.** Травматическое прободение БП обычно происходит в результате внезапного внешнего сдавления (шлепка) или проникновения инородного тела (палочка или ватный аппликатор). Перфорация может быть линейной или звездообразной, чаще всего в передней части *pars tensa*, если это результат компрессии; если перфорация вызвана инородным телом, то она может быть в любом квадранте БП. При наличии гнойной отореи нет необходимости в системных антибиотиках и местных лекарствен-

ных средствах. Для гарантии самопроизвольного заживления следует проводить исследование при внимательном наблюдении. Если БП не заживает в течение нескольких месяцев, следует подумать о трансплантации. При появлении перфорации возможна оторея из-за попадания воды в среднее ухо из слухового прохода, что бывает во время плавания или купания; следует предпринимать необходимые меры предосторожности. Менее вероятно, что перфорация, случившаяся в результате попадания инородного тела, заживет быстрее, чем вызванная компрессией. Аудиометрическое исследование определяет КТУ при увеличенном костно-воздушном интервале, наблюдаемом при большой перфорации. Показано срочное диагностическое оперативное вмешательство, если повреждение сопровождается одним симптомом или несколькими: вертиго, нистагм, сильный шум в ушах, тугоухость от средней до сильной или ушная ликворея (УЛР). Во время исследования необходимо проверить слуховые косточки, особенно стремечко, потому что оно может быть смещено или сломано; исключить наличие острых предметов, которые могут проникнуть в овальное или круглое окно. Если стремечко подвывихнуто, смещено в сторону овального окна или проникло в овальное либо круглое окно, то может возникнуть НСТУ.

**Перилимфатический свищ** может возникнуть после внезапной баротравмы или повышения давления УЛР. Такое состояние подозревается у ребенка с внезапным развитием НСТУ или появлением вертиго после физических усилий, напряжения, глубокого ныряния в воде, полета на самолете, игре на духовых инструментах или значительной травмы головы. Для него характерно истечение из овального или круглого окна, и это может быть связано с врожденной аномалией этих структур или анатомическим отклонением в улитке или костных полукружных каналах. Иногда ПЛС закрывается самопроизвольно, но все же рекомендуется срочная оперативная ликвидация свища, чтобы устранить вертиго и остановить прогрессирование НСТУ; обычно даже своевременная операция не восстанавливает слух. Нет точных тестов для диагностики ПЛС, поэтому для постановки диагноза и лечения необходима диагностическая операция.

**Перелом височной кости.** Дети особенно подвержены перелому основания черепа, который обычно захватывает и височную кость. От 70 до 80 % переломов височной кости продольные, они

обычно проявляются кровотечением из места разрыва наружного слухового прохода или БП; заушным кровоподтеком (*симптом Бэттла*); скоплением крови в барабанной полости (кровь позади неповрежденной БП), КТУ из-за перфорации БП, скопления крови в барабанной полости или повреждением слуховых косточек; поздним началом паралича лицевого нерва (который обычно прекращается самопроизвольно); временной УЛР или носовой ликвореей (из-за УЛР по слуховой трубе). У поперечного перелома височной кости более благоприятный прогноз, чем у продольного, и он часто связан с быстрым развитием паралича лицевого нерва. Паралич лицевого нерва может иметь положительную динамику, если он вызван отеком, но часто рекомендуется оперативная декомпрессия нерва, если отсутствуют признаки клинического восстановления, а результаты исследования лицевого нерва неблагоприятные. Если лицевой нерв рассечен, то оперативная декомпрессия и анастомоз дают возможность некоего функционального восстановления. Поперечный перелом тоже связан с высокой НСТУ, вертиго, нистагмом, шумом в ушах, бессонницей и рвотой из-за утраты кохлеарной и вестибулярной функции; с накоплением крови в барабанной полости; редко кровотечением из наружного слухового прохода; УЛР или в наружном слуховом проходе, или позади БП, которая может найти выход в нос через слуховую трубу.

Если есть подозрение на перелом височной кости или это видно на рентгенограмме, показан осторожный осмотр наружного уха и слухового прохода; разрыв или отрыв мягкой ткани обычны для перелома височной кости. Энергичное удаление сгустков крови из наружного слухового прохода или прокол БП не показаны, так как удаление сгустков может в дальнейшем сместить слуховые косточки или вновь открыть истечение УЛР. Некоторые поддерживают мнение о профилактическом парентеральном приеме антибиотиков, когда имеет место УЛР или носовая ликворея, но это спорно. Если у пациента нормальная температура тела, а выделение мутное, показано наблюдение без антибиотиков. Хирургическое вмешательство в резерве для детей, кому необходимо восстановление незаживающей перфорации БП, у кого смещены мелкие слуховые косточки или кому необходима декомпрессия лицевого нерва. НСТУ также может последовать за ударом по голове без очевидного перелома височной кости (ушиб лабиринта).

**Акустическая травма.** Это происходит в результате воздействия звука высокой силы (фейерверк, стрельба, рок-музыка, тяжелые производственные механизмы) и первоначально проявляется временным понижением слухового порога, чаще всего при 4000 Гц при аудиометрическом исследовании, и шумом в ушах. Если звук превышает 85 дБ, но менее 140 дБ, нарушение слуха обычно временное (после рок-концерта), но как нарушение слуха, так и шум в ушах могут стать постоянными при перманентном воздействии шума; чаще всего патологический процесс вызывают частоты от 3000 до 6000 Гц. Внезапный, чрезвычайно громкий (выше 140 дБ) звук, короткий с громким компонентом на пике (стрельба, бомбы), может вызвать постоянное нарушение слуха после однократного воздействия. Профилактическими мерами являются защита ушей и избегание привычного воздействия громкого шума. Необходима превентивная защита тугоухости от постоянного воздействия шума.

## Глава 713

### Опухоли уха и височной кости

Джозеф Хаддад-мл.  
(Joseph Haddad Jr.)

Доброкачественные опухоли наружного прохода включают *остеому* и *моно- и полиоссальную фиброзную остеодисплазию*. Остеома представляет собой костное разрастание в слуховом проходе и требует удаления, если нарушен слух или она приводит к наружному отиту; клинически остеому можно принять за экзостоз.

*Эозинофильную гранулему*, которая может возникать самостоятельно или как часть системного клеточного гистиоцитоза Лангерганса, следует подозревать у пациентов с оталгией, отореей (иногда кровянистой), тугоухостью, атипичной тканью в среднем ухе или слуховом проходе или рентгенологическими данными о резко очерченном деструктивном патологическом изменении височной кости. Точную диагностику обеспечивает биопсия. Лечение зависит от очага поражения, будет ли это эозинофильная гранулема, одно- или многоочаговое поражение кости, у которого более доброкачествен-

ное течение. В зависимости от очага лечение может заключаться в хирургическом иссечении, кюретаже или местном облучении (см. т. 4, гл. 600). Если поражение является частью системного гистиоцитоза Лангерганса, то локальную терапию (операция с облучением или без него) сочетают с химиотерапией. Необходимо длительное наблюдение врача как при одиночном поражении височной кости, так и если это часть системного заболевания.

Симптомы и признаки *рабдомиосаркомы* среднего уха или слухового прохода — это нарост или полип в них с кровотечением из уха, отореей, оталгией, параличом лицевого нерва и нарушением слуха. В процесс могут быть вовлечены другие черепные нервы. Диагноз основывается на биопсии, но степень заболевания определяется с помощью КТ и МРТ височной кости, основания черепа и мозга. Классифицируется по стадиям, предложенным Международной группой изучения рабдомиосаркомы. Лечение обычно включает комбинацию химио- и лучевой терапии и хирургического вмешательства (см. т. 4, п. 593.1).

При *неходжкинской лимфоме и лейкозе* в процесс может вовлекаться височная кость, хотя первоначально нечасто. Несмотря на то что первичные новообразования в среднем ухе у детей очень редки, их представляют аденокистозная карцинома, аденокарцинома и плоскоклеточный рак. Доброкачественные опухоли височной кости включают гломусные опухоли. Первичные признаки и симптомы наиболее распространенных носоглоточных новообразований (ангиофиброма, рабдомиосаркома, плоскоклеточный рак) могут быть связаны с постепенно развивающимся СОИ (часто односторонним); необходимы высокие показатели критериев диагностики этих заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

Adair-Bischoff C. E., Sauve R. S. Environmental tobacco smoke and middle ear disease in preschool-age children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 127.

American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery Subcommittee on Cochlear Implants. Status of cochlear implantation in children. *J Pediatr* 1991; 118: 1.

American Academy of Pediatrics. Joint Committee on Infant Hearing: 1994 Position Statement. *Pediatrics* 1995; 95: 152.

American Academy of Pediatrics, Task Force on Newborn and Infant Hearing. Newborn and infant hearing loss: Detection and intervention. *Pediatrics* 1999; 103: 527.

Barnett E. D., Klein J. O., Hawkins K. A. et al. Comparison of spectral gradient acoustic reflectometry and other diagnostic techniques for detection of middle ear effusion in children with middle ear disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 556.

Barsky-Firkser L., Sun S. Universal newborn hearing screenings: A three-year experience. *Pediatrics* 1997; 99: 1.

Bluestone C. D. Otitis media and congenital perilymphatic fistula as a cause of sensorineural hearing loss in children. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: S141.

Bluestone C. D., Klein J. O. Intracranial suppurative complications of otitis media and mastoiditis. In: *Pediatric Otolaryngology*, 3rd ed. / C. D. Bluestone, S. E. Stool, M. A. Kenna (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. — P. 636–48.

Bluestone C. D., Klein J. O. Intratemporal complications and sequelae of otitis media. In: *Pediatric Otolaryngology*, 3rd ed. / C. D. Bluestone, S. E. Stool, M. A. Kenna (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. — P. 583–635.

Bluestone C. D., Klein J. O. Otitis Media in Infants and Children, 3rd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001.

Bluestone C. D., Klein J. O. Otitis media, atelectasis, and eustachian tube dysfunction. In: *Pediatric Otolaryngology*, 3rd ed. / C. D. Bluestone, S. E. Stool, M. A. Kenna (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. — P. 388–582.

Cox L. C. Otoacoustic emissions as a screening tool for sensorineural hearing loss. *J Pediatr* 1997; 130: 685.

Del Castillo I., Villamar M., Moreno-Pelayo M. A. et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairments. *N Engl J Med* 2002; 346: 243–9.

Eilers R. E., Oiler D. K. Infant vocalizations and early diagnosis of severe hearing impairment. *J Pediatr* 1994; 124: 199.

Fugazzola L., Cerutti N., Mannavola D. et al. Differential diagnoses between Pendred and pseudo-Pendred syndromes: Clinical, radiologic, and molecular studies. *Pediatr Res* 2002; 51: 479–84.

Grote J. J. Neonatal screening for hearing impairment. *Lancet* 2000; 355: 513.

Haddad J. Jr. Care of the draining ear in children. *Emerg Peds* 1995; 8: 75.

Haddad J. Jr. Office procedures in pediatric otolaryngology. In: *Operative Techniques in Office-Based Otolaryngology* / A. Blitzer, H. C. Pillsbury, A. F. Jahn, W. J. Binder (eds.). — New York: Thieme Medical Publishers, 1998.

Haddad J. Jr. Treatment of acute otitis media and its complications. *Otolaryngol Clin North Am* 1994; 27: 431.

Herbert R. I., King G. E., Bent J. P. Tympanostomy tubes and water exposure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 1118.

Hough J. V. D., Stuart W. D. Middle ear injuries in skull trauma. *Laryngoscope* 1968; 78: 899.

Isaacson G., Rosenfeld R. M. Care of the child with tympanostomy tubes: A visual guide for the pediatrician. *Pediatrics* 1994; 93: 924.

- Kemper A. R., Downs S. M.* A cost-effectiveness analysis of newborn hearing screening strategies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 484.
- Konigsmark B. W., Gorlin R. J.* Genetic and Metabolic Deafness. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1976.
- Lench N., Houseman M., Newton V.* et al. Connexin-26 mutations in sporadic non-syndromal sensorineural deafness. *Lancet* 1998; 351: 415.
- Mandel E. M., Rockette H. E., Bluestone C. D.* et al. Myringotomy with and without tympanostomy tubes for chronic otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1217.
- Maniglia A. J., Goodwin W. J., Arnold J. E.* et al. Intracranial abscesses secondary to nasal, sinus and orbital infections in adults and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1424.
- Mason J. A., Herrmann K. R.* Universal infant hearing screening by automated auditory brainstem response measurement. *Pediatrics* 1998; 101: 221.
- Moeller M. P.* Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics* 2000; 106: 594.
- Morell R. J., Kim H. J., Hood L. J.* et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med* 1998; 339: 1500.
- Niskar A. S., Kieszak S. M., Holmes A.* et al. Prevalence of hearing loss among children 6 to 19 years of age. *JAMA* 1998; 279: 1071.
- Nozza R. J.* The assessment of hearing and middle ear function in children. In: *Pediatric Otolaryngology*, 3rd ed. / C. D. Bluestone, S. E. Stool, M. A. Kenna (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. — P. 165–206.
- Samuel J., Fernandes C. M. C., Steinberg J. L.* Intracranial otogenic complications: A persisting problem. *Laryngoscope* 1986; 96: 272.
- Teele D. W., Klein J. O., Rosner B. A.* Otitis media with effusion during the first three years of life and development of speech and language. *Pediatrics* 1984; 74: 282.
- Thompson D. C., McPhillips H., Davis R. L.* et al. Universal newborn hearing screening: Summary of evidence. *JAMA* 2001; 286: 2000.
- Willems P. J.* Genetic causes of hearing loss. *N Engl J Med* 2000; 342: 1101.
- Wolf B., Spencer R., Gleason T.* Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *Pediatrics* 2002; 140: 242–6.
- Yoshinaga-Itano C., Sedey A. L., Coulter D. K.* et al. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998; 102: 1161.
- Zorowka P. G.* Otoacoustic emissions: A new method to diagnose hearing impairment in children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 626.

# ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

21-гидроксилазы дефицит, связанный гирсутизм 516

## В

BEARS, алгоритм скрининга нарушений сна 58, 59

## Г

GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз 241, 243

взрослый 243, 244

младенческий 243

ювенильный 243

GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз 241, 243

ювенильный 244

## Н

HAIR-AN синдром 516

## Л

LHON-синдром 236, *см. также* Наследственная невропатия зрительных нервов Лебера

## М

MELAS-синдром 235, 320, *см. также* Митохондриальная энцефаломиопатия

MERRF-синдром 235, 320, *см. также* Миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами

## Н

NARP-синдром 236, *см. также* Мутация в субъединице 6 митохондриальной АТФазы

## Р

PANDAS, *см.* Аутоиммунное нейropsychическое расстройство детского возраста

RHACE-синдром 220

## Q

Q-T интервал

синдром удлинения 204

## S

Spina bifida occulta 151

## W

Whitaker тест, при обструкции мочевых путей 452

## A

Абдоиноскротальное гидроцеле 489

Аберрантная регенерация 550

Абеталипопротеидемия 222

Абсанс 176

Абсорбтивная гиперкальциурия 495

Абсцесс

мозга 260, 276, 277

молочной железы 513

ретрофарингеальный 252

спинальный эпидуральный 260

церебральный эпидуральный 260

Автоматизмы 174

Аганглионический мегаколон 336

Агенезия

влагалища 522

крестца 470

мозолистого тела 159

полового члена 482

почек 429, 430

и пузырно-мочеточниковый рефлюкс 443

односторонняя 430

сакральная, патология мышц 298

червя мозжечка 221

черепных нервов 159

- Агорафобия 70  
Агрессия 84  
    фармакотерапия 86  
Адверсивные приступы 173  
Адгезивный средний отит 642  
Адренокортикотропный гормон при эпилепсии 190  
Адренолейкодистрофия 241, 247  
    классическая 247  
    неонатальная 247  
Адреномиелоневропатия 247  
Азатиоприн  
    при волчаночном гломерулонефрите 363  
    при трансплантации почки 423  
Академическая успеваемость, расстройства 113  
Аккомодационная эзотропия 548, 549  
Аккомодация 537  
    аномалии 535  
Акустическая рефлектометрия 620  
Акустическая рефлектометрия со спектральным градиентом  
    при среднем отите 634  
Акустическая травма 647  
Акустический иммитанс, тестирование 617, 633  
Акустический рефлекс, испытание 619  
Алакрия 559  
Александера болезнь 250  
Аллергический конъюнктивит 563  
Аллопуринол, при мочекаменной болезни 498  
Альбумин  
    при нефротическом синдроме 382  
Альпорта синдром 355  
Альтернирующая гемиплегия  
    детства 256  
    синдром 210  
Амавроз 539  
    сетчатки, врожденный Лебера 539, 589  
    этиология 540  
Амазия 511  
Амблиопия 538  
Амбулаторное лечение, психологические аспекты 97  
Амебный менингоэнцефалит 260  
Амилорид  
    при нефрогенном несахарном диабете 395  
Аминокетон 102  
Амиоплазия 297  
    генерализованная 298  
Амоксициллин  
    при инфекциях мочевых путей 437  
    при остром среднем отите 636  
Амоксициллин-клавуланат  
    при остром среднем отите 637  
Ампициллин  
    при инфекциях мочевых путей 437  
    при менингите 266  
Амфетамины  
    при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 125, 126  
Анаклитическая депрессия у младенцев 74  
Анализ  
    крови  
        на ферменты, при нервно-мышечных заболеваниях 288  
        при лечении эпилепсии 186  
        при эпилептических приступах 194  
    мочи  
        при заболеваниях почек 349, 376  
        при инфекциях мочевых путей 435  
        при расстройствах мочеиспускания 472, 473  
Анальгетики при мигрени 211  
Анальный сфинктер, нарушение функции при энкопрезе 55  
Анамнез  
    при гинекологических заболеваниях 500  
    при заболеваниях нервной системы 130  
    при непровоцируемых приступах 172  
    при психических расстройствах 40  
    при эпилепсии 169  
Ангидроз и врожденная нечувствительность к боли 337  
Ангиография  
    церебральная: при инсульте 256  
Ангиокератома туловища, диффузная 333  
Ангиоматоз сетчатки  
    при болезни Гиппеля—Линдау 220  
Андерсена болезнь 319  
Андробластома 519  
Аневризма сосудов головного мозга 255  
Анемия  
    при острой почечной недостаточности 407  
    при хронической почечной недостаточности 414  
    серповидноклеточная: инсульт 254  
Анестезия  
    местная: случайное введение плоду, неонатальные судороги 195  
    общая: при эпилепсии 200  
Анизокория 543  
Анизометропия 537  
Аниридия 541, 542  
Аномалии девственной плевы 524  
Аномалии клитора 524  
Аномалия диска зрительного нерва в виде выюнка 596  
Анотия 622  
Антагонисты опиоидных рецепторов 105  
Антагонисты серотониновых рецепторов  
    профилактика мигрени 212  
Антеградная (нисходящая) пиелография, при обструкции мочевых путей 452  
Антеградная клизма Malone 469  
Антибактериальные препараты  
    при менингите 266  
    при остром среднем отите 636  
    при пузырно-мочеточниковом рефлюксе 446  
Антигипертензивные препараты, в терапии психических расстройств 103, 105  
    побочные эффекты 103

- Антидепрессанты 104  
   SSRI 101  
   побочные эффекты 100, 104  
   при депрессии 75  
   при дистимическом расстройстве 75  
   при синдроме гиперактивности с дефицитом внима-  
   ния 125, 126  
   профилактика мигрени 212  
   трициклические 100
- Антипсихотические препараты, см. Нейролептики  
   атипичные 99
- Антитела моноклональные  
   при трансплантации почки 423
- Антитела поликлональные антилимфоцитарные  
   при трансплантации почки 423
- Антиэпилептические препараты 182, 184  
   в терапии психических расстройств 105  
   побочные эффекты 184  
   при биполярном расстройстве 77  
   фармакологическое действие 187
- Анэнцефалия 155
- Аорто-мезентериальной компрессии левой почечной  
 вены синдром 369
- Апера синдром 168
- Аплазия зрительного нерва 595
- Апластическая остеопатия, при хронической почечной  
 недостаточности 413
- Апраксия глазодвигательная, врожденная 552
- Аргайлла—Робертсона симптом 332
- Артериальная гипертония  
   при почечной недостаточности 407, 414
- Артериальный тромбоз и эмболия 252
- Артериовенозная мальформация 255  
   вены Галена 255  
   спинного мозга 285
- Артрогрипоз  
   врожденный множественный 298
- Асимметрия молочных желез 514
- Асимптомная бактериурия 433
- Асоциальное поведение 83  
   фармакотерапия 86
- Аспергера синдром 94
- Аспирация среднего уха 610
- Астигматизм 537
- Астроцитомы сетчатки  
   при туберозном склерозе 218
- Атаксия 141, 221  
   дегенеративные заболевания ЦНС 222  
   инфекционные причины 221  
   метаболические нарушения 222  
   опухоли мозга 222  
   спиноцереbellлярная 223  
   телеангиэктазия 222  
   токсические причины 222  
   Фридрейха 222
- Ателектаз барабанной перепонки 642
- Ателия 511
- Атетоз 141, 225
- Атетоидная (хореоатетоидная) форма ДЦП 232
- Атипичные неонатальные судороги 193
- Атлантаоаксиальная нестабильность  
   при синдроме Дауна 281
- Атонические приступы 169
- Атопический дерматит 507
- Атопический дерматит наружного уха 626
- Атрезия  
   девственной плевы 521  
   девственной плевы: лечение 524  
   заднего прохода и прямой кишки, нейрогенный мо-  
   чевой пузырь 470  
   мочеиспускательного канала 462, 483  
   наружного слухового прохода 622
- Атрофия  
   зрительного нерва 598  
   молочной железы 512  
   оливопонтоцереbellлярная 223  
   перонеальная мышечная 330  
   спинальная мышечная 327  
   яичек 485
- Аудиологическое исследование 615, 616, 617
- Аудиометрия 616, 617  
   визуальная усиленная 617  
   игровая 617  
   поведенческого исследования 617
- Аура при парциальных приступах 174
- Аускультация головы 134
- Аутизм 92  
   клинические проявления 92  
   лечение 93  
   прогноз 94  
   эпидемиология 92  
   этиология 92
- Аутоиммунное нейropsychическое расстройство детско-  
 го возраста  
   обсессивно-компульсивное расстройство 71  
   синдром Туретта 67
- Аутосомно-доминантный поликистоз почек 373, 374
- Аутосомно-рецессивный поликистоз почек 372, 373
- Афты 508
- Аффективно-респираторные приступы 81, 202
- Аффективные расстройства 73
- Ахиллов рефлекс 141
- Ацетазоламид при гидроцефалии 165
- Ацетаминофен при мигрени 211
- Ацетилхолин  
   исследование антител, при миастении gravis 324  
   нарушение реакции моторной концевой пластинки,  
   при миастении gravis 322
- Ацидоз  
   дистальноканальцевый 390, 391  
   канальцевый, классификация 389  
   метаболический, при почечной недостаточности  
   407, 412  
   почечный канальцевый 387

- мочекаменная болезнь 496  
рахит 393  
проксимальноканальцевый 388  
Аэрофагия 66
- Б**  
Бабинского рефлекс 142  
Базальная мембрана  
расширение 348  
строение 343  
тонкая, болезнь 356  
Базальная церебральная телеангиэктазия 254  
Базиликсимаб  
при трансплантации почки 423  
Базиллярная мигрень 209  
Баклофен  
при ДЦП 233  
Бактериальный менингит 258  
гемиплегия 255  
тугоухость 644  
Бактериерия асимптомная 433, см. также Мочевые пути, инфекции  
Бактерии  
выделение культуры, см. также Посев  
Барабанная перепонка  
ателектаз 642  
воспаление 626  
обследование при среднем отите 630, 631, 632  
оценка мобильности 609  
травма 646  
Барбитуровая кома  
при эпилепсии 200  
Бартера синдром, нарушения транспорта в почечных канальцах 395  
Бегство из дома, признак расстройства поведения 83  
Безусловные рефлексы, исследование 142  
Беккера мышечная дистрофия 301  
Белла паралич 340  
Белок в моче, определение 376  
Белый зрачковый рефлекс, см. Лейкокория  
Бензодиазепины  
при ДЦП 233  
при эпилепсии 186, 199  
Беременность в рудиментарном роге матки 525  
Берже болезнь 353, 354  
Беспокойных ног синдром 64  
Беспомощность в обучении 116  
Бессимптомная изолированная микрогематурия 351  
Бессонница психофизиологическая 63  
Беста желточная дистрофия 589  
Бета-блокаторы  
в терапии психических расстройств 105  
профилактика мигрени 212  
Бетанехол, при семейной вегетативной дисфункции 336  
Бехчета болезнь 509  
Бецоляда абсцесс 641  
Биение о стены 66  
Бикарбонат  
при мочекаменной болезни 498  
при острой почечной недостаточности 407  
при почечном канальцевом ацидозе 392  
Билатеральная невринома слухового нерва, при нейрофиброматозе 216  
Бильшовского—Янского нейрональный цероидлипофуциноз 246  
Бинокулярное зрение  
оценка 534  
Биологическая обратная связь, при энкопрезе 55  
Биомикроскопия глаза 534  
Биполярное расстройство 76  
Бледные приступы 203  
Бленнорея новорожденных 560  
диагностика 562  
лечение 562  
прогноз и профилактика 562  
эпидемиология 560  
Блефарит 557  
себорейный 557  
стафилококковый 557  
Блефароптоз 555  
Блефароспазм 557  
Близорукость, см. Миопия  
Блокаторы кальциевых каналов  
профилактика мигрени 212  
Блоковый нерв 136  
Блоха—Сульцбергера синдром 545  
Блуждающий нерв 138  
стимуляция при лечении эпилепсии 191  
Боковое искривление полового члена 482  
Боль  
врожденная нечувствительность и ангидроз 337  
в ухе 607, 624, 630  
головная 206  
мигрень 207  
напряжения 212  
органическая 212  
показания к нейровизуализации 208  
при рассеянном склерозе 248  
мышечная, см. Миалгия  
Больничное лечение, психологические аспекты 97  
Большая грудная мышца, отсутствие 298  
Большая депрессия 73  
Ботриоидная саркома 520  
Ботулизм  
отличие от миастении 326  
Ботулотоксин  
при дискоординации сфинктера и детрузора 467  
при синдроме Туретта 68  
Бразильская пурпурная лихорадка 563  
Брауна синдром 551  
Бруксизм 66  
Бугристые молочные железы 513  
Будильник, использование при энурезе 54  
Буллезный мирингит 626, 632

- Бульбарный паралич 338  
 Буметанид при острой почечной недостаточности 406  
 Бупропион 102  
   при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 125, 126  
 Быстропрогрессирующий гломерулонефрит 365  
 Бэттла симптом 647
- В**
- Вагинит, см. также Вульвовагинит  
 Вакцинация  
   при хронической почечной недостаточности 414  
   профилактика менингита 270  
 Вальпроевая кислота 102, 185  
   при деструктивных расстройствах поведения 86  
   при синдроме Ландау—Клеффнера 180  
   при хорее Сиденгама 224  
   при эпилепсии 201  
 Ванкомицин при менингите 266  
 Варденбурга синдром  
   гетерохромия 545  
 Варикоцеле 488, 489  
 Вегетативная невропатия 335, 336  
 Вегетативные нарушения 52  
 Веки  
   аномалии 555  
   ветвистая нейрофиброма 558  
   жолобома 557  
   лимфангиома 558  
   набухание при травме 603  
   неполное смыкание 556  
   опухоли 557  
   разрыв 603  
   ретракция 556  
 Венлафаксин 102  
 Венозный тромбоз 254  
   асептические причины 255  
   септические причины 255  
 Вердника—Гоффманна болезнь 327  
 Веретенообразная деформация мочеиспускательного канала 474, 475  
 Вертиго 607  
 Весенний конъюнктивит 563  
 Ветвистая нейрофиброма века 558  
 Взрослая метахроматическая лейкоцисторфия 246  
 Взрослый GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз 243, 244  
 Вигабатрин 185  
   при эпилепсии 190  
 Визуальная усиленная аудиометрия 617  
 Вильмса опухоль 542  
 Вильсона болезнь  
   дистония 227  
 Вирусная тугоухость 644  
 Вирусный конъюнктивит 563  
 Вирусный менингоэнцефалит 270  
 Височная кость  
   заболевания: клинические проявления 607  
   перелом 646  
   физикальное обследование 608  
 Витамин D  
   при почечной остеодистрофии 413  
 Витамин E  
   дефицит: атаксия 223  
   дефицит: миопатия 322  
 Витилиго 508  
 Витреоретинопатия семейная экссудативная 591  
 ВИЧ-энцефалопатия 237  
 Вишневой косточки симптом 243  
   при сиалидозе 248  
 Влагилице  
   врожденное отсутствие 522  
   дистальная перегородка 524  
   затекание мочи 476  
   кисты 504  
   неполное вертикальное слияние 522  
   обследование 500  
   обструкция выносящего тракта 524  
   опухоль 520  
   поперечная перегородка 523  
   поперечная перегородка: проксимальная или срединная, лечение 525  
   пороки развития 521  
   формирование 521  
 Влагилицные выделения  
   патологические 503  
   физиологические 503  
 Внимание  
   расстройства 108, см. также Психомоторное развитие, нарушения  
   селективное 108  
 Внутренняя офтальмоплегия 136  
 Внутрисемейная терапия, при деструктивных расстройствах поведения 86  
 Внутричерепное кровоизлияние 255  
 Водно-электролитный обмен  
   нарушения, при хронической почечной недостаточности 412  
 Воздушная звукопроводимость 616  
 Воровство, признак расстройства поведения 82  
 Воспаление орбиты 602  
 Восходящий паралич Ландри 338  
 Вращение туловища 66  
 Врожденная артрофтальмопатия, см. Синдром Стиклера  
 Врожденная атрезия шейки матки 524  
 Врожденная гипомиелинизирующая невропатия 333  
 Врожденная глазодвигательная апраксия 552  
 Врожденная диспропорция типов мышечных волокон 294  
 Врожденная клоака 524  
 Врожденная миастения 323  
 Врожденная миопатия 290  
 Врожденная миотония 311  
 Врожденная мышечная дистрофия 313

- Врожденная непроходимость носослезного канала, *см.*  
 Дакриостеноз
- Врожденная нечувствительность к боли и ангидроз 337
- Врожденная холестеатома 623
- Врожденная эзотропия 548
- Врожденной инфекции синдром 571
- Врожденные нарушения транспорта в почечных канальцах 395
- Врожденные пороки развития  
 ЦНС 150
- Врожденный амавроз сетчатки Лебера 539, 589
- Врожденный идиопатический моторный нистагм 552
- Врожденный маятникообразный нистагм 552
- Врожденный мидриаз 542
- Врожденный множественный артрогрипоз 298
- Врожденный нефротический синдром 385
- Вторичная гипероксалурия 496
- Вторичный нефротический синдром 384
- Вульва, *см.* также Половые органы  
 кровотечение 510  
 поражение  
 при кожных инфекциях 505  
 при лекарственной аллергии 508  
 при папилломавирусной инфекции 506  
 при синдроме Стивенса—Джонсона 509  
 при токсическом эпидермальном некролизе 509  
 пороки развития 521  
 псориаз 508  
 раздражение 502  
 удвоение 524
- Вульвит, *см.* также Вагинит
- Вульвовагинит 502  
 герпетический 505  
 инфекционный 503  
 кандидозный 505  
 неспецифический 504  
 специфический 504
- Выделения из соска 513  
 вызванные лекарственными препаратами 514  
 дифференциальная диагностика 514
- Вызванный потенциал 149  
 зрительный 149  
 слуховой ствола мозга 149  
 соматосенсорный 149
- Выпадение слизистой оболочки мочеиспускательного канала у девочек 483
- Вырывание волос, *см.* Трихотилломания
- Высшие когнитивные функции, расстройства 112,  
*см.* также Психомоторное развитие, нарушения
- Вялого ребенка синдром 140
- Г**
- Габапентин 184  
 при эпилепсии 188
- Галакторея 514  
 вызванная лекарственными препаратами 514  
 дифференциальная диагностика 514
- Галдол, *см.* Галоперидол
- Галена вена, артериовенозная мальформация 255
- Галлервордена—Шпатца болезнь  
 дистония 227
- Галоперидол 98, 99  
 побочные эффекты 228  
 при синдроме Туретта 228  
 при хорее Сиденгама 224
- Ганглиозидоз 242  
 GM<sub>1</sub> 243  
 GM<sub>2</sub> 243
- Геллера деменция 95
- Гемангиобластома мозжечка  
 при болезни Гиппеля—Линдау 220
- Гемангиома  
 PHACE-синдром 220
- Гематома 645
- Гематурия 349  
 бессимптомная изолированная 351  
 доброкачественная семейная 356  
 клиническое обследование 349, 352  
 ложная 349, 350  
 макрогематурия: причины 351, 352  
 макрогематурия: рецидивирующая 353  
 при IgA-нефропатии 354  
 при аутосомно-доминантном поликистозе почек 373  
 при аутосомно-рецессивном поликистозе почек 372  
 при болезни Гудпасчера 366  
 при болезни тонкой базальной мембраны 356  
 при болезни Шенлейна—Геноха 364  
 при быстро прогрессирующем гломерулонефрите 365  
 при врожденных аномалиях мочевых путей 372  
 при гемолитико-уремическом синдроме 368  
 при геморрагическом цистите 375  
 при идиопатической гиперкальциурии 370  
 при инфекциях нижних мочевых путей 375  
 при коагулопатиях 371  
 при мезангиокапиллярном гломерулонефрите 362  
 при мембранозной нефропатии 360  
 при поражении верхних мочевых путей 369  
 при постстрептококковом гломерулонефрите 358  
 при серповидноклеточной анемии 371  
 при синдроме Альпорта 355  
 при системной красной волчанке 363  
 при сосудистых аномалиях 369  
 при травме почек 374  
 при тромбозе почечных вен 370  
 при тромбоцитопении 371  
 при тяжелой физической нагрузке 375  
 этиология 349, 351
- Гемипарез  
 причины 256
- Гемипаретическая походка 143
- Гемиплегическая мигрень 210
- Гемиплегия 252  
 альтернирующая: детства 256  
 альтернирующая: синдром 210

- при бактериальном менингите 255
- спастическая 230
- Гемоглобинурия 349
- Гемолитико-уремический синдром 367
  - гематурия 368
  - после трансплантации почки 427
- Геморрагический васкулит
  - нефрит 364
- Геморрагический цистит, связанная гематурия 375
- Генерализованная амриоплазия 298
- Генетическая антиципация, при плече-лопаточно-лицевой миопатии 312
- Гентамицин
  - при инфекциях мочевых путей 437
- Гентингтона хоря 224
- Геодон, см. Зипразидон
- Геркулин 291
- Герпес
  - наружного уха 626
  - половых органов 505
- Гетеротропия 547
- Гетерофория 546
- Гетерохромия 545
- Гигантская аксональная невропатия 333
- Гидранэнцефалия 165, 166
- Гидрокаликоз 453
- Гидронефроз
  - и обструкция мочевых путей 450, 452
  - и пузырно-мочеточниковый рефлюкс 444
  - классификация 450
- Гидрохлортиазид
  - при нефрогенном несахарном диабете 395
- Гидроцеле 489
  - абдоминоскротальное 489
- Гидроцефалия 162
  - диагноз и дифференциальная диагностика 164
  - клинические проявления 163
  - лечение 165
  - необструктивная 162
  - обструктивная 162
  - патофизиология и этиология 162
  - при миеломенингоцеле 153
  - при нейрофиброматозе 215
  - при отите 642
  - прогноз 166
  - физиология 162
- Гийена—Барре синдром 337
  - врожденный 339
- Гинекологические заболевания 500
  - при химио- и/или лучевой терапии 528
  - у детей особых групп 527
  - у спортсменов 527
  - у умственно отсталых детей 527
- Гинекологическое исследование 502
- Гиперактивности с дефицитом внимания синдром 120
  - диагностика 122
  - диагностические критерии по DSM-IV 121
- дифференциальная диагностика 123
- лечение 124, 126
- прогноз 125
- эпидемиология 122
- этиология 122
- Гиперкалиемический некроз почечных канальцев 391
- Гиперкалиемия
  - при острой почечной недостаточности 406
- Гиперкальциурия 495
  - показатели метаболизма 496
- Гиперкальциурия идиопатическая, связанная гематурия 370
- Гиперкинетическая форма ДЦП 232
- Гиперметропия 536
- Гипернатриемия
  - при судорогах новорожденных 194
- Гипероксалурия 495
- Гиперпаратиреоз
  - связанные миопатии 316
- Гиперрефлексия мочевого пузыря 473
- Гипертекоз 516
- Гипертелоризм 601
- Гипертензия доброкачественная внутричерепная 278
- Гипертермия злокачественная 318
- Гипертоническая ретинопатия 591, 592
- Гипертоническая энцефалопатия 238
- Гипертрофия половых губ 509, 524
- Гиперурикозурия 496
- Гипокальциемия
  - при острой почечной недостаточности 407
  - при судорогах новорожденных 194
- Гипомагниемия
  - при судорогах новорожденных 194
- Гипонатриемия
  - при острой почечной недостаточности 407
  - при судорогах новорожденных 194
- Гипоплазия
  - зрительного нерва 595
  - мозжечка, развитие мышц 297
  - молочных желез 512
  - мочеспускательного канала 462, 483
  - понтocerebellарная 330
  - почек 431
  - почек: сегментарная 432
- Гипоспадия 477, 478
- Гипотелоризм 601
- Гипотония мышц 140, 287
  - доброкачественная врожденная 298
- Гипоцитрурия 496
- Гиппеля—Линдау болезнь 219
- Гипсаритмия 175, 179
- Гирке болезнь 318
- Гирсутизм 515, 516, 517
- Гиршпрунга болезнь 336
- Гительмана синдром
  - нарушения транспорта в почечных канальцах 396
- Гифема 604

- Глаз, см. также Зрение  
аномалии орбиты 601  
внутриглазное давление: тонометрия 535  
дрожание 554  
заболевания 530  
иодородное тело 604  
красный, синдром 561  
новорожденного 530  
осмотр 531  
    наружный 534  
    с помощью щелевой лампы 534  
оценка рефракции 535  
подвижность  
    нарушения 546  
    нарушения специфические 554  
    нарушения у новорожденных 531  
    оценка 533  
согласованность движений  
    нарушения 546  
    нарушения: специфические 554  
    нарушения: у новорожденных 531  
сухой 559  
тест с закрыванием ширмой 547  
травма 603  
    при жестоком обращении с детьми 605, 606  
    при занятиях спортом 606  
    при запуске фейерверка 606  
химический ожог 605
- Глазница, см. Орбита глаза
- Глазное дно  
исследование 534  
колобома 594  
развитие 530
- Глазодвигательный нерв 136
- Глаукома 600  
    увеличение роговицы 565
- Гликогенозы 318, 319
- Глиоз водопровода мозга 162
- Глиома зрительного нерва 599
- Глиома зрительного нерва  
    при нейрофиброматозе 215
- Глободноклеточная лейкоцисторфия 244
- Гломерулонефрит 347  
    быстро прогрессирующий 348, 365  
    инфекционный 357  
    мезангиокапиллярный 361  
        гематурия 362  
        и нефротический синдром 380  
    мембранозный 360, см. также Мембранозная нефропатия  
    мембранозный: гематурия 360  
    некротический экстракапиллярный 365  
    образование полулуний 348, 365  
    острый постстрептококковый 357  
    острый постстрептококковый: гематурия 358  
    патогенез 347  
    патоморфология 348  
    постинфекционный 359  
    при системной красной волчанке 362  
    хронический 361
- Глубокие сухожильные рефлексy, исследование 141
- Гнев  
    корректирующая терапия при деструктивных расстройствах поведения 85  
    приступы 81, 205
- Гнойный острый отит 627
- Говерса симптом 139
- Голова  
    аускультация 134  
    деформация 166  
    деформация: по типу листа клевера 167  
    измерение окружности 134  
    осмотр 133  
    оценка размера и формы 133  
    пальпация 133
- Головная боль 206  
    мигрень 207  
    напряжения 212  
    органическая 212  
    показания к нейровизуализации 208  
    при рассеянном склерозе 248  
    стрессовая 212
- Головной мозг  
    абсцесс 260, 276, 277  
    аневризма сосудов 255  
    мальформации и развитие мышц 297  
    опухоль: атаксия 222  
    острое нарушение кровообращения 252  
    псевдоопухоль 278  
    эмболия сосудов 253
- Головокружение 607  
    доброкачественное пароксизмальное 202
- Голопрозэнцефалия 158
- Гомосексуальность 89  
    клинические проявления и диагностика 90  
    лечение 91  
    этиология 89
- Горнера синдром 136, 544
- Градениго синдром 551, 640
- Гранулема  
    холестериновая, при среднем отите 642  
    эозинофильная 647
- Графомоторная функция, нарушения 112
- Грефе симптом 556
- Грудинно-ключично-сосцевидная мышца, отсутствие 298
- Групповая терапия 106
- Грыжа  
    головного мозга 155  
    косая паховая, при крипторхизме 485  
    мозговых оболочек 155  
    паховая 490
- Гуанидин при ботулизме 327
- Гуанфацин 103

- при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 125
- Губчатая почка 391
- Гудпасчера болезнь 366
- Д**
- Давиденкова синдром 331
- Дакликсимаб при трансплантации почки 423
- Дакриоаденит 559
- Дакриостеноз 558
- Дакриоцистит 558
- острый 559
- Дальнозоркость, *см.* также Гиперметропия
- младенческая 531
- Дальримпля симптом 556
- Данона болезнь 319
- Двигательная единица
- заболевания, *см.* Нервно-мышечные заболевания
- определение 286
- Двигательная система
- исследование 138
- Двигательные акты, нарушения 112
- Двигательные расстройства 221
- Движения глазного яблока
- нарушения 546
- специфические 554
- у новорожденных 531
- оценка 533
- Двусторонний паралич поднимателей 551
- Девиантное поведение 81
- Девика синдром 248
- Девочки препубертатного возраста, гинекологическое обследование 500
- Девственная плева
- аномалии 524
- атрезия 521
- атрезия, лечение 524
- Дегенеративные заболевания нервной системы 240
- и регресс приобретенных навыков 241
- тип наследования и биохимические нарушения 241
- Дегидратация
- связанный венозный тромбоз 255
- Дежерина—Сотта болезнь 332
- Дезинтегративное расстройство детского возраста 95
- Дезипрамин 100
- Декомпенсация сердечной деятельности при дистрофии Дюшенна 304
- Дексаметазон
- при гирсутизме и СПКЯ 517
- при менингите 267
- Декседрин, *см.* Декстроамфетамин
- Декстроамфетамин 100
- Денди—Уокера аномалия 164, 165
- Дени—Дрэша синдром 385
- Дента болезнь 397
- Депакин 102, *см.* Вальпроевая кислота
- Депрессия 73
- анаклитическая, у младенцев 74
- диагностика 74
- клинические проявления 74
- лечение 75
- при биполярном расстройстве 76
- эпидемиология 73
- этиология 73
- Дерматит 507
- атопический 507
- себорейный 507
- Дерматоз наружного уха 625
- Дермоид 564, 567
- Дермолипома 564
- Десмопрессин при энурезе 54
- Десмопрессина ацетат
- при энурезе 472
- Деструктивное расстройство поведения 81
- фармакотерапия 86
- Детский церебральный паралич 229, 231
- атетодная форма 232
- гиперкинетическая форма 232
- и нейрогенный мочевой пузырь 470
- Дефицит сна 63
- Деформация по типу листа клевера 167
- Деформирующая мышечная дистония 226
- Децеребрационная ригидность 140
- де Морсье серооптическая дисплазия 596
- Диабет
- несахарный нефрогенный 393, 402
- сопутствующая ретинопатия 591
- Диазепам
- при фебрильных судорогах 171
- при хорее Сиденгама 224
- при эпилепсии 186, 199
- Диализ
- при гемолитико-уремическом синдроме, перитонеальный 368
- при острой почечной недостаточности 408
- при острой почечной недостаточности: периодический гемодиализ 408
- при острой почечной недостаточности: перитонеальный 408, 409
- при терминальной стадии почечной недостаточности, перитонеальный 415
- Диастематомия 283
- Дивертикул
- мочевое пузыря 465
- мочеиспускательного канала 463
- урахуса 466
- Диета
- кетогенная, при эпилепсии 191
- при мышечной дистрофии Дюшенна 306
- при острой почечной недостаточности 408
- при хронической почечной недостаточности 412
- с низким содержанием натрия, при нефрогенном несахарном диабете 394
- Дизрафизм 150

- Дизрафия скрытая спинальная 469, 470  
 Дизурия  
   с микро- или макрогематурией, синдром 476  
 Дилантин, *см.* Фенитоин  
 Дименгидрилат  
   при мигрени 211  
 Димеркаптоянтарная кислота, *см.* Сукцимер  
 Динамическая терапия 105  
 Диплегия  
   спастическая 231  
 Диплопия 538  
 Дисгенезия мышечная, при синдроме Протея 298  
 Дисграфия 114  
   диспрактическая 112  
 Дискинезия  
   отмены 104  
   поздняя, при лечении нейролептиками 104, 224  
 Дискоординация движений глаз и руки 112  
 Дискоординация детрузора и сфинктера 475  
 Дискоординация сфинктера и детрузора 467  
 Дискория 542  
 Дискутабельные методы терапии, при нарушениях психомоторного развития 119  
 Дислексия 127, 541  
 Дисметрия зрительная 554  
 Дисморфофобическое расстройство 51  
 Дисплазия  
   де Морсье серооптическая 596  
   молочных желез 513  
   почек 430  
   почек: кистозная 430, 431  
 Диспраксия 112  
 Дистальная перегородка влагалища 524  
 Дистальноканальцевый ацидоз 390, 391  
 Дистимическое расстройство 75  
 Дистония 141, 226  
   дофазависимая 226  
   лекарственная 226  
   лечение 227  
   мышечная: деформирующая 226  
   мышечная: наследственная прогрессирующая с выраженными колебаниями в течение дня 226  
   первичная генерализованная 226  
   сегментарная 226  
 Дистрофин 303  
 Дистрофия  
   костная, при хронической почечной недостаточности 413  
   мышц, *см.* Мышечная дистрофия  
   рефлекторная симпатическая 337  
 Дисферлин, мутации при конечностно-поясных мышечных дистрофиях 312  
 Диуретики  
   при мочекаменной болезни 498  
   при нефрогенном несахарном диабете 395  
   при острой почечной недостаточности 406  
   при хронической почечной недостаточности 414  
 Дифаллия 482  
 Дифтерийный конъюнктивит 563  
 Диффузная ангиокератома туловища 333  
 Диффузный мезангиальный склероз 385  
 Длинная ладонная мышца, отсутствие 297  
 Дневного учащения мочеиспускания синдром 476  
 Добавочные молочные железы 512  
 Добавочные соски 512  
 Добавочный нерв 138  
 Доброкачественная внутрочерепная гипертензия 278  
 Доброкачественная врожденная гипотония 298  
 Доброкачественная семейная гематурия 356  
 Доброкачественное пароксизмальное головокружение 202  
 Доброкачественные семейные судороги новорожденных 195  
 Доброкачественный миоклонус младенчества 177  
 Доброкачественный пароксизмальный тортиколлис младенчества 205  
 Допплеровское исследование  
   при инфекциях мочевых путей 438  
   при отеке мошонки 486  
 Дорсальный капюшон 477  
 Дофазависимая дистония 226  
 Дофамин  
   при острой почечной недостаточности 406  
 Доярки симптом 141  
 Древоидный кератит 567  
 Дрожание глазных яблок 554  
 Дрожь, приступы 204  
 Друзы зрительного нерва 596  
 Дуэйна синдром 551  
 Дюшенна мышечная дистрофия 300
- Е**
- Емкость мочевого пузыря 471
- Ж**
- Желтопятнистая абиотрофия сетчатки 589  
 Желточная (вителлиформная) дистрофия Беста 589  
 Желточный мешок, опухоль 518  
 Желудочки мозга  
   пункция 146  
 Жестокое обращение с детьми и травмы глаз 605, 606  
 Живот в виде чернслива, синдром 458, 459  
 Жобера синдром 399
- З**
- Задержка фазы сна, синдром 63  
 Задний лентиконус 581  
 Задний проход, атрезия, и нейрогенный мочевой пузырь 470  
 Закрывание глаза ширмой, тест 547  
 Заместительная терапия, хроническая почечная 408, 409  
 Заронтин, *см.* Этосуксимид  
 Застойный диск зрительного нерва 596  
   неврологические нарушения 597

- Засыпание, связанное расстройство 60  
 Затылочного рога синдром 250  
 Звонящий колокольчик, аномалия прикрепления яичка 487  
 Звукопроводимость  
   воздушная 616  
   костная 616  
 Зебровидные тельца 333  
 Зипразидон 100  
 Зипрекса, *см.* Оланзапин  
 Злокачественная гипертермия 318  
 Злокачественные эпителиальные опухоли века 557  
 Злокачественный нейролептический синдром 104, 227  
 Золофт, *см.* Сертралин  
 Зонизамид  
   при эпилепсии 190  
 Зрачок  
   аномалии 541  
   исследование 533  
   Маркуса Гунна 544  
   неодинаковость 543  
   парадоксальная реакция 544  
   персистирующая перепонка 545  
   тонический 543  
   фиксированное расширение 543  
 Зрение  
   бинокулярное: оценка 534  
   изменение с возрастом 531  
   нарушения 538  
   нарушения: психогенные 541  
   обследование 135  
   обследование: исследование зрачков 135  
   острота  
     оценка 532  
     оценка: оптокинетический нистагм 533  
     у новорожденных 531  
   поле: оценка 533  
   потеря, *см.* Амавроз  
   скрининг 532  
   цветовое: оценка 533  
 Зрительная дисметрия 554  
 Зрительный нерв 134  
   аномалии 595  
   аномалия диска в виде вьюнка 596  
   аплазия 595  
   атрофия 598  
   гипоплазия 595  
   глаукома 600  
   глиома 215, 599  
   друзы 596  
   застойный диск 596  
   застойный диск: неврологические нарушения 597  
   наклонный диск 596  
   наследственная невропатия Лебера 236  
   неврит 597  
     интраокулярный 597  
     ретробульбарный 597  
   невропатия: Лебера 598  
   невропатия: травматическая 599  
   отек диска 134, 135  
   Зубчатого колеса симптом 140
- И**  
 Ибупрофен  
   при мигрени 211  
 Игла—Барретта синдром 458  
 Игровая аудиометрия 617  
 Игровая терапия 105  
 Идиопатическая гиперкальциурия, связанная гематурия 370  
 Идиопатический нефротический синдром 380, 381  
 Идиопатический эпилептический статус 197  
 Извращение вкуса 52  
 Изоляция, тревожное расстройство 69  
 Имипрамин 101  
   при энурезе 54, 473  
 Иммобилизация и мочекаменная болезнь 497  
 Иммунные комплексы, отложение в почечных клубочках 347  
 Иммуноглобулин  
   внутривенное введение: при миастении gravis 326  
   внутривенное введение: при синдроме Гийена—Барре 339  
 Иммуноглобулин А  
   нефропатия 353, 354  
 Иммунодепрессивные средства, при трансплантации почки 423  
 Иммунодефицит при миотонической дистрофии 309  
 Импетиго 505  
 Ингибиторный ген нейронального апоптоза, повреждение 329  
 Ингибиторы кальциневрина  
   при трансплантации почки 423  
 Ингибиторы обратного захвата серотонина 105  
   при аутизме 94  
 Ингибиторы холинэстеразы  
   диагностика миастении gravis, рекомендации 324  
   лечение миастении 326  
 Ингибитор C-RAF изофермента  
   при трансплантации почки 424  
 Ингибитор киназы Януса  
   при трансплантации почки 424  
 Индивидуальная психотерапия 105  
 Индивидуальные и семейные консультации, при нарушениях психомоторного развития 118  
 Индометацин  
   при нефрогенном несахарном диабете 395  
 Инородное тело  
   во влагалище 510  
   в глазу 534, 561, 604  
   в ухе 646  
 Инсульт  
   артериальный тромбоз и эмболия 252, 254  
   диагностика 256

- дифференциальная диагностика 256  
и венозный тромбоз 254  
и внутричерепное кровоизлияние 255  
лечение 257  
причины 252, 253  
психические нарушения связанные 48  
серповидноклеточная анемия 254
- Инсультоподобные эпизоды  
дифференциальная диагностика 256  
митохондриальная энцефаломиопатия, энцефаломиопатия и лактат-ацидоз, синдром 235
- Интеллектуальные нарушения  
при мышечной дистрофии Дюшенна 301
- Интермиттирующая эзотропия 549
- Интерстициальная гипертрофическая невропатия 331
- Интерстициальный кератит 568
- Интерстициальный цистит 436
- Интерферон  
при рассеянном склерозе 248
- Интоксикация плода, хроническая, психические нарушения 48
- Интрамедуллярные опухоли 279
- Инtrarенальный рефлюкс 438
- Инфаркт яичка 485
- Инфекции  
вирусные: тугоухость 644  
внутриутробные, связанные психические нарушения 48  
врожденные, катаракта 571  
и тугоухость 611  
легких, при дистрофии Дюшенна 306  
мочевых путей 433  
папилломавирусная 506  
центральной нервной системы 257  
центральной нервной системы: изменения в спинномозговой жидкости 259
- Инфекционный вульвовагинит 503
- Инфекционный гломерулонефрит 357
- Инфекционный цистит  
гематурия 375
- Инфекционный экзематозный дерматит, при среднем отите 640
- Инфундибулярный стеноз 453
- Ипохондрия 50
- Иридоциклит 582
- Ирит 582
- Искусственная вентиляция легких  
при эпилепсии 200
- Испытание на акустический рефлекс 619
- Исследование уродинамики 467
- Истероформные расстройства 50
- Исчезнувший половой член 481
- Кал  
недержание, см. Энкопрез
- Калий, регуляция почками 387
- Калорическая проба 137
- Кальций, регуляция почками 387
- Кальцитриол  
при почечной остеодистрофии 413
- Камни мочевые 493, см. также Мочекаменная болезнь из оксалата кальция 495  
из фосфата кальция 495  
индинавировые 498  
классификация 494  
образование 493  
патогенез 495  
струвитные 497  
уратные 497  
цистиновые 497
- Канавана болезнь 250
- Канальцевая протеинурия 378
- Канальцы почечные  
ацидоз 387  
ацидоз: рахит 393  
врожденные нарушения транспорта 395  
гиперкалиемический некроз 391  
острый некроз 404  
поражение 386  
функция 386  
функция: созревание 387
- Кандидоз 505
- Капиллярная венозная мальформация больших половых губ 510
- Капиллярная гемангиома 558
- Карбамазепин 102, 184  
в лечении психических расстройств 105  
при миотонической мышечной дистрофии 310  
при роландической эпилепсии 176  
при эпилепсии 187
- Кардиомиопатия  
при болезни Фукуямы 314  
при врожденной диспропорции типов мышечных волокон 295  
при гликогенозе 318  
при мышечной дистрофии Беккера 301  
при мышечной дистрофии Дюшенна 301
- Карнитина дефицит 321
- Карнитинпальмитоилтрансферазы дефицит 322
- Карпентера синдром 168
- Каталепсия 205
- Катамнестическое наблюдение, при нарушениях психомоторного развития 120
- Катапрес, см. Клонидин
- Катаракта 569  
вызванная лекарствами и токсичными веществами 572  
лечение 572  
менделевское наследование 571  
нарушения обмена веществ 571  
недоношенных 569  
при миотонической дистрофии 309  
синдром врожденной инфекции 571  
травматическая 572  
хромосомные дефекты 572

- Катетеризация, при нейрогенном мочевом пузыре 467
- Кашлевые синкопы 203
- Кветиапин 99
- Кератит  
древовидный 567  
интерстициальный 568
- Кератоконус 565
- Кератоконъюнктивит эпидемический 563
- Кербера—Салюса—Эльшнига синдром 553
- Кетогенная диета, при эпилепсии 191
- Киари аномалия 163, 164
- Киари кризисы 154
- Кивание головой 66
- Кивательная судорога 553
- Киндлинг 181
- Кируса—Сейра синдром 236, 320
- Киста  
влагалища 504  
гартнерова канала 504, 520  
кровоизлияние 519  
парамеатальная 482  
парауретральная 483  
почки 372, 373, 374, 431  
псевдопорэнцефалическая 158  
урахуса 466  
яичника 518  
яичника: фолликулярная 519  
яичника: функциональная 519
- Кишечная гипероксалурия 496
- Клапан  
дистальной части мочеиспускательного канала 462  
проксимальной части мочеиспускательного канала:  
обструкция мочевых путей 459, 460
- Классическая адренолейкодистрофия 247
- Классическая мигрень 208
- Клещевой паралич, отличие от миастении 327
- Клиническое интервью, *см.* также Анамнез  
при психологическом обследовании 40  
при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 123
- Клиренс вещества, расчет 345
- Клитор  
аномалии 524  
спайки 504
- Клоакальная экстрофия 465
- Клоака врожденная 524
- Клобазам 184  
при эпилепсии 186
- Клозапин 98, 99  
при детской шизофрении 96
- Клозарил, *см.* Клозапин
- Кломипрамин 101  
в лечении психических расстройств 105  
при аутизме 94  
при синдроме Туретта 228
- Клоназепам 184  
при эпилепсии 186
- Клонидин 103  
в лечении психических расстройств 105  
при деструктивных расстройствах поведения 86  
при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 125  
при синдроме Туретта 228
- Клонические приступы 169
- Клонус 140
- Клотримазол  
при наружном отите 625
- Клубочки почечные  
анатомия 342, 343, 344  
базальная мембрана: строение 343  
базальная мембрана: тонкая, болезнь 356  
отложение иммунных комплексов 347  
поражение 347, *см.* также Гломерулонефрит  
поражение: изолированное 353  
склероз 348  
фильтрация 344  
фильтрация: измерение скорости 345  
юкстагломерулярный аппарат 343
- Клубочковая протеинурия 378
- Клубочковые клетки, пролиферация 348
- Коагулопатия 254
- Когана синдром 568
- Когнитивно-поведенческая терапия 105
- Кожная нейрофиброма 214
- Коленный рефлекс 141
- Колит  
гранулематозный, *см.* Крона болезнь
- Колобома  
века 557  
глазного дна 594  
радужки 542
- Компьютерная томография  
головного мозга 147  
при абсцессе мозга 277  
при болезни Стерджа—Вебера 219  
при инсульте 256  
при инфекциях мочевых путей 439  
при обструкции мочевых путей 451  
при травме почки 492
- Конвергирующий нистагм 553
- Конверсионное расстройство 50
- Кондуктивное расстройство 84
- Конечно-поясная мышечная дистрофия 311
- Коннексин-32, нарушение синтеза 330
- Консерта, *см.* Метилфенидат
- Контагиозный моллюск 505
- Контактный дерматит наружного уха 625
- Контрактура  
множественные, *см.* Артрогрипоз  
при миотонической мышечной дистрофии 309  
при мышечной дистрофии Дюшенна 300  
при нервно-мышечных заболеваниях 287
- Контрацептивы пероральные  
при гирсутизме и СПКЯ 517

- Конуса спинного мозга синдром 281  
 Конъюнктивит  
     заболевания 560  
     инородное тело 604  
 Конъюнктивальный невус 564  
 Конъюнктивит 560, см. также Кератоконъюнктивит  
     аллергический 563  
     весенний 563  
     вирусный 563  
     дифтерийный 563  
     острый гнойный 563  
     псевдодифтерийный 563  
     химический 564  
 Корнеальный световой рефлекс, оценка 547  
 Кортикостероиды  
     и мочекаменная болезнь 497  
     при менингите 267  
     при мышечной дистрофии Дюшенна 306  
     при наружном отите 624  
     при нефротическом синдроме 382  
     при радиационной энцефалопатии 238  
     при рассеянном склерозе 248  
     при трансплантации почки 422  
 Корэктопия 543  
 Косоглазие 546  
     диагностика 547  
     клинические проявления и лечение 548  
     ложное 548  
     непаралитическое 548  
     определения 546  
     паралитическое 550  
     синдромы 551  
 Кости  
     апластическое поражение, при хронической почечной недостаточности 413  
     дистрофия, при хронической почечной недостаточности 413  
 Костная звукопроводимость 616  
 Костно-воздушный интервал 616  
 Костный лабиринт, заболевания 644  
 Косящая походка 143  
 Коутса болезнь 545, 591  
 Кошачьего глаза рефлекс 545  
 Кошмары ночные 61, 62  
 Краббе болезнь 241, 244  
     с поздним дебютом 245  
 Краниальный шум 134  
 Краниостеноз 166  
     вторичный 167  
     клинические проявления и лечение 167  
     первичный 166  
     развитие и этиология 167  
 Краниотабес 134  
 Красного глаза синдром 561  
 Красного стакана тест 136  
 Красный плоский лишай 506  
 Креатинин, концентрация в сыворотке 345, 346  
 Креатинкиназа, см. Креатинфосфокиназа  
 Креатинфосфокиназа  
     при дисферлинопатиях 312  
     при злокачественной гипертермии 318  
     при мышечной дистрофии Дюшенна 301  
     при нервно-мышечных заболеваниях 288  
     при эндокринных миопатиях 316  
 Крестец, агенезия, и нейрогенный мочевой пузырь 470  
 Криптогенные спазмы 179  
 Крипторхизм 287, 288, 484  
     косая паховая грыжа 485  
     ложный 485  
     приобретенный 485  
     рак яичек 485  
 Кровоизлияние  
     внутричерепное 255  
     в кисты 519  
     в сетчатку, в результате жестокого обращения 606  
     субконъюнктивальное 564  
 Кровообращение  
     мозга: острое нарушение 252  
     почек 342, 343  
 Кровотечение  
     влагилищное 510  
 Кровь  
     анализ: при лечении эпилепсии 186  
     анализ: при эпилептических приступах 194  
     заболевания, связанная гематурия 371  
     заболевания, связанная ретинопатия 593  
     исследование ферментов 288  
     экссудация клеток, при гломерулонефрите 348  
 Крона болезнь 509  
 Крузона синдром 167  
 Крыловидная складка полового члена 481  
 Ксантогранулематозный пиелонефрит 435  
 Кугельберга—Веландер болезнь 327, 328  
 Кукольных глаз феномен 136  
 Курчавых волос болезнь 250  
  
**Л**  
 Лабиринтит 645  
     при среднем отите 641  
 Лабиринтит острый 222  
 Лагофтальм 556  
 Лактат-ацидоз  
     митохондриальная энцефаломиопатия, энцефаломиопатия и инсультоподобные эпизоды, синдром 235  
 Ламберта—Итона синдром 323  
 Ламотриджин 103, 184  
     при эпилепсии 188  
 Ландау—Клеффнера синдром 180  
 Ландри восходящий паралич 338  
 Ландузи—Дежерина болезнь 312  
 Лафоры болезнь 178  
 Лебера амавроз сетчатки, врожденный 539, 589  
 Лебера невропатия зрительного нерва 598

- Лебера невропатия зрительных нервов, наследственная 236  
 Левирактан  
   при эпилепсии 190  
 Лейкодистрофия  
   глободноклеточная 244  
   метахроматическая 241, 245  
   взрослая 246  
   поздняя младенческая 245  
   ювенильная 246  
   невропатия 334  
 Лейкоз  
   вовлечение височной кости 648  
   менингит 260  
 Лейкокория 545  
 Лейкоцитурия, при инфекциях мочевых путей 436  
 Лекарственная дистония 226  
 Лекарственная зависимость  
   и судороги новорожденных 196  
 Лекарственная невропатия 334  
 Леннокса—Гасто синдром 178  
 Лентиконус  
   задний 581  
   передний 581  
 Лептоспироз  
   менингит 259  
 Леша—Найхана синдром  
   и мочекаменная болезнь 497  
 Лиддла синдром 397  
 Лимфангиома века 558  
 Лимфоррагия, при миастении gravis 324  
 Линейного невуза синдром 220  
 Липидные миопатии 321  
 Липидный обмен, нарушения  
   гемипарез 256  
 Лиссэнцефалия 157, 158  
 Листовидная опухоль 513  
 Лития карбонат 102  
   при биполярном расстройстве 76  
   при деструктивных расстройствах поведения 86  
 Лихорадка при менингите 269  
 Лицевой нерв 137  
   паралич 608  
   паралич: при среднем отите 641  
 Лишай  
   красный плоский 506  
   отрубевидный 505  
   склероатрофический 506  
 Лиша узелки 214, 545  
 Ли болезнь 237  
 Ли синдром 320  
 Ложное косоглазие 548  
 Ложный крипторхизм 485  
 Ложь, признак расстройства поведения 82  
 Лопаточно-перонеальная мышечная дистрофия 306  
 Лоразепам  
   при эпилепсии 186, 199  
 Лоу синдром 390  
 Лоханочно-мочеточниковый сегмент  
   аномалии 454  
   обструкция 448, 450, 452, 453  
   обструкция: и пузырно-мочеточниковый рефлюкс 443  
 Лучевая терапия, преждевременная менопауза 528  
 Лучевые методы исследования в гинекологии 528  
 Люмбальная пункция  
   при непровоцируемых приступах 172  
   при подозрении на менингит 170, 265  
   при эпилепсии 194  
   противопоказания 144  
 Лягушки поза 140
- М**  
 МАГ-3-нефрография со стимуляцией диуреза, при обструкции мочевых путей 451, 452  
 Магний  
   при эпилепсии 194  
 Магний, регуляция почками 387  
 Магнито-резонансная томография  
   при абсцессе мозга 277  
   при детском церебральном параличе 232  
   при заболеваниях нервной системы 147  
   при инсульте 256  
   при непровоцируемых приступах 172  
   при опухолях спинного мозга 280  
   при рассеянном склерозе 248, 249  
   при сирингомиелии 283, 284  
 Магнитоэнцефалография (МЭГ) 149  
 Майера—Рокитанского—Кюстера—Хаузера синдром 430  
 Майера—Рокитанского—Кюстера синдром 522  
 Мак-Ардла болезнь 319  
 Мак-Кьюна симптом 163  
 Макрогематурия  
   причины 351, 352  
   рецидивирующая 353  
 Макромастия 513  
 Мальформация  
   артериовенозная 255  
   артериовенозная: вены Галена 255  
 Манипуляция частями тела 66  
 Маннитол  
   при менингите 268  
 МарденаУокера синдром 330  
 Маркуса Гунна зрачок 544  
 Маркуса Гунна челюстно-моргательный птоз 555  
 Мастит 513  
 Мастодиния 512  
 Мастоидит  
   острый, при среднем отите 640  
   тромбоз венозных синусов 255  
   хронический, при среднем отите 641  
 Мастурбация 87, 205  
 Математика, нарушение способности к изучению 115

- Матка**  
 нормальный размер 528  
 обструкция выносящего тракта 524  
 опухоль 520  
 пороки развития 523  
 рудиментарный рог 525  
 рудиментарный рог: беременность 525  
 формирование 521
- Мебиуса синдром** 159, 551
- Мегаколон аганглионический** 336
- Мегалокорнеа** 565
- Мегалоуретра** 482
- Мегауретер**  
 и обструкция мочевых путей 457, 459  
 и пузырно-мочеточниковый рефлюкс 441, 442, 446  
 классификация 458
- Мегацист-мегауретер синдром** 441, 442
- Медикаментозная терапия**  
 аутизма 94  
 биполярного расстройства 76  
 деструктивных расстройств поведения 86  
 мигрени 211  
 нарушений психомоторного развития 119  
 острой почечной недостаточности 406  
 психических расстройств 98, 99  
 синдрома гиперактивности с дефицитом внимания 125  
 тиков 228  
 энуреза 54  
 эпилепсии 199
- Медроксипрогестерона ацетат**  
 при гирсутизме и СПКЯ 517
- Медулярный кистозный комплекс** 399
- Межъядерная офтальмоплегия** 136
- Мезангиокапиллярный гломерулонефрит** 361  
 гематурия 362  
 и нефротический синдром 380
- Мезоридазин** 98, 99
- Мелкая моторика, нарушение функции** 112
- Меллерил, см. Тиоридазин**
- Мембранозная нефропатия** 360  
 и нефротический синдром 380
- Менингит**  
 бактериальный 258  
 диагностика 264  
 дифференциальная диагностика 265  
 изменения в СМЖ 259  
 клинические проявления 263  
 лечение 266  
 лечение: антибиотикотерапия: первичная 266  
 лечение: антибиотикотерапия: продолжитель-  
 ность 266  
 лечение: кортикостероидами 267  
 лечение: осложнения 268  
 лечение: поддерживающая терапия 267  
 неонатальный 258  
 осложнения 268
- патогенез 263  
 патология и патофизиология 262  
 прогноз 269  
 профилактика 269  
 эпидемиология 258  
 этиология 258
- вирусный** 259  
**грибковый** 259  
 при лептоспирозе 259  
 при саркоидозе 260  
 при системной красной волчанке 260  
 при сифилисе 259  
 туберкулезный 259  
 эозинофильный 274
- Менингоцеле** 152  
 и нейрогенный мочевой пузырь 466  
 краниальное 155
- Менингоэнцефалит** 259  
 амебный 260  
 вирусный 270  
 диагностика 272  
 дифференциальная диагностика 272  
 клинические проявления 272  
 лабораторные исследования 273  
 лечение 273  
 патогенез 271  
 прогноз 274  
 профилактика 274  
 эпидемиология 271  
 этиология 270
- Менкеса болезнь** 250
- Мерозин**  
 дефицит 314, 315
- Метаболические заболевания**  
 атаксия 222  
 врожденные: и судороги новорожденных 195  
 дифференциация с инсультоподобными эпизодами 256
- Метаболические нарушения**  
 катаракта 571
- Метакогнитивные способности, недостаток** 113
- Метахроматическая лейкодистрофия** 241, 245  
 взрослая 246  
 поздняя младенческая 245  
 ювенильная 246
- Метилпреднизолон**  
 при нефротическом синдроме 383
- Метилфенидат** 100  
 при синдроме гиперактивности с дефицитом внима-  
 ния 125, 126  
 при синдроме Ландау—Клеффнера 180
- Метолазон**  
 при нефротическом синдроме 382
- Миалгия** 287
- Миастения gravis** 322  
 врожденная 323  
 птоз 555

- рекомендации по применению ингибиторов холин-эстеразы 324  
 транзиторная неонатальная 323  
 у матери 323  
 Миастеноподобный синдром 326  
 Мигрень 207  
   базилярная 209  
   без ауры 207  
   варианты 208  
   гемиплегическая 210  
   дифференциальная диагностика 210  
   классическая 208  
   лечение 210  
   осложненная 209  
   офтальмоплегическая 209  
   простая 207  
   с аурой 208  
 Мидазолам при эпилепсии 199  
 Мидриаз 535  
 Мидриаз врожденный 542  
 Миелиновые нервные волокна, связанная ретинопатия 593  
 Миелит поперечный 284  
 Миелография 148  
 Миелодисплазия  
   и нейрогенный мочевого пузыря 466  
 Миеломенингоцеле 152, 153  
   амиоплазия 298  
   и нейрогенный мочевого пузыря 466  
 Мизолин, *см.* Примидон  
 Микофеноловая кислота  
   при трансплантации почки 423  
 Микрогематурия бессимптомная изолированная 351  
 Микрокория 542  
 Микрокорнеа 565  
 Микропенис 481, 482  
 Микросон 63  
 Микросферофакия 581  
 Микротия 622  
 Микроцефалия 160  
   клинические проявления и диагностика 160  
   лечение 160  
   этиология 160, 161  
 Микулича синдром 559  
 Микционная цистоуретрография  
   при мультикистозе почки 431  
 Микционная цистоуретрография  
   при гипоспадии 478  
   при инфекциях мочевых путей 438  
   при нейрогенном мочевом пузыре 467, 468  
   при обструкции мочевых путей 450  
   при пузырно-мочеточниковом рефлюксе 440, 441, 442, 443, 444  
   при расстройствах мочеиспускания 474, 475  
 Миллера—Дикера синдром 157  
 Миллера—Фишера синдром 338  
 Мини-стержни, миопатия 297  
 Минимальных изменений болезнь  
   и нефротический синдром 380, 381  
 Миобласты, пересадка при дистрофии Дюшенна 306  
 Миогенин 291  
 Миогенные регуляторные гены 290, 291  
 Миогенный фактор 5 291  
 Миоглобинурия 349  
 Миоклонические приступы 169, 193  
 Миоклонус 226, *см.* также Миоклонические приступы  
   младенчества, доброкачественные 177  
   эпилепсия с рваными красными волокнами 235  
 Миопатии  
   врожденные 290  
   врожденные: характер наследования 291  
   вызванная дефицитом витамина E 322  
   и невропатии, отличие 287  
   миотубулярная 292, 293  
   митохондриальные 320  
   немалиновая 295, 296  
   плече-лопаточно-лицевая 312  
   синдром Протея 298  
   стероидиндуцированная 316  
   с липидными накоплениями 321  
   тиреоидная 316  
   центронуклеарная 292  
   четырёхглавой мышцы 304  
   эндокринные 316  
 Миопия 531, 536  
 Миостатин 292  
 Миотоническая мышечная дистрофия 307, 308  
 Миотоническая хондродистрофия 310  
 Миотонические синдромы 310  
 Миотония  
   врожденная 311  
   при болезни Штейнерта 308  
 Миотубулярная миопатия 292, 293  
 Миофосфорилазы дефицит, неонатальная форма 319  
 Мирингит буллезный 626, 632  
 Миринготомия  
   при остром среднем отите 638  
   при среднем отите с истечением 639  
 Митохондриальная энцефаломиопатия 233  
   энцефаломиопатия, лактат-ацидоз и инсультопо-  
   добные эпизоды, синдром 235  
 Митохондриальные миопатии 320  
 Митрофанова операция 468  
 Младенческие спазмы 179  
 Младенческий GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз 243  
 Множественный мононеврит 334  
 Мобильность барабанной перепонки 609  
 Могадон, *см.* Нитразепам  
 Модификация учебного плана, при нарушениях психо-  
 моторного развития 118  
 Мозжечок  
   агенезия червя 221  
   гипоплазия, развитие мышц 297  
   острая атаксия 221

- Мозолистое тело  
агенезия 159  
формирование 159
- Молекулярно-генетическое исследование  
при мышечной дистрофии Дюшенна 301  
при нервно-мышечных заболеваниях 289
- Молочные железы  
абсцесс 513  
асимметрия 514  
атрофия 512  
бугристые 513  
гипоплазия 512  
дисплазия 513  
добавочные 512  
макромастия 513  
мастодиния 512  
новорожденных: аномалии 512  
новорожденных: обследование 500  
опухоль 512  
пороки развития 511  
развитие 511  
рак 513  
самостоятельное обследование 511  
травма 513
- Мононеврит множественный 334
- Моро рефлекс 142
- Мотонейронов болезни 329
- Моторно-сенсорные невропатии наследственные 330
- Моча  
анализ  
при гематурии 349  
при гематурии: индикаторные полоски 349  
при инфекциях мочевых путей 435  
при протеинурии 376  
при протеинурии: индикаторные полоски 376  
выпуск через катетер, при нейрогенном мочевом пузыре 467  
закисление 387, 388  
затекание во влагалище 476  
концентрирование 387, 393  
красная без содержания эритроцитов 349, 350  
наличие белка, *см.* Протеинурия  
наличие крови, *см.* Гематурия  
недержание, *см.* Недержание мочи  
острая задержка 525  
посев: при инфекциях мочевых путей 436  
сбор  
в стерильный мочеприемник 436  
за определенное время, при протеинурии 376  
катетером 436  
средняя порция 435
- Мочевой пузырь  
гиперрефлексия 473  
емкость 471  
и пузырно-мочеточниковый рефлюкс 442  
нейрогенный 466  
без нарушения иннервации 475  
и агенезия крестца 470  
и аллергия к латексу 469  
и атрезия заднего прохода и прямой кишки 470  
и детский церебральный паралич 470  
и миелодисплазия 466, 467, 468  
и повреждение почечной паренхимы 467  
и скрытая спинальная дизрафия 469, 470  
катетеризация 467  
недержание мочи 468  
пузырно-мочеточниковый рефлюкс 442, 467  
обструкция шейки 449, 459  
пороки развития  
дивертикул 465  
экстрофия 463, 464  
экстрофия: клоакальная 465  
эписпадия 465  
разрыв 492
- Мочевые пути  
инфекции 433, *см.* также Пиелонефрит; Цистит  
визуализирующие исследования 437  
возбудители 433  
гематурия 375  
диагностика 435  
и почечная недостаточность 433  
классификация 433  
клинические проявления 433  
лечение 436  
патогенез и патоморфология 434  
пузырно-мочеточниковый рефлюкс, *см.*  
распространенность 433  
факторы риска 434, 435  
этиология 433
- обструкция 448  
визуализирующие исследования 450  
гидрокаликоз 453  
диагностика 450  
клинические проявления 449  
лоханочно-мочеточникового сегмента 450, 452, 453  
мегауретер 457, 458, 459  
мочеточника 454, *см.* также Мочеточник, обструкция  
типы 448, 453  
шейки мочевого пузыря 459  
этиология 448, 449
- расширение, *см.* Гидронефроз  
травма 491
- Мочеиспускание  
навыки произвольного контроля 471  
навыки произвольного контроля: переходная фаза 471  
нормальное 471  
острая задержка мочи 525  
расстройств 471  
без недержания мочи 476  
гиперрефлексия мочевого пузыря 473  
и затекание мочи во влагалище 476

- круглосуточный энурез 473  
 нейрогенный мочевой пузырь: без нарушения иннервации 475  
 ночной энурез 471, см. также Недержание мочи; Энурез  
 операция Митрофанова 468  
 причины 473  
 при нейрогенном мочевом пузыре 468  
 при смехе 476  
 при эписпадии 476  
 редкое мочеиспускание 475  
 реконструктивные операции 468  
 эктопия мочеточника 473, 474, 476  
 редкое 475
- Мочеиспускательный канал**  
 аномалии 477  
 атрезия 462, 483  
 веретенообразная деформация 474, 475  
 врожденный свищ 482  
 выпадение слизистой оболочки, у девочек 483  
 выпадение эктопического уретероцеле 483, 484  
 гипоплазия 462, 483  
 дивертикул 463  
 клапаны: дистальной части 462  
 клапаны: проксимальной части 459, 460  
 парамеатальная киста 482  
 парауретральная киста 483  
 пролапс и влагалищное кровотечение 510  
 разрыв мембранозной части 492  
 стеноз наружного отверстия 482  
 стеноз наружного отверстия, у мальчиков 463  
 стриктура 462  
 удвоение 482
- Мочекаменная болезнь 493**  
 X-сцепленная 397  
 диагностика 494  
 индинавировые камни 498  
 исследования метаболизма 495, 496  
 камни из оксалата кальция 495  
 камни из фосфата кальция 495  
 классификация 494  
 клинические проявления 494  
 лечение 498  
 нефрокальциноз 494, 498  
 образование камней 493  
 патогенез 495  
 струвитные камни 497  
 уратные камни 497  
 цистиновые камни 497
- Мочеполовая система**  
 обследование: при миеломенингоцеле 154
- Мочеточник**  
 дефекты устья и пузырно-мочеточниковый рефлюкс 440, 441, 442, 443  
 обструкция 449, 453  
 и мегауретер 457, 458  
 и уретероцеле 455, 456, 457  
 и эктопия мочеточника 455  
 причины 448, 449  
 ретрокавальный мочеточник 453, 454  
 синдром живота в виде чернослива 458, 459  
 средней части 454  
 ретрокавальный 453, 454  
 строение устья 441  
 травма 492  
 удвоение: и уретероцеле 443, 455, 456  
 удвоение: при пузырно-мочеточниковом рефлюксе 441  
 эктопия 442  
 и расстройства мочеиспускания 473, 474, 476  
 обструкция связанная 455
- Мошонка**  
 заболевания и анатомические аномалии содержимого 484  
 отек 486  
 дифференциальная диагностика 486  
 лабораторные исследования и диагностика 486
- Моя-моя болезнь 254**
- Муковисцидоз**  
 мочекаменная болезнь 496
- Мукоцеле 559**
- Мультидисциплинарный подход**  
 в лечении миеломенингоцеле 154
- Мультикистоз почки 431**
- Мультисистемная терапия, при деструктивных расстройствах поведения 86**
- Мультистержни, миопатия 297**
- Мультифокальные клонические приступы 193**
- Мутация в субъединице 6 митохондриальной АТФазы 236**
- Мышечная дистрофия 299**  
 Беккера 301  
 врожденная 313  
 Дюшенна 300  
 выявление носителей 302, 304  
 кардиомиопатия 301  
 наследственная этиология и патогенез 302  
 конечностно-поясная 311  
 лопаточно-перонеальная 306  
 миотоническая 307, 308  
 окулофарингеальная 320  
 Эмери—Дрейфуса 306
- Мышечная сила, исследование 138**
- Мышечная слабость**  
 при мышечной дистрофии Беккера 301  
 при мышечной дистрофии Дюшенна 300
- Мышечного карнитина дефицит 321**
- Мышечной карнитинпальмитоилтрансферазы дефицит 322**
- Мышечный тонус, исследование 139**
- Мышц-глаз-головного мозга болезнь 314**
- Мышцы**  
 биопсия 289  
 при болезни Шарко—Мари—Тута 331

- при врожденной гипомиелинизирующей невропатии 334
- при врожденной диспропорции типов мышечных волокон 295
- при врожденной мышечной дистрофии 314, 315
- при гликогенозе 319
- при доброкачественной врожденной гипотонии 298
- при злокачественной гипертермии 318
- при конечностно-поясной мышечной дистрофии 311
- при мальформациях мозга 297
- при миастении *gravis* 324
- при миопатиях с липидными накоплениями 321
- при миотонической мышечной дистрофии 309
- при миотубулярной миопатии 293
- при мышечной дистрофии Беккера 302, 303, 305
- при мышечной дистрофии Дюшенна 302, 303
- при мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса 307
- при немалиновой миопатии 296
- при плече-лопаточно-лицевой миопатии 313
- при спинальных мышечных атрофиях 327, 328, 329
- при эндокринной миопатии 316
- врожденная диспропорция типов волокон 294
- врожденное отсутствие, *см.* Амиоплазия
- гипотония 287
- дисгенезия, при синдроме Протея 298
- дистрофия, *см.* Мышечная дистрофия
- развитие: и мальформации мозга 297
- Мюллеровы протоки**
  - нарушение дифференцировки 521, 522
  - нарушение дифференцировки: наследственные заболевания 522
  - развитие 521
- Мюнхгаузена синдром 51
- Мягкая неврологическая симптоматика 117, 143
- Н**
- Набухание век 603
- Надолол/коргард
  - в лечении психических расстройств 105
- Наклонный диск зрительного нерва 596
- Налтрексон
  - при аутизме 94
- Нарколепсия 64, 205
- Наружная офтальмоплегия 136
- Наружное ухо, *см.* также Ухо, наружное
  - стеноз/атрезия слухового прохода 622
- Наружный слуховой канал
  - врожденные пороки 621
  - грибковая инфекция 625
  - заболевания 623
  - инородное тело 646
  - нормальная флора 623
  - обследование 608, 630, 633
  - опухоли 647
  - очистка 631
  - травма 645
- Нарушение дифференцировки мюллеровых протоков 521, 522
  - наследственные заболевания 522
- Нарушение латерального слияния 523
- Нарушение сочленения слуховых косточек 642
- Нарушения речи, *см.* Речь, дефекты
- Нарушения слуха, *см.* Тугоухость
- Нарушения центрального слухового процесса 611
- Наследственная адисплазия почек 430
- Наследственная невропатия зрительных нервов Лебера 236
- Наследственная прогрессирующая мышечная дистония с выраженными колебаниями в течение дня 226
- Наследственное дрожание подбородка 205
- Наследственные моторно-сенсорные невропатии 330
- Наследственный нефрит 355
- Натрий, регуляция почками 386
- Натрия вальпроат
  - при фебрильных судорогах 171
- Неакадемические нарушения 116, *см.* также Психомоторное развитие, нарушения
- Неврит зрительного нерва 597
- Неврологические расстройства
  - при острой почечной недостаточности 407
- Неврологическое обследование 130
  - осмотр 132
  - при непровоцируемых приступах 172
  - при синдроме Ландау—Клеффнера 180
  - при эпилепсии 169, 198
- Невропатии
  - вегетативные 335, 336
  - врожденная гипомиелинизирующая 333
  - гигантская аксональная 333
  - интерстициальная гипертрофическая 331
  - и миопатии, отличие 287
  - лекарственная 334
  - наследственные моторно-сенсорные 330
  - при врожденной ранимости периферических нервов 334
  - при лейжодистрофии 334
  - токсическая 334
- Невропатия зрительного нерва
  - Лебера 598
  - травматическая 599
- Невус
  - конъюнктивальный 564
  - линейный 220
  - пламенеющий 558
  - при болезни Стерджа—Вебера 219
- Негнойный секреторный средний отит 627
- Недержание мочи
  - операция Митрофанова 468
  - причины 473
  - при нейрогенном мочевом пузыре 468
  - при смехе 476

- при эписпадии 476
- реконструктивные операции 468
- Недоношенные дети, ретинопатия 584, 586
- Неизлечимые заболевания, психологические аспекты 97
- Нейрогенный мочевого пузырь 466
  - без нарушения иннервации 475
  - пузырно-мочеточниковый рефлюкс 442
- Нейродерматит наружного уха 626
- Нейродермит ограниченный 507
- Нейрокриптопатия 600
- Нейрокутаные синдромы 214
- Нейролептики 98, 99
  - побочные эффекты 99, 104
  - при аутизме 94
  - при биполярном расстройстве 77
  - при деструктивных расстройствах поведения 86
  - при детской шизофрении 96
- Нейромоторная функция, расстройства 111, *см. также*
- Психомоторное развитие, нарушения
- Нейрональная миграция, нарушения 156, 157
- Нейрональный цероидлипофуциноз 241, 246
  - Бильшовского—Янского 246
  - младенческий тип 246
  - младенческий тип: поздний 246
  - Халтиа—Сантавоури 246
  - Шпильмейера—Фогта 246
  - ювенильный тип 246
- Нейротин, *см.* Габапентин
- Нейропсихологическое исследование
  - при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 123
- Нейрорадиологические методы исследования 146
  - при головной боли 208
  - при эпилепсии 196
  - рекомендации 147
- Нейроретинит 597
- Нейрофиброма
  - кожная 214
  - плексиформная 214
- Нейрофиброматоз 214, 215
  - гамартома 214, 215
  - гиперпигментация точечная 214
  - глиома зрительного нерва 215
  - невринома слухового нерва, билатеральная 216
  - поражение костей 214
  - поражение нервной системы 215
  - пятна цвета кофе с молоком 214
  - узелки Лиша 214
  - факомы сетчатки 590
- Некроз
  - коркового вещества почек 401
  - острый каналцевый 404
  - почечных каналцев, гиперкалиемический 391
- Некротизирующий (злокачественный) наружный отит 624
- Некротический экстракапиллярный гломерулонефрит 365
- Немалиновая миопатия 295, 296
- Неомицин
  - при наружном отите 624
- Неонатальная адренолейкодистрофия 247
- Неонатальные судороги 193
- Неостигмина метилсульфат
  - при миастении gravis 326
- Неполное вертикальное слияние влагалища 522
- Непровоцируемые приступы 171
- Непролиферативная диабетическая ретинопатия 591
- Нервная система
  - заболевания 130
  - заболевания: дегенеративные 240
  - заболевания: дегенеративные: и регресс приобретенных навыков 241
  - заболевания: дегенеративные: тип наследования и биохимические нарушения 241
  - поражение: при нейрофиброматозе 215
- Нервная трубка
  - дефекты развития 150, 151
  - формирование 151
- Нервно-мышечная передача, нарушения 322
- Нервно-мышечные заболевания 286
  - биопсия: мышц 289
  - биопсия: нерва 290
  - клинические проявления 287
  - креатинкиназы уровень 288
  - лабораторные исследования 288
  - молекулярно-генетическое исследование 289
  - нарушение развития мышц 290
  - связанный крипторхизм 287, 288
  - скорость проведения возбуждения по нервам 289
  - электрокардиография 290
  - электромиография 289
- Нервно-рефлекторная возбудимость, повышенная 225
- Нервы
  - биопсия 290
    - при аксональной перонеальной мышечной атрофии 332
    - при болезни Фабри 333
    - при болезни Шарко—Мари—Тута 331
    - при врожденной гипомиелинизирующей невропатии 334
    - при невропатии при врожденной ранимости периферических нервов 334
  - зрительный, *см.* Зрительный нерв
  - исследование скорости проведения возбуждения 289
  - периферические, *см.* Периферические нервы
  - утолщения по типу луковицы 331
  - черепные, *см.* Черепные нервы
- Несовершенная координация движений глаз у новорожденных 531
- Несовершенный остеогенез, связанная тугоухость 645
- Неспецифический вульвовагинит 504
- Нестероидные противовоспалительные препараты
  - профилактика мигрени 212

- Нефрит, *см.* также Гломерулонефрит; Пиелонефрит  
 наследственный 355  
 при геморрагическом васкулите 364  
 тубулоинтерстициальный 397, 398, *см.* также Тубулоинтерстициальный нефрит
- Нефробластома 432
- Нефрогенный несахарный диабет 393, 402
- Нефропатия  
 IgA 353, 354  
 мембранозная 360  
 мембранозная: и нефротический синдром 380  
 при серповидноклеточной анемии 371  
 рефлюкс 439, 440, *см.* также Пиелонефрит  
 токсическая 401, 402
- Нефросклероз 433, 434
- Нефротический синдром 379, 380  
 врожденный 385  
 вторичный 384  
 идиопатический 380, 381  
 и болезнь минимальных изменений 380, 381  
 и мезангиокапиллярный гломерулонефрит 380  
 и мембранозная нефропатия 380  
 и пролиферация мезангия 381  
 и фокально-сегментарный гломерулосклероз 380, 381  
 осложнения 383  
 патофизиология 379  
 стероидрезистентный 381  
 токсический 385, 402  
 этиология 379
- Неходжкинская лимфома  
 вовлечение височной кости 648
- Нистагм 136, 552, 608  
 виды 553  
 врожденный идиопатический моторный 552  
 врожденный маятникообразный 552  
 кивательная судорога 553  
 конвергирующий 553  
 мультисирующий (ретракторный) 553  
 оптикинетический 533  
 приобретенный 553
- Нитразепам 184  
 при эпилепсии 186
- Нитрофурантоин при инфекциях мочевых путей 437
- Новообразования, *см.* Опухоль
- Новорожденные  
 аномалии молочных желез 512  
 бленнорея 560  
 гинекологическое обследование 500  
 отек мошонки 486  
 паралич мимических мышц 340  
 помутнение роговицы 565, 566  
 транзиторная миастения 326  
 эпилепсия 193
- Норпрамин, *см.* Дезипрамин
- Носослезный канал, врожденная непроходимость 558
- Ночная слепота 539
- О**
- Обгрызание ногтей 66
- Обонятельный нерв 134
- Образование полулуний, при гломерулонефрите 348, 365
- Обрезание 480  
 осложнения 480
- Обсессивно-компульсивное расстройство 71
- Обструктивная почечная недостаточность 449
- Обструкция  
 выносящего тракта матки или влагалища, лечение 524  
 лоханочно-мочеточникового сегмента 450, 452, 453  
 мочевых путей 448, *см.* также Мочевые пути, обструкция  
 средней части мочеточника 454  
 шейки мочевого пузыря 449, 459
- Обходная стратегия, при нарушениях психомоторного развития 117
- Объемное образование  
 брюшной полости, *см.* также Опухоль
- Ограниченный нейродермит 507
- Односторонняя агенезия почки 430
- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) 148
- Ожоговая энцефалопатия 238
- Ожог глаз, химический 605
- Окклюзия мелких артерий 254
- Окскарбазепин  
 при эпилепсии 190
- Окулофарингеальная мышечная дистрофия 320
- Окулоцереброренальный синдром 390
- Оланзапин 100  
 при детской шизофрении 96
- Оливопонтоцереbellарные атрофии 223
- Олигомеганефрония 432
- Оллгрова синдром 336
- Опистотонус 140
- Оппозиционно-девиантное расстройство 85
- Оппозиционное поведение 81
- Определение уровня интеллекта 117
- Опрелость половых органов 505
- Опосклонус 554
- Оптикомиелит 248
- Оптикинетический нистагм 533
- Опухоль  
 века 557  
 века: злокачественная эпителиальная 557  
 височной кости 647  
 влагалища 520  
 желточного мешка 518  
 листовидная 513  
 матки 520  
 менингит 260  
 мозга: атаксия 222  
 мозга: гемипарез 256  
 молочной железы 512

- орбиты глаза 603  
 половых органов 510, 517  
 синдром распада, острая почечная недостаточность 404  
 смешанноклеточная герминогенная 519  
 спинного мозга 279, 280  
 стромы полового тяжа 519  
 уха 647  
 шейки матки 520  
 ювенильная гранулезоклеточная 519  
 яичка 490  
 яичников 518
- Орбитальная флегмона 602
- Орбита глаза  
 аномалии 601  
 воспаление 602  
 опухоли 603  
 перелом 605  
 проникающее ранение 605
- Органическая головная боль 212
- Ортостатическая протеинурия 377
- Ортофория 546
- Орхипексия 485  
 мошоночная 487
- Осложненная мигрень 209
- Остеодисплазия, *см.* Хондродисплазии  
 фиброзная, моно- и полиоссальная 647
- Остеома 647  
 наружного уха 626
- Остеопетроз, связанная тугоухость 645
- Острая задержка мочи 525
- Острая мозжечковая атаксия 221
- Острая почечная недостаточность 403  
 постренальная 404  
 преренальная 404  
 ренальная 404
- Острая радиационная энцефалопатия 238
- Острая спутанность сознания  
 при мигрени 209
- Острое стрессовое расстройство 72
- Острота зрения  
 оценка 532  
 оценка: оптокинетический нистагм 533  
 у новорожденных 531
- Острый геморрагический цистит 436
- Острый гнойный конъюнктивит 563
- Острый дакриоцистит 559
- Острый диссеминированный энцефаломиелит 238
- Острый канальцевый некроз 404
- Острый лабиринтит 222
- Острый мастоидит, при среднем отите 640
- Острый мастоидный отит 640
- Острый петрозит, при среднем отите 640
- Острый постстрептококковый гломерулонефрит 357  
 гематурия 358
- Оталгия 607
- Отводящий нерв 136
- Отек  
 возле уха 607  
 диска зрительного нерва 134, 135
- Отек мошонки 486
- Отит  
 наружного уха 623  
 наружного уха: диагностика 624  
 наружного уха: некротизирующий (злокачественный) 624  
 среднего уха, *см.* Средний отит
- Отказ ложиться спать 61
- Отморожение ушной раковины 646
- Отоакустические эмиссии, оценка 620
- Отомикоз 625
- Отorea гнойная 607
- Отorea трубная, при остром среднем отите 638
- Отосклероз, связанная тугоухость 645
- Отоскопия, при среднем отите 630
- Отравление химическими веществами  
 невропатия 334  
 отличие от миастении 326
- Отрубевидный лишай 505
- Отслойка сетчатки 590
- Отчеты учебных учреждений и агентств, использование в психологической оценке 44
- Офтальмия симпатическая (мигрирующая) 584
- Офтальмопатия  
 при заболевании щитовидной железы 602
- Офтальмоплегическая мигрень 209
- Офтальмоплегия  
 внутренняя 136  
 межъядерная 136  
 наружная 136  
 плюс 320  
 спорадическая прогрессирующая наружная с феноменом рваных красных волокон 237  
 хроническая прогрессирующая наружная 320
- Офтальмоскопия 534
- П**
- Паксил, *см.* Пароксетин
- Пальпация черепа 133
- Память  
 активная рабочая 109  
 долговременная 110  
 кратковременная 109  
 расстройства 109, *см.* также Психомоторное развитие, нарушения
- Паническое расстройство 70
- Панникулит наружного уха, острый 625
- Панофтальмит 584
- Панэнцефалит подострый склерозирующий 251
- Папиллит 597
- Папилломавирусная инфекция 506
- Парадоксальная реакция зрачка 544
- Паралич  
 Белла 340

- бульбарный 338  
восходящий Ландри 338  
клещевой, отличие от миастении 327  
лица 608  
лицевого нерва: при среднем отите 641  
мимических мышц у новорожденных 340  
периодический 317  
    гиперкалиемический 317  
    гипокалиемический 317  
поднимателей, двусторонний 551  
черепных нервов, связанное косоглазие 550
- Паральдегид 184  
    при эпилепсии 200
- Парамеатальная киста 482
- Парамиотония 311
- Парапарез, семейный пластический 249
- Парасомнии 56, 61  
    в виде ритмических движений 61  
    с частичным пробуждением 61
- Парауретральная киста 483
- Парафимоз 479, 480
- Парацетамол, *см.* Ацетаминофен
- Парашюта рефлекс 142
- Парино синдром 552, 553
- Пароксетин 101  
    в лечении психических расстройств 105
- Пароксизмальный кинезигенный хореоатетоз 204  
    и хорей Сиденгама 224
- Парциальные приступы 173
- Пассивно-агрессивное поведение 85  
    комплексная терапия 85
- Пассивные и активные движения, оценка 140
- Патологические влагалищные выделения 503
- Патологические привычки 66
- Педагогическая коррекция, при нарушениях психомоторного развития 118
- Педиатр, роль в лечении нарушений психомоторного развития 119
- Педикулез ресниц, отличие от блефарита 557
- Пелицеуса—Мерцбахера болезнь 223, 249
- Пенья—Шокейра синдром 330
- Первазивные расстройства развития 92
- Первичная генерализованная дистония 226
- Первичная гипероксалурия 496
- Первичный тремор письма 225
- Передний лентиконус 581
- Передний микрофтальм 565
- Перекрестная сливная эктопия 432
- Перекрестный рефлекс 141
- Перекрыт ножки объемного образования яичника 519
- Перекрыт полового члена 481
- Перекрыт придатка яичка 488
- Перекрыт семенного канатика 487
- Перекрыт яичка 485, 487
- Перелом  
    височной кости 646  
    стенки глазницы 605
- Перилимфатический свищ 646
- Периодический (калийзависимый) паралич 317
- Периодический гемодиализ 408
- Периорбитальная флегмона 602
- Перитонеальный диализ 408, 409, 415  
    при гемолитико-уремическом синдроме 368
- Периферические нервы, невропатия при врожденной ранимости 334
- Перихондрит 625
- Перонеальная мышечная атрофия  
    аксональный тип 332  
    болезнь Шарко—Мари—Тута 330
- Персистирующая зрачковая перепонка 545
- Персистирующее гиперпластическое первичное стекловидное тело 587
- Перфорация хроническая, при отите 642
- Петерса аномалия 567
- Петрозит острый, при среднем отите 640
- Пигментный ретинит 588, 589
- Пиелит 433, *см.* также Мочевые пути, инфекции
- Пиелонефрит 433, 439, *см.* также Мочевые пути, инфекции  
    ксантогранулематозный 435
- Пиелонефритическое сморщивание почек 433, 439
- Пингвекула 564
- Пиридоксиновая зависимость  
    и судороги новорожденных 195
- Пиридостигмин  
    при миастении gravis 326
- Письмо  
    первичный тремор 225  
    расстройство 114, *см.* также Дисграфия
- Пластицефалия  
    затылочная 167  
    лобная 167
- Плазмаферез при синдроме Гийена—Барре 339
- Плазмаферез, при миастении 326
- Пламенеющий невус 558
- Плексиформная нейрофиброма 214
- Плече-лопаточно-лицевая миопатия 312
- Поведение  
    асоциальное 83  
    и нарушение сна 60  
    оценка 45  
    оценка: при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 122  
    пассивно-агрессивное 85  
    расстройства: деструктивные 81  
    расстройства: при черепно-мозговой травме 48  
    расстройства: тревожные 68  
    сексуальное 86  
        подростков 87  
        подростков: и дальнейшая сексуальная ориентация 90
- Поведенческая терапия  
    когнитивная: при депрессии 75  
    показания 105

- при аутизме 93
- при мигрени 212
- при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 124
- при энкопрезе 55
- при энурезе 54
- Поверхностное стирание рогаговыцы 604
- Повторные вокализации 66
- Поглощение полового члена 481
- Подбородок, дрожание наследственное 205
- Поджог, признак расстройства поведения 83
- Подковообразная почка 432
- Подострая некротизирующая энцефаломиопатия 237
- Подострая некротизирующая энцефалопатия 320
- Подострый бактериальный эндокардит, связанная ретинопатия 593
- Подострый склерозирующий панэнцефалит 251
- Подошвенный рефлекс, исследование 142
- Подростки
  - гинекологическое обследование 501
  - психологическое обследование 43
  - суицид 78
- Подъязычный нерв 138
- Позвоночник
  - дефект spina bifida occulta 151
  - перелом со смещением: травма спинного мозга 281
- Поздняя дискинезия 104, 224
- Поздняя младенческая метакроматическая лейкоцистрофия 245
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) 148
- Поисковый рефлекс 142
- Поле зрения
  - оценка 533
- Поликистозная болезнь младенцев 372, 373
- Поликистозных яичников синдром 515, 517, 519
- Поликистоз почек 431
  - аутосомно-доминантный 373, 374
  - аутосомно-рецессивный 372, 373
- Полимастия 512
- Полимиксин
  - при наружном отите 624
- Полиомиелит 329
- Полирадикулоневропатия хроническая 338
- Полителя 512
- Поллакиурия 476
- Полная проводимость, оценка слуха 618, 633
- Полное удвоение вульвы 524
- Половая идентификация 86
  - расстройство 88
- Половая роль 86
- Половая стабильность 87
- Половой член
  - агенезия 482
  - аномалии 477
  - боковое искривление 482
  - искривление без гипоспадии 479
  - исчезнувший 481
  - крыловидная складка 481
  - микропения 481, 482
  - осложнения после обрезания 480
  - перекрут 481
  - поглощение 481
  - скрытый 481
  - травма 492
  - удвоение 482
- Половые губы
  - гипертрофия 509, 524
  - капиллярная венозная мальформация 510
  - сращение 504, 505
  - сращение: расстройства мочеиспускания 474, 476
- Половые железы, см. также Яички; Яичники
- Половые органы
  - женские: врожденные пороки развития, лечение неотложных состояний 524
  - обследование 500
  - опрелость 505
  - опухоль 510, 517
  - травма 491, 510
  - травма: острая, лечение 526
- Помпе болезнь 318
- Понтоцеребеллярная гипоплазия 330
- Поперечная влагалищная перегородка 523
  - проксимальная или срединная, лечение 525
- Поперечный миелит 284
- Порог восприятия речи 616
- Порыв и прободное ранение рогаговыцы или склеры 604
- Порэнцефалия 158
- Посев мочи, при инфекциях мочевых путей 436
- Постоянная протеинурия 377
- Постоянная эзотропия 550
- Пострентальная острая почечная недостаточность 404
- Посттравматическое стрессовое расстройство 72
- Постуральная протеинурия 377
- Поттера лицо 429, 430
- Поттера синдром 429
- Походка
  - гемипаретическая 143
  - косящая 143
  - оценка 143
  - спастическая 143
  - утиная 143
- Почечная гиперкальциурия 495
- Почечная недостаточность
  - гиперкалиемия 406
  - гипокальциемия 407
  - гипонатриемия 407
  - метаболический ацидоз 407, 412
  - обструктивная 449
  - острая 403
    - анемия 407
    - диагностика 405
    - диализ 408
    - канальцевый некроз 404
    - клинические проявления 405

- лабораторные исследования 405, 406
- лечение 406
- медикаментозное лечение 406
- патогенез 403, 404
- постренальная 404
- преренальная 404
- прогноз 409
- ренальная 404
- терминальная стадия 415
  - диализ 415
  - и рефлюкс-нефропатия 440
  - причины 417, 418
  - трансплантация 416
- хроническая 410
  - анемия 414
  - и рост 412
  - клинические проявления 410
  - лечение 412
  - патогенез 410, 411
  - при синдроме Альпорта 356
  - прогрессирование болезни 414
  - этиология 410
- Почечная остео дистрофия 413
- Почечный канальцевый ацидоз 387, 496
  - рахит 393
- Почки
  - агенезия 429, 430
    - и пузырно-мочеточниковый рефлюкс 443
    - односторонняя 430
  - анатомия 342
  - аномалии формы 432
  - биопсия
    - при IgA-нефропатии 353, 354
    - при болезни Гудпасчера 366
    - при болезни тонкой базальной мембраны клубочков 356
    - при быстро прогрессирующем постстрептококковом гломерулонефрите 365
    - при идиопатическом нефротическом синдроме 382
    - при мезангиокапиллярном гломерулонефрите 362
    - при мембранозной нефропатии 360
    - при острой почечной недостаточности 405
    - при остром постстрептококковом гломерулонефрите 358
    - при синдроме Альпорта 355
    - при системной красной волчанке 363
    - при трансплантации 417, 420
    - при тубулоинтерстициальном нефрите 399
  - врожденные аномалии 429
    - гипоплазия 431
      - сегментарная 432
    - губчатые 391
    - дисгенезия 429
    - дисплазия 430
    - дисплазия: кистозная 430, 431
    - кисты 431
    - наследственная адисплазия 430
    - некроз коркового вещества 401
    - перекрестная сливная эктопия 432
    - пиелонефритическое сморщивание 433, 439
    - повреждение паренхимы, нейрогенный мочевой пузырь 467
    - подковообразные 432
    - поражение клубочков 347
    - развитие 429
    - расположение 342
    - расположение: аномалии 432
    - терминальная стадия поражения 415
    - травма 374, 491, 492
    - трансплантация 416
  - Поясничный скреп 446
  - Правописание, расстройство 114
  - Преднизолон
    - при миастении gravis 326
    - при синдроме Ландау—Клеффнера 180
  - Преднизон
    - при волчаночном гломерулонефрите 363
    - при нефротическом синдроме 382
  - Преждевременная менопауза при химио- и/или лучевой терапии 528
  - Преренальная острая почечная недостаточность 404
  - Преходящая протеинурия 377
  - Преходящая слепота
    - при мигрени 210
  - Примидон 185
    - при эпилепсии 188
  - Приобретенная холестеатома 641
  - Приобретенный крипторхизм 485
  - Приобретенный нистагм 553
  - Приступы, см. также Спазмы; Судороги; Эпилепсия
    - адверсивные 173
    - атонические 169
    - аффективно-респираторные 202
    - бледные 203
    - генерализованные 176
    - генерализованные: абсансы 176
    - генерализованные: тонико-клонические 176
    - дрожь 204
    - классификация 172, 173
    - клонические 169
    - миоклонические 169, 193
    - мультифокальные: клонические 193
    - непровоцируемые: первый 171
    - непровоцируемые: рецидивирующие 171
    - парциальные 173
    - парциальные: простые 173
    - парциальные: сложные 174
    - тонические 169
    - фокальные 169, 193
    - цианотические 202
    - эпилептические: механизм 181
  - Причинно-следственная ориентация, расстройства 111, см. также Психомоторное развитие, нарушения

- Проблемы организации, влияние на школьную успеваемость 116
- Провоцирующие факторы, исключение  
профилактика мигрени 210
- Програф, *см.* Такролимус
- Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия 178
- Прогрессирующая ночная слепота 539
- Прогулы школы, признак расстройства поведения 83
- Прозак, *см.* Флуоксетин
- Проксимальноканальцевый ацидоз 388
- Пролапс мочеиспускательного канала  
влагалищное кровотечение 510
- Пролиферативная диабетическая ретинопатия 592
- Пролиферация клубочковых клеток 348
- Пролиферация мезангия  
и нефротический синдром 381
- Проникающее ранение орбиты 605
- Пропофол при эпилепсии 200
- Пропранолол при мигрени 212
- Проптоз 601
- Простая мигрень 207
- Простигмина метилсульфат  
диагностика миастении gravis 325
- Пространственная ориентация, расстройства 111,  
*см.* также Психомоторное развитие, нарушения
- Простые синкопы 203
- Протеина-2 мембран лизосом дефицит 319
- Протеинурия 376  
канальцевая 378  
клубочковая 378  
ортостатическая 377  
оценка 376  
постоянная 377  
преходящая 377  
причины 378  
при нефротическом синдроме 379, 380, 382, 385
- Протеин Р22 периферического миелина 330
- Протейя синдром 298
- Противогрибковые препараты  
при наружном отите 625
- Противорвотные средства  
при мигрени 211
- Протонная МР-спектроскопия 149
- Прохлорперазин  
при мигрени 211
- Прояснение ситуации, при нарушениях психомоторного развития 117
- Прямая кишка, атрезия, и нейрогенный мочевого пузыря 470
- Псевдодифтерийный конъюнктивит 563
- Псевдоопухоль головного мозга 278
- Псевдопорэнцефалическая киста 158
- Псевдоприступы 206
- Психиатр, консультация в психологическом обследовании 45
- Психиатрический стационар, госпитализация 106  
при суициде 80
- Психические расстройства  
госпитализация в психиатрический стационар 106  
медикаментозная терапия 98, 99  
при нейрофиброматозе 215  
психотерапия 105  
терапия 96
- Психогенные нарушения зрения 541
- Психозы в детском возрасте 92
- Психологические аспекты  
амбулаторного лечения 97  
больничного лечения 97  
детской смерти 98  
хронических или неизлечимых заболеваний 97
- Психологическое обследование  
клиническое интервью 40  
консультация психиатра 45  
направление на консультацию 46  
отчеты учебных учреждений и агентств 44  
при попытках суицида 79, 80  
при синдроме Ландау—Клеффнера 180  
психологическое тестирование 44  
сопоставление данных 45
- Психологическое тестирование 44
- Психомоторное развитие  
нарушения 107, *см.* также Синдром гиперактивности с дефицитом внимания  
влияние на академическую успеваемость 113  
диагностика 116  
катамнестическое наблюдение 120  
клинические проявления 108  
лечение 117  
неакадемические 116  
патогенез 107  
роль педиатра 119  
эпидемиология 107  
этиология 107  
паттерны 107
- Психообразовательные тесты, при нарушениях психомоторного развития 117
- Психосоматические заболевания 49
- Психосоциальные методы терапии, при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 124
- Психосоциальные нарушения 46
- Психостимуляторы 100, 104  
побочные эффекты 100  
при аутизме 94  
при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 125, 126  
при синдроме Туретта 68
- Психотерапия 105  
групповая 106  
индивидуальная, методы 105  
при аутизме 93  
при гомосексуальности 91  
при депрессии 75  
при нарушениях психомоторного развития 118
- Психофармакотерапия 98, 99

- Психофизиологическая инсомния 63  
 Психофизиологические расстройства 50  
 Псориаз вульвы 508  
 Птеригий 564  
 Птоз 555  
   Маркуса Гунна, челюстно-моргательный 555  
 Пузырно-мочеточниковый рефлюкс 440, 441, 443  
   дефекты устья мочеточника 440, 441, 443  
   диагностика 444  
   естественное течение 445  
   инфекции мочевых путей 440  
   классификация 440, 441, 442  
   клинические проявления 443  
   лечение 445, 447  
   нейрогенный мочевой пузырь 442  
 Пульсирующий (ретракторный) нистагм 553  
 Пункция  
   желудочков 146  
   люмбальная 144  
   люмбальная: противопоказания 144  
   субдурального пространства 146  
 Пурчера ретинопатия 593  
 Пфайффера синдром 168  
 Пятна цвета кофе с молоком, при нейрофиброматозе 214  
 Пятно вишнево-красного цвета на сетчатке 589
- Р**
- Рабдомиолиз  
   причины 349  
 Рабдомиома  
   при туберозном склерозе 218  
 Рабдомиосаркома, среднего уха или слухового прохода 648  
 Радиационная энцефалопатия 238  
 Радионуклидная нефрография  
   при обструкции мочевых путей 451  
   с сукцимером: при инфекциях мочевых путей 439  
   с сукцимером: при пузырно-мочеточниковом рефлюксе 445  
 Радионуклидная скintiграфия  
   при отеке мошонки 487  
 Радионуклидная цистография  
   непрямая, при пузырно-мочеточниковом рефлюксе 444  
 Радионуклидное сканирование мозга 148  
 Радужная оболочка  
   аномалии 541  
   колобома 542  
   развитие 530  
   узелки Лиша 545  
 Развивающаяся терапия, при нарушениях психомоторного развития 118  
 Развитие ребенка  
   оценка 131, 132  
 Размягчение костей черепа, см. Краниотабес  
 Разрыв век 603  
 Разрыв мембранозной части мочеиспускательного канала 492  
 Разрыв мочевого пузыря 492  
 Райли—Дея синдром 335  
 Рак, см. также Опухоль  
   молочной железы 513  
   при нейрофиброматозе 215  
   эмбриональный 518  
   яичек, при крипторхизме 485  
   яичника 518  
   яичника: опухолевые маркеры 518  
 Рамзая—Ханта синдром 223, 626  
 Рапамицин, см. Сиролимус  
 Расмуссена энцефалит 176  
 Распада опухоли синдром, острая почечная недостаточность 404  
 Рассеянный склероз 248, 249  
   патоморфологические изменения 248  
 Рахит, при почечном канальцевом ацидозе 393  
 Рвота  
   циклическая: при мигрени 208  
   циклическая: при семейной вегетативной дисфункции 336  
 Резорбтивная гиперкальциурия 495  
 Рейе синдром 237  
 Реклингхаузена болезнь 214, 590  
 Ренальная острая почечная недостаточность 404  
 Рентгенография черепа 146  
 Ретинит пигментный 588, 589  
 Ретинобластома 587, 588  
 Ретинопатия  
   гипертоническая 591, 592  
   диабетическая 591  
   диабетическая: непролиферативная 591  
   диабетическая: пролиферативная 592  
   недоношенности 584, 586  
   при заболеваниях крови 593  
   Пурчера 593  
   травматическая 593  
 Ретиношизис 590  
 Ретракция век 556  
 Ретроградная (восходящая) пиелография  
   при обструкции мочевых путей 452, 453  
 Ретрокавальный мочеточник 453, 454  
 Ретрофарингеальный  
   абсцесс 252  
 Ретта синдром 95, 250  
 Рефлексы  
   ахиллов 141  
   Бабинского 142  
   безусловные 142  
   безусловные: возраст выявления 142  
   глубокие сухожильные 141  
   коленный 141  
   Моро 142  
   парашюта 142  
   перекрестный 141

- подошвенный 142  
 поисковый 142  
 тонический шейный 142  
 хватательный 142  
 Рефлектометрия акустическая 620  
 Рефлекторная симпатическая дистрофия 50, 337  
 Рефлюкс  
   интратенальный 438  
   пузырно-мочеточниковый 440, 441, *см. также* Пузырно-мочеточниковый рефлюкс  
   пузырно-мочеточниковый: классификация 440, 441, 442  
 Рефлюкс-нефропатия 439, 440  
 Рефракция  
   аномалии 535  
   оценка 535  
 Рефсума болезнь 332  
 Речь  
   порог восприятия 616  
   расстройства 110, *см. также* Психомоторное развитие, нарушения  
   расстройства: при миотонической дистрофии 308  
   расстройства: при синдроме Ландау—Клеффнера 180  
   рецептивная и экспрессивная, дисфункция 110  
 Ривотрил, *см.* Клоназепам  
 Ригидность 140  
   децеребрационная 140  
   при атетозе 225  
 Ризотомия  
   при ДЦП 233  
 Риспердал, *см.* Рисперидон  
 Рисперидон 99  
   при детской шизофрении 96  
 Риталин, *см.* Метилфенидат  
 Рифампицин  
   профилактика менингита 270  
 Роговица  
   аномалии 565  
   изменения при системных болезнях 568  
   инородное тело 604  
   поверхностное стирание 604  
   помутнение у новорожденных 565, 566  
   порыв и прободное ранение 604  
   развитие 530  
   язва 568  
 Роднички, осмотр 133  
 Роландическая эпилепсия 175  
 Ромберга симптом 141  
 Рост, задержка  
   после трансплантации почки 422  
   при хронической почечной недостаточности 412  
 Рудиментарный рог матки 525  
   беременность 525  
 Руминация 52  
 Руси—Леви болезнь 223  
 Руси—Леви синдром 332
- С**  
 Сабрил, *см.* Вигабатрин  
 Сакральная агенезия, связанная патология мышц 298  
 Самоампутация яичника 519  
 Самостоятельное обследование молочной железы 511  
 Сантавоури болезнь 314  
 Саркоидоз  
   и мочекаменная болезнь 497  
   менингит 260  
 Саркома ботриоидная 520  
 Свинцовая энцефалопатия 238  
 Свищ  
   мочеиспускательного канала, врожденный 482  
   перилимфатический 646  
   урахуса, наружный 466  
 Себорейный блефарит 557  
 Себорейный дерматит 507  
 Себорейный дерматит наружного уха 625  
 Сегавы болезнь 226, *см. также* Дофазависимая дистония  
 Сегментарная гипоплазия почки 432  
 Сегментарная дистония 226  
 Сексуальная ориентация  
   гомосексуальность 89  
   гомосексуальность: при расстройстве идентификации пола 88  
   гомосексуальность: у подростков, риск суицида 78  
 Сексуальное поведение 86  
   в подростковом возрасте 87  
   в подростковом возрасте: и дальнейшая сексуальная ориентация 90  
 Селективный мутизм 70  
 Семантический дефицит 110  
 Семейная вегетативная дисфункция 335  
 Семейная экссудативная витреоретинопатия 591  
 Семейный спастический парепарез 249  
 Семенной канатик, перекрут 487  
 Сендхоффа болезнь 241, 244  
 Сениора—Локена синдром 399  
 Септооптическая дисплазия де Морсье 596  
 Серентил, *см.* Мезоридазин  
 Сероквел, *см.* Кветиапин  
 Серотонин, риск суицида 78  
 Серповидноклеточная анемия  
   инсульт 254  
   нефропатия 371  
 Сертралин 101  
 Сетчатка  
   желтопятнистая абиотрофия 589  
   заболевания 584  
   отслойка 590  
   пятно вишнево-красного цвета 589  
   развитие 530  
   травма 593  
 Сиалидоз 241, 247  
   типа I 248  
   типа II 248

- Сиденгама хорей 223  
 Сильвиева водопровода симптом 556  
 Симблефарон 564  
 Симпатическая (мигрирующая) офтальмия 584  
 Симптоматические спазмы 179  
 Симптоматический эпилептический статус 197  
 Синей точки симптом, при перекруте придатка яичка 488  
 Синкопальные состояния 203  
   кашлевые 203  
   простые 203  
   синдром удлинения интервала Q-T 204  
 Сирингобульбия 283  
 Сирингомиелия 283, 284  
 Сиरोлимус при трансплантации почки 423  
 Системная красная волчанка  
   гломерулонефрит 362  
   поражение ЦНС 260  
   при хорее Сиденгама 224  
 Системный дефицит карнитина 321  
 Сифилис  
   и тугоухость 645  
   менингит 259  
 Скафоцефалия 167  
 Складного ножа феномен 140  
 Склера  
   порыв и прободное ранение 604  
   развитие 530  
 Склероатрофический лишай 506  
 Склероз  
   диффузный мезангиальный 385  
   клубочковый фокально-сегментарный: возобновле-  
   ние после трансплантации почки 427  
   клубочковый фокально-сегментарный: и нефроти-  
   ческий синдром 380, 381  
   почечных клубочков 348  
   рассеянный 248, 249  
   рассеянный: патоморфологические изменения 248  
   туберозный 216, 217  
   туберозный: факома 590  
   ювенильный амиотрофический боковой 330  
 Склерокорнеа 567  
 Сколиоз  
   нарушения походки 143  
 Скорость клубочковой фильтрации, измерение 345  
 Скорость проведения возбуждения по нервам, исследо-  
 вание 289  
 Скрининг слуха 614  
 Скрипение зубами, см. Бруксизм  
 Скрытая спинальная дизрафия 469, 470  
 Скрытый половой член 481  
 Слезная пленка 558  
 Слезные органы, заболевания 558  
 Слезы 531  
   недостаток 559  
 Слепота, см. также Амавроз  
   ночная 539  
   прогрессирующая 539  
   стационарная врожденная 539  
   проходящая 210  
 Сложная миоклоническая эпилепсия 178  
 Слух  
   исследование 137  
   нарушения, см. Тугоухость  
   скрининг 614  
 Слуховая реакция в мозговом стволе, оценка 619  
 Слуховой нерв 137  
   билатеральная невринома, при нейрофиброматозе 216  
 Смежные школьные дисциплины, нарушение способ-  
 ности к изучению 115  
 Смерть ребенка, психологическая помощь родителям 98  
 Смешанноклеточная герминогенная опухоль 519  
 Смешанные спазмы 179  
 Снеллена таблицы 533  
 Снохождение 61, 62  
 Сознание, острая спутанность  
   при мигрени 209  
 Солевой раствор, внутривенное введение  
   при острой почечной недостаточности 406  
 Соматизированное расстройство 50  
 Соматоформные расстройства 50  
 Сон  
   возрастные характеристики 57  
   в подростковом возрасте 62  
   в подростковом возрасте: дефицит сна 63  
   гигиена 58  
   у детей 58  
   у подростков 63  
   дефицит 63  
   микросон 63  
   нарушения  
     задержка фазы 63  
     нарколепсия 64  
     обследование 65  
     общие сведения 56  
     отказ ложиться спать 61  
     парасомнии 61, 62  
     профилактика 58  
     профилактический осмотр 58, 59  
     психофизиологическая бессонница 63  
     расстройства поведения связанные 60  
     расстройство, связанное с засыпанием 60  
     синдром беспокойных ног 64  
     скрининг 58, 59  
     у подростков 62  
   недостаточный 56  
   совместный с родителями 60  
   упускание мочи 53  
 Сон-бодрствование, цикл 56  
 Сонливость  
   повышенная 56  
   повышенная: в дневное время, первичная 56  
 Сосание пальца 66

## Соски

- выделения 513
- выделения: вызванные лекарственными препаратами 514
- выделения: дифференциальная диагностика 514
- добавочные 512

## Состояния, напоминающие эпилептические приступы 202

- Сосудистые аномалии, гематурия 369
- Социальное мышление, расстройства 113, *см. также*
- Психомоторное развитие, нарушения
- Социофобия с дебютом в детском возрасте 69
- Спазмы, *см. также* Приступы; Судороги; Эпилепсия
  - младенческие 179
    - криптогенные 179
    - симптоматические 179
    - смешанные 179
    - флексорные 179
    - экстензорные 179

## Спайки клитора 504

## Спастическая гемиплегия 230

## Спастическая диплегия 231

## Спастическая походка 143

## Спастическая тетраплегия 232

## Спастичность 140

## Сперматоцеле 489

## Специфический вульвовагинит 504

## Спинальные мышечные атрофии 327

## Спинальный шок

- при травме спинного мозга 281

## Спинальный эпидуральный абсцесс 260

## Спинной мозг

- артериовенозная мальформация 285
- диастематомиелия 283
- заболевания 279
- компрессия, при синдроме Дауна 281
- опухоли 279, 280
- поражение: исследование чувствительности 143
- сирингомиелия 283, 284
- травма 281
  - конуса синдром 281
  - тяжелая 281
- фиксированный, синдром 282
- центральное поражение 282

## Спинномозговая жидкость

- изменения при инфекциях ЦНС 259
- исследование 144
- исследование: для выявления специфических антигенов 146
- уровень белка 145
- уровень глюкозы 146
- цвет 145

## Спиноцеребеллярная атаксия 223

## Спиринолактон

- при гирсутизме и СПКЯ 517

## Спонгиозная дегенерация 250

## Спонгиозное поражение при болезни Ли 237

## Спорадическая прогрессирующая наружная офтальмоплегия с феноменом рваных красных волокон 237

## Спорт

- гинекологические заболевания 527
- повреждение глаз 606

## Способность к критическому мышлению, нарушение 113

## Способность к решению проблем, нарушение 113

## Сращение половых губ 504, 505

- расстройства мочеиспускания 474
- расстройства мочеиспускания 476

## Средний отит 626

- адгезивный 642
- боль 630
- гнойный 627
- диагностика 631
- клинические симптомы 630
- лечение: динамическое наблюдение 636
- обследование барабанной перепонки 630, 631, 632
- общие сведения 626
- осложнения 640
- острый 628
  - диагностика 631, 632, 633
  - лечение 635
  - этиология 628
  - мастоидный 640

## отличие от наружного отита 624, 633

## патогенез 629

## профилактика 643

## ранний рецидив после лечения 638

## с истечением 627, 629

## возможный эволюционный риск 642

## диагностика 631, 632, 633

## лечение 638

## тимпанометрия 618, 633, 634

## этиология 629

## тимпанометрия 633, 634

## тромбоз венозных синусов 255

## трубная оторрея 638

## тугоухость 627, 630

## устойчивость бактерий 635

## хронический гнойный 640

## эпидемиология 627

## Стабилизаторы настроения 102, 104

## побочные эффекты 102

## при биполярном расстройстве 76

## Стафилококковый блефарит 557

## Стационарная врожденная ночная слепота 539

Стационарная энцефалопатия 230, *см. также* Детский церебральный паралич

## Стекловидное тело

## персистирующее гиперпластическое 587

## Стекловидное тело, заболевания 584

Стелазин, *см.* Трифлуоперазин

## Стеноз

## инфундибулярный 453

## наружного отверстия мочеиспускательного канала 482

- наружного отверстия мочеиспускательного канала у мальчиков 463  
 наружного слухового прохода, врожденный 622  
 Стеноз водопровода мозга 162  
 Стерджа—Вебера болезнь 218, 219  
 Стерджа—Вебера синдром 590  
 Стероидиндуцированная миопатия 316  
 Стероидной терапии эффект 317  
 Стероидрезистентный нефротический синдром 381  
 Стивенса—Джонсона синдром  
   поражение вульвы 509  
 Стиклера синдром 537  
 Страбизм, *см.* Косоглазие  
 Страхи ночные 61, 62, 202  
 Стрессовая головная боль 212  
 Стрессовое расстройство  
   острое 72  
   посттравматическое 72  
 Стриктура мочеиспускательного канала 462  
 Стромы полового тяжа опухоль 519  
 Субдуральная эмпиема 260  
 Субдуральное пространство, пункция 146  
 Субконъюнктивальное кровоизлияние 564  
 Субретеральная инъекция, при пузырно-мочеточниковом рефлюксе 446  
 Судороги, *см.* также Приступы; Спазмы; Эпилепсия  
   неонатальные 193  
   атипичные 193  
   доброкачественные семейные 195  
   фрагментарные 193  
   ЭЭГ классификация 193  
   при аномалиях структуры мозга 196  
   при болезни Краббе 245  
   при лекарственной зависимости 196  
   при менингите 264  
   при пиридоксиновой зависимости 195  
   пятого дня 195  
   фебрильные 170  
   фебрильные: длительные 197  
 Суицид 77  
   госпитализация в психиатрический стационар 80  
   обследование и лечение 79, 80  
   подростков 78  
   факторы риска 78  
   эпидемиология 78  
 Суматриптан  
   при мигрени 211  
 Супрессия 538  
 Сухого глаза синдром 559  
 Сфинголипидоз 241, 242  
 Сывороточные опухолевые маркеры 518
- Т**  
 Такролимус  
   при трансплантации почки 423  
 Таруи болезнь 319  
 Тегретол 102, *см.* Карбамазепин  
 Телеангиэктазия  
   атаксия 222  
   базальная церебральная 254  
 Терминальная стадия поражения почек 415  
   и рефлюкс-нефропатия 440  
   причины 417, 418  
   трансплантация 416  
 Терсона синдром 593  
 Тесты  
   на поведение и личностные характеристики 44  
   на специфические сенсорные, моторные или когнитивные навыки 44  
   на уровень интеллектуального развития 44  
   на усвоение школьных навыков и способность к обучению 44  
 Тетраплегия  
   спастическая 232  
 Тея—Сакса болезнь 241, 243  
 Тиагабин 185  
   при эпилепсии 189  
 Тики 66, 227  
   синдром Жилль де ла Туретта 228  
   транзиторные 228  
   хронический двигательный 228  
 Тимпанометрия 618  
   при среднем отите 633, 634  
   при среднем отите с истечением 618  
 Тимпаносклероз  
   при отите 642  
 Тимпаностомическая трубка, введение, при среднем отите с истечением 639  
 Тимпаноцентез, при остром среднем отите 638  
 Тимэктомия, при миастении gravis 326  
 Тиопентал  
   при эпилепсии 200  
 Тиоридазин 98  
 Тиотиксин 98, 99  
 Типичная миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста 177  
 Тиреоидит Хасимото 323  
 Тиреоидная миопатия 316  
 Титмуса тест 534  
 Тодда паралич 256  
 Токсическая невропатия 334  
 Токсическая нефропатия 401, 402  
 Токсический нефротический синдром 385, 402  
 Токсический эпидермальный некролиз  
   поражение вульвы 509  
 Токсоплазмоз  
   и тугоухость 644  
 Томсена болезнь 311  
 Тонико-клонические приступы 176  
 Тонические приступы 169  
 Тонический зрачок 543  
 Тонический шейный рефлекс 142  
 Тонкой базальной мембраны болезнь 356  
 Тонометрия 535

- Топимакс, см. Топирамат  
 Топирамат 185  
   при эпилепсии 189  
 Торазин, см. Хлорпромазин  
 Тортиколлис младенчества, доброкачественный пароксизмальный 205  
 Травма  
   акустическая 647  
   височной кости 645  
   височной кости: тугоухость 612, 646  
   глаза 603  
   глаза: катаракта 572  
   молочной железы 513  
   мочеточника 492  
   полового члена 492  
   половых органов 510  
   половых органов: острая, лечение 526  
   почки 491, 492  
   почки: гематурия 374  
   сетчатки 593  
   спинного мозга 281  
   уха 645  
   уха: тугоухость 612, 646  
   яичек 493  
 Травматическая невралгия зрительного нерва 599  
 Транзиторная неонатальная миастения 323  
 Транзиторные тики 228  
 Трансвестизм 88  
 Трансплантация  
   аутогенных имплантатов при микропии 622  
   миобластов, при дистрофии Дюшенна 306  
   почки 416  
     ВИЧ-инфицированным больным 426  
     возобновление гломеруллопатий 420, 427  
     гемолитико-уремический синдром 427  
     иммуносупрессия 422, 423, 425  
     иммуносупрессия: осложнения 426  
     и рост 422  
     клинико-лабораторные исследования донора и реципиента 419  
     осложнения 425, 426  
     отторжение трансплантата 420, 421  
     отторжение трансплантата: ускоренная реакция 422  
     показания 417  
     послеоперационные инфекции 425, 426  
     техника 417  
     тканевая совместимость 418, 420, 421  
     эпидемиология 416  
   роговицы 565  
 Транссексуализм 87  
 Тревожность  
   в общественных местах 69  
   изменения по мере взросления 69  
 Тревожные расстройства 68  
   генерализованное 70  
   изоляции 69  
 Тремор 225  
   письма, первичный 225  
   повышенная нервно-рефлекторная возбудимость 225  
   эссенциальный 225  
 Тренинг родителей 106  
 Тренирующая терапия, при энурезе 472  
 Тригоцефалия 167  
 Триметоприм/сульфаметоксазол  
   при инфекциях мочевых путей 437  
   при менингите 266  
 Трифлуоперазин 99  
 Трихотилломания 66  
 Тройничный нерв 137  
 Тройной синдром 458  
 Тромбоз  
   венозного синуса 254  
     асептический 255  
     септический 255  
   внутренней сонной артерии 252  
   кавернозного синуса 255  
   мелких артерий 254  
   почечных вен, гематурия 369  
   при цианотических пороках сердца 254  
 Трубная оторрея, при остром среднем отите 638  
 Туберозный склероз 216, 217  
   астроцитомы сетчатки 218  
   рабдомиома 218  
   факома 590  
   шагреновая кожа 218  
 Туберсы 217  
 Тубулоинтерстициальный нефрит 397  
   острый 398  
   причины 398  
   с увеитом 399  
   токсический 402  
   хронический 398, 399  
 Тубулоинтерстициальный фиброз 348  
 Тугоухость 607, 610  
   аудиологическая оценка 615, 617, 618  
   генетические причины 611  
   заболеваемость 610  
   идентификация 615, 616  
   индикаторы повышенного риска 613  
   инфекционные причины 611  
   кондуктивная 610  
   лечение 620  
   нейросенсорная 611  
   периферическая 610  
   перманентная, при среднем отите 642  
   последствия 612  
   при бактериальном менингите 644  
   при вирусной инфекции 644  
   при лабиринтите 645  
   при наружном отите 624  
   при несовершенном остеогенезе 645  
   при остеопетрозе 645

- при отосклерозе 645  
 при пороках развития: внутреннего уха 622  
 при пороках развития: среднего уха 622  
 при сифилисе 645  
 при среднем отите 630, 643  
 при стенозе или атрезии наружного слухового прохода 622  
 при токсоплазмозе 644  
 при травмах уха и височной кости 612, 646  
 распространенность 610  
 скрининг 613, 614  
 смешанная 611  
 степень 614  
 типы 610  
 токсические причины 612  
 у новорожденных 613  
 центральная 611  
 этиология 611, 613
- Туретта синдром 67  
 тики 228
- Туррицефалия 167
- У**
- Увеальный тракт, нарушения 582  
 Увеит 582, 583  
 хронический, см. Иридоциклит
- Удвоение вульвы 524  
 Удвоение мочеиспускательного канала 482  
 Удвоение мочеточника 441  
 Удвоение полового члена 482  
 Узелки Лиша 214, 545
- Укрепление сильных сторон, при нарушениях психомоторного развития 118
- Ультразвуковое исследование  
 почек, при обструкции мочевых путей 450  
 при гинекологических заболеваниях 528  
 при заболеваниях нервной системы 148  
 при инфекциях мочевых путей 437  
 при отеке мошонки 486  
 при пузырно-мочеточниковом рефлюксе 444  
 при травме яичка 493
- Умственно отсталые дети, гинекологические заболевания 527
- Уолкера—Варбурга синдром 314
- Урахус  
 аномалии 466  
 дивертикул 466  
 киста 466  
 наружный свищ 466  
 функционирующий 466
- Уремия хроническая, при невро- и миопатиях 335
- Уретероцеле 455  
 без удвоения мочеточника 457  
 без эктопии 456  
 с удвоением мочеточника 442, 443, 455  
 эктопическое 455, 456  
 эктопическое: выпадение 483, 484
- Уретрит, связанная гематурия 375  
 Уретроррагия 351  
 Уродинамика, исследования 467  
 Утиная походка 143  
 Утреннего сияния синдром 596
- Ухо  
 боль 607  
 при наружном отите 624  
 при среднем отите 630  
 буллезный мирингит 626  
 всяческое 621  
 внутреннее: врожденные пороки 622  
 внутреннее: заболевания 644  
 врожденные пороки 621  
 выделения 607  
 грибковая инфекция 625  
 дерматоз 625  
 заболевания: клинические проявления 607  
 заболевания: тугоухость 607, см. также Тугоухость  
 инородное тело 646  
 купальщика, см. Отит наружного уха  
 наружное: врожденные пороки 621  
 заболевания 623  
 нормальная флора 623  
 обследование 608, 630, 633  
 отморожение 646  
 травма 645  
 опухоль 647  
 остеома 626  
 острый панникулит 625  
 отечность 607  
 перихондрит/хондрит 625  
 простой герпес 626  
 развитие 621  
 среднее  
 аспирация 610  
 воспаление, см. Средний отит  
 врожденные пороки 622  
 опухоль 648  
 травма 646  
 удаление серы 609, 631  
 физикальное обследование 608  
 фурункулез 625  
 холестеатома: врожденная 623  
 холестеатома: при среднем отите 641  
 шум 608  
 экзостоз 626
- Ушная сера, удаление при осмотре 609, 631
- Ф**
- Фабри болезнь 332  
 Факома 590  
 Фанкони синдром 390  
 Фасцикуляции 328  
 Фацио—Лонде болезнь 327  
 Фебрильные судороги 170  
 длительные 197

- Фейерверк, повреждение глаза 606
- Фенитоин 185  
при менингите 268  
при миотонической мышечной дистрофии 310  
при эпилепсии 189, 199
- Фенобарбитал 185  
при КТ головного мозга 147  
при фебрильных судорогах 171  
при эпилепсии 188, 200
- Феномен кукольных глаз 136
- Феномен складного ножа 140
- Фенотиазины при хорее Сиденгама 224
- Фиброз тубулоинтерстициальный 348
- Фиброзная остеодисплазия, моно- и полиоссальная 647
- Физикальное обследование  
при гинекологических заболеваниях 500  
при заболеваниях нервной системы 143  
при заболеваниях уха и височной кости 608  
при непровоцируемых приступах 172  
при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 123  
при эпилепсии 169, 198
- Физиологические влагалищные выделения 503
- Физиотерапия  
при вегетативных невропатиях 337  
при врожденной диспропорции типов мышечных волокон 295  
при мышечной дистрофии Дюшенна 306
- Физическая нагрузка, связанная гематурия 375
- Фиксированного спинного мозга синдром 282
- Фиксированное расширение зрачка 543
- Фильтрация клубочковая 344  
измерение скорости 345
- Фимоз 479
- Фитановая кислота 332
- Флегмона  
орбитальная 602  
периорбитальная 602  
слезного мешка 559
- Флексорные спазмы 179
- Фликтены 568
- Флувоксамин 102
- Флуоксетин 101
- Флутамид  
при гирсутизме и СПКЯ 517
- Фобия 71
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз  
возобновление после трансплантации почки 427  
и нефротический синдром 380, 381
- Фокальные приступы 169, 193
- Фокальный поствирусный энцефалит  
гемипарез 256
- Фолликулит 507
- Фолликулярная киста яичника 519
- Фонология, нарушения 110
- Форбса—Кори болезнь 319
- Фория 547
- Фосфат, регуляция почками 387
- Фосфенитоин  
при эпилепсии 199
- Фридрейха атаксия 222
- Фукуямы болезнь 313
- Фульминантные (быстро прогрессирующие) заболевания, психологические аспекты 98
- Функциональная киста яичника 519
- Фуросемид  
и мочекаменная болезнь 497  
при гидроцефалии 165  
при менингите 268  
при нефротическом синдроме 382  
при острой почечной недостаточности 406
- Фурункулез наружного уха 625
- Х**
- Х-сцепленная мочекаменная болезнь 397
- Халазион 557
- Халтиа—Сантавоури нейрональный цероидлипофусциноз 246
- Хасимото тиреоидит 323
- Хватательный рефлекс 142
- Химикалии, отравление  
невропатия 334  
отличие от миастении 326
- Химиотерапия, преждевременная менопауза 528
- Химические повреждения глаз 605
- Химический конъюнктивит 564
- Хинмана синдром 445, 475
- Хирургическое лечение  
миеломенингоцеле 154  
при варикоцеле 489  
при гипоспадии 479  
при ДЦП 233  
при катаракте 572  
при крипторхизме 485  
при нарушениях мозгового кровообращения 254  
при недержании мочи 468  
при недержании мочи: осложнения 469  
при перекруте яичка 487  
при персистирующем гиперпластическом первичном стекловидном теле 587  
при травме почки 492  
при травме яичка 493  
при экстрофии мочевого пузыря 464  
пузырно-мочеточникового рефлюкса 446, 447  
эпилепсии 191
- Хлоралгидрат  
при КТ головного мозга 147
- Хлорамфеникол  
при менингите 266
- Хлоротиазид  
при нефротическом синдроме 382
- Хлорпромазин 99  
при мигрени 211  
при семейной вегетативной дисфункции 336

- Холестеатома  
врожденная 623  
при среднем отите 641
- Холестериновая гранулема, при среднем отите 642
- Хондрит 625
- Хондродистрофия миотоническая 310
- Хореоатетоз пароксизмальный кинезигенный 204  
и хорea Сиденгама 224
- Хорea 141, 223  
Гентингтона 224  
Сиденгама 223
- Хорионит 583
- Хориокарцинома 519
- Хориоретинит 583
- Хотцена синдром 168
- Хроническая перфорация, при отите 642
- Хроническая полирадикулоневропатия 338
- Хроническая почечная заместительная терапия 408, 409
- Хроническая почечная недостаточность 410  
при синдроме Альпорта 356
- Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия 320
- Хроническая уремия, при невро- и миопатиях 335
- Хронические заболевания, психологические аспекты 97
- Хронический гломерулонефрит 361
- Хронический гнойный средний отит 640
- Хронический двигательный тик 228
- Хронический мастоидит, при среднем отите 641
- Хрусталик  
аномалии 569  
аномалии: связанные нарушения 572, 573  
дефекты развития 569  
развитие 530  
эктопия 572  
эктопия: дифференциальная диагностика 580  
эктопия: лечение и прогноз 581
- Ц**
- Цветовое зрение  
оценка 533
- Цельвегера синдром 239, см. Церебροгепаторенальный синдром
- Центральная нервная система  
врожденные пороки развития 150  
инфекции 257  
инфекции: изменения в спинномозговой жидкости 259  
поражение органическое: и психические нарушения 47
- Центрального стержня болезнь 297
- Центральное поражение спинного мозга 282
- Центронуклеарная миопатия 292
- Церамидтригексозидазы дефицит 333
- Церамидтригексозида накопление 332
- Церебральная ангиография 148
- Церебральный эпидуральный абсцесс 260
- Церебροгепаторенальный синдром 239, 320
- Цероидлипофусциноз  
нейрональный 241, 246  
Бильшовского—Янского 246  
младенческий тип 246  
младенческий тип: поздний 246  
Халтия—Сантавоури 246  
Шпильмейера—Фогга 246  
ювенильный тип 246
- Цефотаксим  
при менингите 266
- Цефтриаксон  
при инфекциях мочевых путей 437  
при менингите 266  
при остром среднем отите 637  
профилактика бленнореи 562
- Цианотические приступы 202
- Цианотический порок сердца, связанный тромбоз 254
- Циклическая рвота  
при мигрени 208  
при семейной вегетативной дисфункции 336
- Циклоплегия 535
- Циклоспорин  
при нефротическом синдроме 383
- Циклоспорин А  
при трансплантации почки 423
- Циклофосфамид  
при волчаночном гломерулонефрите 363  
при нефротическом синдроме 383
- Циклофосфамин  
при трансплантации почки 423
- Циметидин  
при гирсутизме и СПКЯ 517
- Ципротерона ацетат  
при гирсутизме и СПКЯ 517
- Циркадный ритм, нарушения 56
- Циркумдукция 143  
при ДЦП 230
- Цистиноз 388
- Цистинурия 397, 497  
гетерозиготные носители гена 497
- Цистит 433, см. также Мочевые пути, инфекции  
геморрагический: гематурия 375  
интерстициальный 436  
инфекционный: гематурия 375  
острый геморрагический 436  
эозинофильный 436
- Цистоластика 468
- Цитоидные тела 592
- Цитоксан, см. Циклофосфамид
- Цитохром-с-оксидазы дефицит 320
- Ч**
- Челюстно-моргательный птоз Маркуса Гунна 555
- Черепно-мозговая травма, связанные психические нарушения 47

- Черепные нервы  
 агенезия 159  
 исследование 134  
 паралич, связанное косоглазие 550
- Четырехглавая мышца, миопатия 304
- Чтение, расстройство 114, *см. также* Дислексия
- Чувствительность, исследование 142  
 при поражении спинного мозга 143
- Чувство положения тела, нарушение 112
- Ш**
- Шагреновая кожа, участки, при туберозном склерозе 218
- Шарко—Мари—Тута болезнь 330
- Шарфа симптом 140
- Швартца—Джампеля болезнь 310
- Шейка матки  
 врожденная атрезия 524  
 опухоль 520
- Шенлейна—Геноха болезнь 364
- Шигеллез 508
- Шизофрения детская 95  
 клинические проявления 95  
 лечение 96
- Шизэнцефалия 157
- Шкалы оценки поведения, при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания 122
- Школьные фобии 70
- Штаргардта болезнь 589
- Штейна—Левенталя синдром 515
- Штейнерта болезнь 307, 308
- Штельвага симптом 556
- Шум в ушах 608
- Шунтирование  
 экстракраниальное: при гидроцефалии 165
- Э**
- Эдрофония хлорид  
 диагностика миастении gravis 325
- Эзодевиация 548
- Эзотропия 547  
 аккомодационная 548, 549  
 врожденная 548  
 интермиттирующая 549  
 постоянная 550
- Эзофория 547
- Эйди синдром 544
- Экарди синдром 159, 194
- Экземовидный инфекционный дерматит, поражение наружного уха 625
- Экзодевиации 549
- Экзостоз наружного уха 626
- Экзотропия 547
- Экзофория 547
- Экзофтальм 601
- Экскреторная урография  
 при инфекциях мочевых путей 439  
 при обструкции мочевых путей 451, 453  
 при пузырно-мочеточниковом рефлюксе 444
- Экссудация клеток крови, при гломерулонефрите 348
- Экстензорные спазмы 179
- Экстремедулярная опухоль  
 интрадуральная 279  
 экстрадуральная 279
- Экстрапирамидная форма ДЦП 232
- Экстрапирамидные симптомы, при лечении нейролептиками 104
- Экстрофия мочевого пузыря 463, 464  
 клоакальная 465
- Эктопия  
 мочеточника 442, 455  
 мочеточника: и расстройства мочеиспускания 473, 474, 476  
 хрусталика 572
- Эктопия, перекрестная сливная 432
- Эктропион 556
- Экхимоз 603
- Электрокардиография  
 при нервно-мышечных заболеваниях 290
- Электромиография 289  
 при миастении gravis 323
- Электрэнцефалография 148  
 видео-мониторинг 149  
 видео-мониторинг: при эпилепсии 182  
 классификация неонатальных судорог 193  
 полиграфическая запись 149  
 при инсульте 256  
 при непровоцируемых приступах 172  
 при парциальных приступах 174, 175  
 при роландической эпилепсии 176  
 при синдроме Ландау—Клеффнера 180  
 при эпилепсии 181
- Эмболия сосудов мозга 253
- Эмбриональный рак 518
- Эмери—Дрейфуса мышечная дистрофия 306
- Эмиссии отоакустические, оценка 620
- Эмметропия 535
- Эмпиема субдуральная 260
- Эндокардит бактериальный подострый, связанная ретинопатия 593
- Эндокринная миопатия 316
- Эндокринные нарушения  
 при миотонической дистрофии 308
- Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса 446, 447
- Энкопрез 54  
 при миеломенингоцеле 154
- Энофтальм 601
- Энтеробиоз 508
- Энтероцистопластика 468
- Энтропион 556
- Энурез 53, 473, *см. также* Мочеиспускание, расстройства; Недержание мочи  
 ночной 53, 471

- Энцефалит  
   гемипарез 256  
   Расмуссена 176  
   фокальный поствирусный: гемипарез 256
- Энцефаломиелит  
   острый диссеминированный 238
- Энцефаломиопатия  
   митохондриальная 233  
   подострая некротизирующая 237
- Энцефалопатия 229  
   гипертоническая 238  
   митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз и инсультоподобные эпизоды, синдром 235  
   ожоговая 238  
   подострая некротизирующая 320  
   при ВИЧ-инфекции 237  
   радиационная 238  
   радиационная: острая 238  
   свинцовая 238  
   стационарная 230
- Энцефалоцеле 155  
   краниальное 155
- Эозинофильная гранулема 647
- Эозинофильный менингит 274
- Эозинофильный цистит 436
- Эпиблефарон 556
- Эпивал, *см.* Вальпроевая кислота
- Эпидемический кератоконъюнктивит 563
- Эпидидимит 488
- Эпизодического нарушения контроля синдром 205
- Эпикантус 556
- Эпилепсия  
   диагностический алгоритм 183  
   доброкачественная парциальная с центротемпоральными спайками 175  
   классификация 172, 173  
   консультирование родителей 192  
   лечение 182  
     антиэпилептические препараты 182, 184, 187  
     кетогенная диета 191  
     стимуляция блуждающего нерва 191  
     хирургическое 191  
   механизм возникновения приступов 181  
   миоклоническая 177  
     доброкачественная младенческая 177  
     прогрессирующая 178  
     сложная 178  
     типичная раннего детского возраста 177  
     юношеская 178  
   миоклонус с рваными красными волокнами 235  
   напоминающие состояния 202  
   ночные приступы: дифференциальная диагностика 61, 62  
   определение 168  
   первый приступ, диагностика 169  
   применение ЭЭГ 181  
   роландическая 175
- Эпилептический статус 197  
   гемипарез 256  
   идиопатический 197  
   симптоматический 197
- Эписпадия 476
- Эписпадия мочевого пузыря 465
- Эрготамин при мигрени 211
- Эритромицин профилактика бленнореи 562
- Эритропоэтин  
   при хронической почечной недостаточности 414
- Эссенциальный тремор 225
- Этосуксимид 184  
   при эпилепсии 188
- Эффексор, *см.* Венлафаксин
- Ю**
- Ювенильная гранулезоклеточная опухоль 519
- Ювенильная метахроматическая лейкодистрофия 246
- Ювенильный GM<sub>1</sub>-ганглиозидоз 243
- Ювенильный GM<sub>2</sub>-ганглиозидоз 244
- Ювенильный амиотрофический боковой склероз 330
- Ювенильный нефронофтиз/медуллярная кистозная болезнь, комплекс 399
- Юношеская миоклоническая эпилепсия 178
- Я**
- Язва роговицы 568
- Языкоглоточный нерв 138
- Яички, *см.* также Мошонка  
   атрофия 485  
   инфаркт 485  
   неопущение в мошонку, *см.* Крипторхизм  
   опухоль 490  
   острое воспаление придатка 488  
   перекрут 485, 487  
   перекрут придатка 488  
   травма 493
- Яичники  
   киста  
     перекрут ножки 519  
     фолликулярная 519  
     функциональная 519  
   нормальный размер 528  
   опухоль 518  
   опухоль: ювенильная гранулезоклеточная 519  
   рак 518  
   рак: опухолевые маркеры 518  
   самоампутация 519  
   синдром поликистоза 515, 517, 519
- Янца синдром 178
- Ячмень 557

*Учебное издание*

**Ричард Э. Берман, Роберт М. Клигман, Хол Б. Дженсон**

# **ПЕДИАТРИЯ**

## **по Нельсону**

**Том 5**

Санитарно-эпидемиологическое заключение  
77.99.60.953.Д. 003962.04.08 от 22.04.2008 г.

Подписано в печать 24.07.09. Формат 84×108<sup>1/16</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Petersburg.  
Объем 43 печ. л. Тираж 2520 экз. Заказ № 1600

**Издательство ООО «Рид Элсивер»**  
125009, Москва, ул. Большая Никитская, д. 24/1 стр. 5  
Тел./факс: (495) 937-68-61;  
[www.elsevier.ru](http://www.elsevier.ru)

**Эксклюзивный дистрибьютер в России и СНГ:**  
**ООО «Медицинское информационное агентство»**  
Тел./факс: (499) 245-45-55  
E-mail: [miarubl@mail.ru](mailto:miarubl@mail.ru); <http://www.medagency.ru>  
Интернет-магазин: [www.medkniga.ru](http://www.medkniga.ru)

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»  
105005, Москва, ул. Ф. Энгельса, 46

ISBN 978-5-91713-021-7



9 785917 130217