

М.П. ПАВЛОВА

**РУКОВОДСТВО
ПО ГЕМАТО-
ЛОГИЧЕСКИМ
БОЛЕЗНЯМ
У ДЕТЕЙ**

М. П. ПАВЛОВА

РУКОВОДСТВО
ПО ГЕМАТО-
ЛОГИЧЕСКИМ
БОЛЕЗНЯМ
У ДЕТЕЙ

МИНСК
«ВЫШЭЙШАЯ ШКОЛА»
1988

ББК 57.33
П12
УДК 616.15-053.2

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии БелГИУВ Е. П. Иванов

Павлова М. П.

П12 Руководство по гематологическим болезням у детей.— Мн.: Выш. шк., 1988.— 271 с.: ил.
ISBN 5-339-00047-8.

Освещены этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика важнейших нозологических форм гематологической патологии, представляющих интерес для педиатров. Отражены особенности кроветворения, гемостаза, лучевой патологии. Дан раздел о гельминтозах.

Для врачей-педиатров, педиатров-гематологов. Может быть использовано студентами медицинских институтов.

4124030100—122

П—————53—88
М304(03)—88

ББК 57.33

ISBN 5-339-00047-8

© Издательство
«Высшая школа», 1988

ПРЕДИСЛОВИЕ

Широкое использование достижений современной цитоморфологии, иммунологии, биохимии, генетики, радиобиологии в решении узловых вопросов общей гематологии, в том числе гематологии детского возраста, внесло много нового в наши представления о формировании гемолитических, онкогематологических, гемостазиологических и других заболеваний системы крови. Значительно расширились возможности диагностики. С появлением новых и эффективных методов терапии существенно изменились и подходы к лечению гематологических болезней у детей. Однако новый материал разбросан по страницам отдельных монографий и журнальных статей, и врачи-педиатры испытывают недостаток в литературе, тратят много времени на подбор необходимого материала. Так, «Руководство по гематологии» (1985) под редакцией академика АМН СССР А. И. Воробьева для терапевтов и гематологов, являясь настольной книгой каждого преподавателя, стало библиографической редкостью.

Автор настоящего руководства сделала попытку собрать воедино данные об основных детских гематологических болезнях, систематизировать их и создать книгу, облегчающую работу врачей-педиатров, а также студентов, изучающих курс детской гематологии. Круг рассматриваемых вопросов весьма широк. Не все удалось осветить в достаточном объеме. Одни нозологические формы (железодефицитная анемия, лейкозы, лейкомоидные реакции и др.)

описаны более полно, другие (вопросы гемопоэза и гемостаза, тромбоцитопатии и миелодисплазии и др.) рассмотрены кратко, со ссылками на имеющуюся литературу. Тем не менее с учетом последних данных литературы, многолетнего опыта автора освещены заболевания, входящие в состав трех групп: анемии, геморрагические болезни и гемобластозы. В руководство включены также разделы о лейкомоидных реакциях, лучевой болезни, желтухах и гельминтозах (последние осложняются, как правило, анемией или лейкомоидными реакциями).

Все разделы гематологических болезней в детском возрасте написаны традиционно и согласно современным представлениям о гематологии. Перед изложением нозологических форм приводится демонстрация больного. Это помогает формировать клиническое мышление молодых специалистов. Уделено внимание гематологической патологии детей в странах с жарким климатом.

Руководство предназначается врачам-педиатрам, в том числе гематологам. Оно может быть использовано студентами педиатрического, лечебного и других факультетов медицинских институтов.

Автор выражает благодарность заведующему кафедрой гематологии БелГИУВ профессору Е. П. Иванову за полезные советы и замечания, сделанные при рецензировании рукописи.

М. П. Павлова

ОСОБЕННОСТИ КРОВЕТВОРЕНИЯ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ

Распознавание, лечение и профилактика гематологических болезней возможны на основе знания закономерностей кроветворения, для которого характерны определенные этапы. По мере роста эмбриона и плода последовательно меняется локализация гемопоэза в различных органах (табл. 1).

Табл. 1. Развитие гемопоэтической системы человека (по Н. С. Кисляк, Р. В. Ленской, 1978)

Локализация кроветворения	Период эмбриогенеза, недели
Желточный мешок	3—4
Начало кроветворения в печени	5—6
Появление больших лимфоцитов в тимусе	9—10
Начало гемопоэза в селезенке	конец 12-й
Появление гемопоэтических очагов в костном мозге	13—14
Лимфопоэз в лимфоузлах	16—17
Появление циркулирующих малых лимфоцитов	17
Начало лимфопоэза в селезенке	20

Начинается кроветворение в желточном мешке на третьей неделе развития человеческого эмбриона. Вначале оно сводится в основном к эритропоэзу. Образование первичных эритробластов происходит внутри сосудов желточного мешка. На четвертой неделе кроветворение появляется в органах эмбриона. Из желточного мешка гемопоэз перемещается в печень, которая закладывается на третьей-четвертой неделе, а к пятой становится центром кроветворения. В печени происходит образование эритроцитов, гранулоцитов, мегакариоцитов. Кроме того, на девятой неделе внутриутробного периода впервые в печени появляются В-лимфоциты, определяемые связанными с их мембраной иммуноглобулинами. Однако в этот период секреция антител ничтожно мала, усиливается она лишь к 20-й неделе клетками селезенки. К 18—20-й неделе разви-

тия человеческого плода кроветворная активность в печени резко снижается, а к концу внутриутробной жизни, как правило, совсем прекращается.

В строме тимуса на 9—10-й неделе появляются первые лимфоидные клетки с широкой базофильной цитоплазмой и четкими ядрышками в ядре. Из этих клеток в процессе их дифференцировки образуются иммунокомпетентные клетки — Т-лимфоциты. На 16-й неделе внутриутробного развития плода в тимусе хорошо различимы корковый и мозговой слои, первые тельца Гассала, а с 20-й недели тимус по соотношению малых и средних лимфоцитов сходен с тимусом доношенного ребенка.

В селезенке кроветворение начинается с 12-й недели: образуются эритроциты, гранулоциты, формируются мегакариоциты. С 20-й недели происходит становление лимфопоэтической функции селезенки и миелопоэз сменяется интенсивным лимфопоэзом, который продолжается в этом органе в течение всей жизни человека. Уже к 20-й неделе в сыворотке крови плода начинают обнаруживаться иммуноглобулины М и G. В костном мозге гемопоэтические очаги появляются с 13—14-й недели внутриутробного развития в диафизах бедренных и плечевых костей. К 15-й неделе в этих локусах отмечается обилие юных форм грануло-, эритро- и мегакариоцитов. С самых ранних этапов функционирования костный мозг содержит полипотентные стволовые клетки, способные репопулировать лимфоидные и миелоидные клетки облученных реципиентов. В плоских костях костный мозг появляется позже.

Липолизация костного мозга начинается с первого года жизни ребенка и к концу 12-го года заканчивается в диафизах конечностей, а к 24—25 годам — в метаэпифизах. В плоских костях кроветворение происходит в течение всей жизни человека. Количество желтого и красного костного мозга сохраняется в них примерно поровну. Масса костного мозга во всех костях взрослого человека составляет около 2 кг (это данные отечественного исследователя 19 в. Механика). По данным А. И. Воробьева (1978), в норме соотношение жира и клеток в костном мозге взрослого человека несколько меньше единицы.

Основная масса лимфатических узлов у человека развивается в постнатальном периоде. На ранней стадии в первых лимфатических узлах происходит миелопоэз, который быстро сменяется лимфопоэзом.

О возникновении клеток крови существовало много теорий. В конце 19 в. первую гипотезу — теорию происхождения кроветворных клеток — создал П. Эрлих. Он разделил лимфоидные и миелоидные элементы, незернистые и зернистые, на две обособленные системы; позже эту теорию дополнил О. Негели и она предстала как дуалистическая. Несколько позднее получила развитие триалистическая теория Р. Шиллинга, связавшая происхождение моноцитов с ретикулоэндотелиальной тканью.

В 1909 г. А. А. Максимов обосновал унитарную теорию, по которой все клеточные элементы, в том числе и моноциты, происходят из лимфоцитоподобной бластной клетки — гемоцитобласта. А. Н. Крюков и А. А. Заварзин выдвинули умеренно-унитарную теорию кроветворения, признающую только функциональные различия между лимфоидными и миелоидными элементами и единую материнскую тканевую клетку — мезенхимную.

Далее была создана классическая умеренно-унитарная теория кроветворения (А. Паппенгейм, А. Н. Крюков, И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев), основанная на теории А. А. Максимова. По этой теории гемоцитобласт был признан родоначальной клеткой для всех ростков кроветворения. Однако позже было доказано, что такой клетки не существует. Многочисленные исследования по культивированию клеток свидетельствуют о роли стволовых кроветворных клеток, обладающих свойствами родоначальных, морфологически не отличимых от зрелых лимфоцитов. Современная схема кроветворения предусматривает также группу клеток-предшественников гемопоэза, промежуточную между стволовыми и морфологически распознаваемыми клетками. Эта группа клеток неоднородна по своим функциональным свойствам и разделяется на три самостоятельных класса (первые три самостоятельные класса в схеме кроветворения, см. рис. 3).

Признанной современной схемой кроветворения является схема И. Л. Черткова и А. И. Воробьева (1973).

А. И. Воробьев (1979) характеризует кроветворение как серию клеточных дифференцировок, в результате которых появляются нормальные клетки периферической крови. Этапы кроветворения автором прослежены при восстановлении костного мозга после его опустошения, развившегося в результате облучения или воздействия химических цитостатических препаратов. При опустошении в костном мозге остаются почти одни клетки стромы — фибробласты. Когда начинается восстановле-

ние костного мозга, то во взятых последовательно его мазках видно появление молодых, затем более зрелых клеток — происходит восстановление кроветворения. Сначала появляются стволовые клетки — круглые небольшие клетки, неотличимые от лимфоцита и поэтому названные лимфоидными. Они могут дифференцироваться в гранулоциты, моноциты, эритроциты, тромбоциты, лимфоциты, т. е. это полипотентные клетки, общие для всех ростков, способные и к самоподдержанию и к дифференцировкам по всем рядам кроветворения. До 20 % таких клеток находится в делении, остальная часть пребывает в состоянии покоя. Стволовая клетка может проделывать до 100 митозов (делений).

В схеме кроветворения стволовые клетки составляют I класс полипотентных клеток-предшественников. Далее II класс представляют клетки-предшественники миелопоза и лимфопоза. Это так называемые лимфоидные, морфологически недифференцируемые клетки, дающие начало миелоидному и лимфоидному рядам. Следующий, III класс, — поэтинчувствительные клетки, среди которых доля пролиферирующих составляет 60—100 %, морфологически они также не отличаются от лимфоцитов. Эти клетки отвечают на гуморальную регуляцию кроветворения в соответствии с конкретными потребностями организма. Эритропоэтинчувствительные клетки формируют эритроидный росток, лейкопоэтинчувствительные — ряд гранулоцитов и моноцитов, тромбопоэтинчувствительные клетки — ряд, образующий тромбоциты.

Следующая стадия дифференцировки — IV класс морфологически распознаваемых клеток. Подавляющее большинство их находится в стадии пролиферации. Это клетки-бласты: плазмобласт, лимфобласт, монобласт, миелобласт, эритробласт, мегакариобласт. Отдельные клетки среди бластов (миелобласты) содержат в цитоплазме единичные гранулы.

Дальнейшая дифференцировка клеток связана с конкретными рядами кроветворения. Элементы, называемые созревающими, составляют V класс: проплазмоцит, пролимфоцит Т, пролимфоцит В, промоноцит; далее базофильные, нейтрофильные и эозинофильные промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные. Следующий ряд: пронормоцит, нормоцит (базофильный, полихроматофильный и оксифильный), ретикулоцит. И последний ряд — промегакариоцит, мегакариоцит.

Завершает смену кроветворения VI класс зрелых клеток крови: плазмоциты, лимфоциты (Т и В), моноциты, сегментоядерные базофилы, нейтрофилы и эозинофилы, эритроциты, тромбоциты. Из моноцита образуется класс клеток-макрофагов.

Доказано кроветворное происхождение тучных клеток у человека и в связи с этим уточнено понятие о фагоцитозе, в том числе иммунном, который осуществляется системой фагоцитирующих макрофагов, не имеющих гистогенетической общности ни с ретикулярными клетками, ни с эндотелием. Таким образом, исчезло понятие «РЭС», вместо которого появилось понятие о системе фагоцитирующих мононуклеаров, макрофагальной системе.

К бластам, родоначальным клеткам рядов, дифференцированное их потомство возврата не имеет, за исключением лимфоцитов, способность которых переходить в бластные формы под воздействием специфических антигенов доказана и в схеме кроветворения указана стрелками. В свою очередь, лимфатический ряд клеток представлен тремя рядами: Т- и В-лимфоцитами и тесно связанными с В-лимфоцитами плазматическими клетками. По мере дифференцирования лимфоцитов, гранулоцитов, клеток красного ряда структура их ядра становится менее нитчатой, более гомогенной, затем крупноглыбчатой. От одной ступени развития к другой происходит уменьшение площади ядра и относительное увеличение площади цитоплазмы (исключение составляет промиелоцит, у которого ядро больше, чем у миелобласта).

Кратко остановимся на морфологии и принципах созревания клеток крови.

Основным кроветворным органом является красный костный мозг. У новорожденных его содержат все кости. По мере роста ребенка красный костный мозг трубчатых костей постепенно превращается в жировой.

Костный мозг состоит из соединительнотканной основы — стромы, образующей сеть, в петлях которой находятся клетки кроветворной паренхимы, красного костного мозга и жировые клетки (Н. С. Кисляк, Р. З. Ленская, 1978; А. И. Воробьев, 1985).

Стромальные элементы (эндост, ретикулярные клетки) костного мозга играют большую роль — механическую, трофическую — как индуцирующее кроветворение микроокружение, а также роль в инициации пролиферации стволовых кроветворных клеток, в определении направ-

вления их дифференцировки (И. Л. Чертков, А. Я. Фриденштейн, 1977).

Клетки паренхимы костного мозга отражены в схеме кроветворения (см. рис. 3). В левой части схемы помещены лимфатические и плазматические клетки. Лимфоциты, представленные В- и Т-лимфоцитами, образуются в лимфоидных органах (лимфатические узлы, селезенка, тимус) и в костном мозге. В местах их образования находятся родоначальные клетки — лимфобласты.

У *лимфобласта* нежноструктурное ядро, для которого характерно округлое (но может быть и неправильное) очертание, видны одно-два ядрышка; цитоплазма голубая, в виде узкого ободка, не содержит зернистости. Ядерно-цитоплазматическое отношение в пользу ядра, диаметр лимфобласта достигает 15 мкм и более.

У *пролимфоцита* более нежная структура ядра, чем у *лимфоцита*, ядро которого имеет грубую структуру с крупными глыбками хроматина, напоминающими «горы и долины» или «скорлупу грецкого ореха». Цитоплазма пролимфоцита, как и зрелого лимфоцита, голубая и может содержать скудную азурофильную зернистость.

Плазмобласт (иммунобласт) — родоначальная клетка для плазматических клеток — имеет бластное ядро, беззернистую фиолетово-синюю цитоплазму. *Проплазмоцит* обладает более плотным, располагающимся эксцентрично ядром. У *плазмоцита* ядро совсем плотное, колесовидное, также эксцентрично расположенное, с фиолетово-синей или светло-фиолетовой цитоплазмой, имеющей отчетливо выраженное перинуклеарное розовато-сиреневое просветление различной интенсивности, часто вакуолизированное.

У *монобласта* нежноструктурное ядро, содержащее два-четыре ядрышка, нежно-голубая цитоплазма. Для монобласта характерны признаки недифференцируемого бласта, только монобласт несколько больше последнего, и его ядро склонно к полиморфизму. У *промоноцита* более нежная структура ядра, чем у моноцита.

В *моноците* структура ядра грубая, но рыхлая, форма ядра может быть различной — от бобовидной, круглой до лентовидной, фрагментированной. Цитоплазма большая, серовато-голубая, с пылевидной зернистостью, иногда вакуолизирована. Моноциты — самые большие клетки периферической крови. Они образуют самостоятельную клеточную линию фагоцитирующих мононуклеаров (см. рис. 3). Это гистиоциты соединительной ткани, купфе-

ровские клетки печени, альвеолярные макрофаги легких, свободные и фиксированные макрофаги костного мозга, лимфатических узлов и др. Патологически измененные, жироперерожденные гистиоциты являются морфологическим субстратом гистиоцитозов X, болезни Гоше, Ниманна — Пика (Е. Н. Мосягина и др., 1981).

Плазмоциты, лимфоциты и моноциты называют *агранулоцитами*, так как они не имеют зернистости в цитоплазме.

Родоначальной клеткой гранулоцитов является *миелобласт*. От недифференцируемого бласта его отличает несколько более грубая структура мелкосетчатого с выраженными небольшими нуклеолами ядра и наличие в голубой, с различными оттенками цитоплазме мелкой азурофильной зернистости; кроме того, миелобласт выявляет резко положительную реакцию на пероксидазу, фосфолипиды и диффузную — на гликоген.

Промежуточной клеткой между миелобластом и миелоцитом является *промиелоцит*, обладающий уже видовой специфичностью (он бывает нейтрофильным, базофильным и эозинофильным). Это самая крупная клетка в нормальном миелоидном ряду. В промиелоците зернистость может располагаться и на ядре. В нейтрофильном промиелоците она полиморфная, красится кислыми и основными красками, в эозинофильном — окраска цитоплазмы такая же, как и в нейтрофильном, а зерна окрашиваются в оранжевый и коричнево-синий цвета («кетовая икра»). Базофильный промиелоцит имеет крупную базофильную зернистость (А. И. Воробьев, 1978). Таким образом, в отличие от миелобласта цитоплазма промиелоцита обильно насыщена зернистостью, площадь цитоплазмы примерно равна площади ядра, часто эксцентрично расположенного.

Миелоцит — клетка с эксцентрично расположенным ядром, круглым или овальным, непохожим своей грубой структурой на ядро бласта. Она является последней делящейся клеткой в ряду гранулоцитов. Цитоплазма ее серовато-синеватая, с большей, чем у ядра, площадью. Эозинофильный миелоцит имеет оранжево-красную зернистость, базофильный — крупную полиморфную базофильную, у нейтрофильного миелоцита зернистость мельче, чем у промиелоцита, окрашивается кислыми и основными красителями.

У *метамиелоцита* ядро бобовидной формы, зрелое, расположено обычно эксцентрично. Площадь цитоплазмы

значительно больше площади ядра. Цитоплазма содержит ту же зернистость, что и в миелоците, несколько более скудную у нейтрофильного метамиелоцита.

Палочкоядерный нейтрофильный гранулоцит имеет тонкое ядро в виде узкой ленты без перемычек или червеобразное. Длинное сильно окрашенное ядро и дало название клетке. Окраска ее цитоплазмы и гранул такая же, как и в нейтрофильном метамиелоците.

Сегментоядерный нейтрофильный гранулоцит отличается плотноструктурным ядром, состоящим из двух-пяти сегментов, связанных хроматиновыми нитями. В клетке преобладает оксифильная цитоплазма, заполненная мелкой серовато-розовой зернистостью. В *эозинофильном гранулоците* ядро двулопастное, в форме гантелей или «очков-пенсне», цитоплазма содержит обильную оранжевую зернистость, которая крупнее нейтрофильной и по морфологии и цвету напоминает кетовую икру.

Базофил имеет ядро лапчатой формы, напоминающее лист клевера. Зернистость базофила крупная, вроде небрежных мазков краски, красно-фиолетовая.

Эритроидный ряд начинается с морфологически различного *эритробласта* — клетки с нежноструктурным округлым ядром, содержащим одно-три ядрышка, и узким ободком насыщенно синей цитоплазмы. Следующие за эритробластом клетки утратили характерную «бластную» морфологию ядер. Это *пронормоцит*, *нормоцит* (базофильный, полихроматофильный, оксифильный).

Пронормоцит отличается от эритробласта более грубой структурой ядра, без ядрышек, базофильной цитоплазмой с перинуклеарной зоной просветления.

Базофильный нормоцит приобретает ядро радиальной структуры, «колесовидное ядро», узкую темно-синюю цитоплазму со светлым перинуклеарным ободком. *Полихроматофильный нормоцит* имеет еще более плотное ядро. Цитоплазма преобладает, окрашивается основными и кислыми красками за счет наличия рибонуклеиновой кислоты и гемоглобина. *Оксифильный (ортохромный) нормоцит* — клетка с маленьким плотным ядром («вишневая косточка») и оксифильной с легким базофильным оттенком цитоплазмой. После выталкивания ядра нормоцит какое-то время сохраняет базофилию в виде сеточки, эту клетку называют ретикулоцитом.

Нормальный эритроцит — оксифильный, имеет форму двояковогнутого диска с центральным просветлением.

Мегакариоцитарный ряд начинается родоначальной

клеткой — *мегакариобластом*, которая крупнее других родоначальных клеток, имеет большое ядро нежной сетчатой структуры с 1—2 нуклеолами и узкий ободок цитоплазмы.

Промегакариоцит в 1,5—2 раза крупнее мегакариобласта, ядро его более плотное, без нуклеол, полиморфное. Цитоплазма базофильная, превалирует над ядром, со скудной азурофильной зернистостью.

Базофильный мегакариоцит обладает более грубым многолопастным ядром, цитоплазма его начинает фрагментироваться, распадаться на тромбоциты. Полихроматофильный и оксифильный мегакариоциты — гигантские клетки с грубыми полиплоидными ядрами, соответственно полихроматофильной и оксифильной цитоплазмой и обильной грубой зернистостью — основные продуценты тромбоцитов.

Тромбоциты, образованные из фрагментов цитоплазмы мегакариоцитов и содержащие отдельные гранулы, располагаются скоплениями или в виде цепочек исходящих из цитоплазмы гигантских клеток. При контакте с чужеродной поверхностью тромбоциты распластываются и выпускают отростки-псевдоподии (А. И. Воробьев, 1978; Н. С. Кисляк, Р. В. Ленская, 1978; М. Г. Абрамов, 1979; Е. Н. Мосягина и др., 1981).

Описанные кроветворные клетки можно увидеть в нормальной миелограмме взрослого человека. В миелограмме детей есть свои особенности, которые важно учитывать при клинической ее оценке.

Миелограмма — это процентное соотношение клеточных элементов костного мозга в мазках, приготовленных из пунктатов грудины (или подвздошной кости, или метаэпифиза большеберцовой кости). Изучение миелограмм 86 практически здоровых детей, проведенное в нашей лаборатории (М. П. Павлова и др., 1984), показало, что существуют возрастные различия (табл. 2).

По данным миелограммы, процент бластных клеток снизился с $4,1 \pm 0,76$ у детей первого года жизни до $1,5 \pm 0,17$ в возрасте — 7—15 лет с одновременным нарастанием числа зрелых форм сегментоядерных гранулоцитов соответственно от $11,4 \pm 1,9$ до $18,9 \pm 1,1$ % и уменьшением числа лимфоцитов от $22,6 \pm 3,03$ до $12,7 \pm 0,8$ %. Миелограмма у детей до года более клеточная по сравнению с таковой у детей 7—15 лет: число мегакариоцитов у них составляет соответственно $185 \pm 38 \cdot 10^9/\text{л}$ и $133 \pm \pm 11 \cdot 10^9/\text{л}$ ($P=0,001$). Изменяется и число мегакариоцитов: $0,141 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ у детей до года и $0,118 \pm$

Табл. 2. Миелограмма здоровых детей, %

Клетки	Количественный состав клеток			
	до года	1—3	3—7	7—15
Ретикулярные	0,4±0,1	0,67±0,2	0,85±0,13	1,22±0,13
Бласты	4,1±0,76	2,4±0,3	2,1±0,2	1,5±0,17
Миелобласты	2,2±0,4	1,9±0,2	1,8±0,2	1,99±0,2
Нейтрофильные:				
промиелоциты	1,97±0,3	3,02±0,2	2,03±0,2	2,0±0,2
миелоциты	8,6±1,6	9,2±0,7	8,7±0,4	10,4±0,95
метамиелоциты	9,4±1,3	11,7±0,5	10,3±0,7	9,8±0,5
палочкоядерные	11,1±1,0	12,2±0,8	12,6±0,7	11,8±0,7
сегментоядерные	11,4±1,9	15,5±1,1	17,9±0,8	18,9±1,1
Эозинофильные:				
миелоциты	1,1±0,3	1,2±0,1	1,6±0,2	1,7±0,1
метамиелоциты	0,8±0,1	0,8±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1
палочкоядерные	0,5±0,1	0,4±0,05	0,5±0,04	0,4±0,07
сегментоядерные	1,9±0,2	1,3±0,2	1,9±0,2	1,96±0,2
Базофилы	0,4±0,08	0,4±0,05	0,38±0,04	0,4±0,1
Лимфоциты	22,6±3,03	17,2±0,98	18,0±1,0	12,7...0,8
Моноциты	4,4±1,0	2,7±0,4	3,4±0,33	3,2±0,3
Плазматические	0,7±0,1	1,07±0,2	1,4±0,1	1,45±0,13
Эритробласты	0,9±0,2	0,7±0,1	0,6±0,15	0,67±0,1
Пронормоциты	1,4±0,2	1,1±0,2	1,0±0,1	1,1±0,1
Нормоциты:				
базофильные	3,2±0,6	3,2±0,5	3,0±0,3	5,1±0,3
полихроматофильные	11,4±1,4	8,9±0,7	8,0±0,46	10,5±0,5
оксифильные	1,4±0,25	2,3±0,3	2,1±0,2	3,0±0,3
Мегакардиоциты, ·10 ⁹ /л	0,141±0,03	0,114±0,014	0,108±0,012	0,118±0,01
Миелокардиоциты, ·10 ⁹ /л	185±38	187±18	153±13	133±11
Лейкоэритробластическое соотношение	4,4 : 1	5,5 : 1	5,4 : 1	4,7 : 1
Индекс созревания				
эритрокариоцитов	0,7	0,68	0,71	0,71
нейтрофилов	1,06	0,76	0,71	0,71

±0,01 · 10⁹/л у детей 7—15 лет (P=0,01). Что же касается группы детей от года до 7 лет, то показатели миелограммы у них занимают промежуточные значения.

Лейкоэритробластическое соотношение — отношение элементов гранулоцитарного ряда к ядросодержащим клеткам эритробластического ряда — в норме у взрослых составляет 4(3):1, у детей — 4(5):1. По нашим данным

и по данным Ю. Е. Малаховского, В. М. Новицкой и Л. Н. Цыба (1974), это соотношение в основном одинаковое.

Высокое процентное содержание лимфоцитов и числа клеток в миелограмме детей, вероятно, следует считать основным отличием ее от миелограммы взрослых.

Необходимо отметить специфику *периферической крови у плода человека*. На ранних этапах его развития кровь состоит в основном из эритробластов, небольшого числа гранулоцитов и малых лимфоцитов (Н. С. Кисляк, Р. В. Ленская, 1978). В период новорожденности в крови содержится значительное число эритроцитов и гемоглобина, превышающее таковое у более старших детей. Так, число эритроцитов в первый день жизни колеблется от $4,6$ до $7 \cdot 10^{12}/л$ (в среднем $5,7 \cdot 10^{12}/л$), уровень гемоглобина составляет 166 — 240 г/л, в среднем — 215 г/л. В первые три-четыре дня эти показатели не изменяются, а в конце первой недели начинают постепенно снижаться, и к концу первого месяца жизни количество эритроцитов становится равным в среднем $4,7 \cdot 10^{12}/л$, а уровень гемоглобина 156 г/л. Цветовой показатель в период новорожденности составляет $1,0$ — $1,1$.

Количество ретикулоцитов периферической крови ребенка в первые дни жизни может колебаться от 8 до 43 ‰, однако к концу первой недели уменьшается до стабильных величин (7 — 10 ‰). Значительно колеблется число тромбоцитов в первые часы жизни ребенка — от $143 \cdot 10^9/л$ до $413 \cdot 10^9/л$, в среднем $269 \cdot 10^9/л$.

В лейкоцитарной формуле при рождении преобладают нейтрофилы (около 60 — $65,5$ ‰) со сдвигом влево до метамиелоцитов и миелоцитов. Число лимфоцитов при рождении составляет 16 — 34 ‰, примерно к пятому дню происходит выравнивание количества нейтрофилов и лимфоцитов (первый перекрест) с последующим нарастанием лимфоцитов, так что уже к концу первого месяца их число увеличивается до 50 — 60 ‰.

Согласно данным М. С. Философовой (1983), количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов становится относительно постоянным в конце первого года жизни, а в последующем онтогенезе в большей степени определяется индивидуальными особенностями развивающегося организма. Так, оптимальный уровень суточной продукции и гематиза эритроцитов устанавливается к 5 — 6 годам жизни, а диаметр их становится таким же, как и у взрослых, уже в 3 — 4 года, до этого возраста в крови преобла-

дают макроциты. Становление показателей функции эритроцитарной системы завершается в основном в предшкольном периоде. В это же время, примерно к 5 годам, происходит второй перекрест в лейкограмме, выравнивание числа нейтрофилов и лимфоцитов с умеренным нарастанием нейтрофилов и уменьшением лимфоцитов, снижается также число моноцитов. Базофилы, плазматические клетки — единичны, процент эозинофилов колеблется в среднем от 0,5 до 4 (табл. 3).

Таким образом, для детей до 5 лет характерен высокий процентный состав лимфоцитов как в миелограмме, так и в периферической крови, и это связано в основном с иммунологическим ответом ребенка на микробную флору. Способность к иммунному ответу зависит от созревания лимфоидной ткани, костного мозга, вилочковой железы. Так, вследствие низкого содержания лимфоцитов в лимфоузлах, селезенке, незрелости макрофагальной системы у плода и новорожденного иммунологическая реактивность в этом периоде жизни в целом слаба. К моменту рождения еще нет совершенной системы распознавания и ответа на чужеродные антигены. Однако уже сразу после рождения лимфоидная ткань ребенка получает мощный толчок для развития антигенной стимуляцией, исходящей прежде всего из кишечника (А. М. Яковлева, 1983). Эта стимуляция микробными антигенами (а затем вакцинацией), вероятно, и лежит в основе абсолютного и относительного лимфоцитоза у детей первых 5 лет жизни.

У детей отмечаются значительные возрастные особенности иммуногенеза, и на них важно обратить внимание.

Известно, что плод человека получает антитела от матери через плаценту, причем только IgG. Антитела, представленные IgA и IgM, через плаценту не проникают, а поскольку IgM обеспечивает иммунитет против кишечных инфекций, то новорожденный остается беззащитным от них. Функциональная слабость собственного лимфоидного аппарата, пониженная комплементарная активность, низкий уровень β -лизинов, пропердина, лизоцима и антител способствует генерализации инфекций. В такой грозной ситуации для ребенка спасительным фактором является материнское молоко. Естественный дефицит собственных иммуноглобулинов он компенсирует иммуноглобулинами молока матери. Не проникая во внутреннюю среду организма, антитела материнского молока защищают ребенка от возбудителей кишечных инфекций. Иммуноглобулины молозива и молока (IgG, IgM, IgA) нейтра-

Табл. 3. Гемограмма здоровых детей различного возраста, средние числа и колебания
(по данным Е. Н. Мосягиной, Н. А. Торубаровой, Е. В. Владимирской, 1981)

Показатели	Возраст								
	при рождении	2 недели	1 месяц	6 месяцев	1 год	2 года	4 года	4—8 лет	8—14 лет
Гемоглобин, г/л	215	180	156	123	119	118	126	128	128
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	5,7	5,1	4,7	4,6	4,6	4,0	4,0	4,2	4,5
Ретикулоциты, ‰	43,0	6,0	7,3	13,0	9,0	9,0	8,0	8,0	4,0—8,0
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	269	204	—	—	200—300	—	—	250—400	—
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	20	10,5	—	10,5	10,5	11,0	9,5	8,5	7,0
Колебания числа лейкоцитов, $\cdot 10^9/л$	10—30	9—12	—	9—12	9—12	7,1—15	6,5—13	5—12	4,5—11
Нейтрофилы, абс. число, $\cdot 10^9/л$	6—24	1,9—6,1	—	—	2—7	—	—	2,5—7	3—7
Нейтрофилы, %	53—82	18—46	—	—	26—50	—	—	40—50	60—70
Эозинофилы, абс. число, $\cdot 10^9/л$	0,895	0,2—0,87	—	—	0,075—0,7	—	—	0,06—0,6	0,055—0,55
Эозинофилы, %	0,6	1,5—6,5	—	—	1—5	—	—	1—5	1—5
Базофилы, абс. число, $\cdot 10^9/л$	0,076—0,6	0—0,269	—	—	0—0,14	—	—	0—0,125	0—0,5
Базофилы, %	0—4	0—2	—	—	0—1	—	—	0—1	0—1
Лимфоциты, абс. число, $\cdot 10^9/л$	2—8,7	2,9—9,4	—	—	4—9	—	—	2,5—6	1,5—4,5
Лимфоциты, %	5—56	22—69	—	—	52—64	—	—	34—48	28—42
Моноциты, абс. число, $\cdot 10^9/л$	0,69—5,17	1,16—3,73	—	—	0,07—0,84	—	—	0,06—0,75	0,05—0,6
Моноциты, %	15—34	8,5—28	—	—	1—6	—	—	1—6	1—6

лизуют на поверхности слизистой оболочки кишечника действие вирусов, бактерий и токсинов. Создавая защитный барьер против патогенных микробов, они одновременно способствуют росту бифидофлоры, которая образует ферменты против патогенной флоры, в частности против шигелл. С молоком матери ребенок получает лизоцим — фермент, обладающий бактерицидным действием. У детей, находящихся на вскармливании грудным молоком матери, лизоцим в большом количестве обнаруживается в испражнениях, чего не наблюдается у детей, находящихся на искусственном вскармливании. С грудным молоком в кишечник ребенка поступает также комплемент и клетки, обладающие иммунологической активностью, — лимфоциты и макрофаги. Как уже говорилось, у новорожденного содержание собственного IgM очень невелико и достигает уровня взрослых лишь к 4 годам жизни. Количество же IgA в сыворотке крови ребенка становится таким же, как у взрослых, к 8—15, IgD и IgE — к 11—15 годам. Уровень IgG у новорожденного соответствует таковому у матери, однако в течение первого года жизни он снижается, наступает так называемая физиологическая гипогамма-глобулинемия в результате того, что материнский IgG катаболизируется, а собственный еще не наработан. Особенно резко падает напряженность плацентарного иммунитета к 3 месяцам жизни ребенка, в этот период появляется восприимчивость к инфекциям, поэтому именно с 3 месяцев целесообразно начинать активную иммунизацию. Таким образом, иммунологическая реактивность ребенка проходит довольно длительный период становления.

Об особенностях образования гемоглобинов, процессов регуляции кроветворения, свертывающей системы крови будет упомянуто в соответствующих разделах, посвященных анемиям, геморрагическим диатезам, лейкозам.

АНЕМИИ

Анемия (анаемиа, греч. an- и haima, бескровие, син. малокровие) — состояние, характеризующееся уменьшением числа эритроцитов и снижением уровня гемоглобина в единице объема крови.

По классификации Г. А. Алексеева (1970), анемии делят на три основные группы: вследствие кровопотерь — постгеморрагические; вследствие нарушенного кровообра-

зования; вследствие повышенного кроворазрушения — гемолитические.

Как справедливо указывает А. И. Воробьев (1985), классифицирование анемий на основе патогенеза и нозологическое классифицирование невозможно с позиций научной строгости, поскольку каждую анемию нельзя вместить в рамки группы, к которой эта анемия принадлежит. Например, постгеморрагическая железодефицитная анемия относится и к группе анемий, связанных с кровопотерей, и к группе анемий, связанных с нарушением кровообразования. И тем не менее, анемии делятся на основные группы с выделением их форм (Г. А. Алексеев, Л. И. Идельсон, В. И. Калиничева, А. И. Воробьев).

К анемиям, вызванным нарушением кровообразования в детском возрасте, относят железодефицитную, витамин-В₁₂-фолиево-дефицитную, гипо- и апластические анемии.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

И. С., 1 год 10 месяцев, поступила 07.04.81 г. в детский республиканский гематологический центр с жалобами на резкую бледность, плохой аппетит, снижение количества эритроцитов и гемоглобина в анализах крови. Заболела девочка около 6 месяцев назад, когда стала плохо есть, выпивала лишь до 1,5 л молока за сутки. На свежем воздухе в течение осени и зимы не была. Появившаяся бледность резко усилилась в марте 1981 г. В анализах крови обнаружено снижение числа эритроцитов ($1,0 \cdot 10^{12}/л$) и гемоглобина (20 г/л). Девочка от первой беременности, вначале протекавшей с токсикозом. Родилась с массой тела 3200 г, закричала сразу; из-за матери, у которой была большая кровопотеря в родах, выписаны лишь на 11-е сутки. На грудном вскармливании находилась до 4 месяцев. Получала витамин D₂. Матери и отцу по 28 лет, оба здоровы. Перенесла ОРЗ, острый средний отит.

При поступлении состояние ребенка тяжелое, выражены беспокойство, резкая бледность кожных покровов и видимых слизистых. Телосложения правильного, подкожно-жировой слой развит удовлетворительно, масса тела 11,5 кг, тонус мышц ослаблен, размеры лимфатических узлов $0,3 \times 0,3$ см, $0,5 \times 0,5$ см. В легких дыхание пуэрильное. На верхушке сердца и в V точке выслушивается интенсивный систолический шум. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, определяется край селезенки; стул и мочеиспускание не нарушены. Девочка обследована.

Анализ крови от 08.04.81 г.: эритроциты — $1,4 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 35 г/л; цветовой показатель — 0,7; ретикулоциты — 31 %, тромбоциты — $25,0 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $4,0 \cdot 10^9/л$; палочкоядерные — 3 %; сегментоядерные — 18 %; лимфоциты — 74 %; моноциты — 5 %; СОЭ — 10 мм/ч;

от 12.05.81 г.: эритроциты — $3,04 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 81 г/л; цветовой показатель — 0,81; ретикулоциты — 17 %; тромбоциты — $100,0 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $5,1 \cdot 10^9/л$; палочкоядерные — 0,5 %, сег-

ментоядерные — 23,5 %; лимфоциты — 70 %; моноциты — 4 %; базофилы — 0,5 %; эозинофилы — 1,5 %; СОЭ — 12 мм/ч.

В обоих анализах много микроцитов, резко выражен пойкилоцитоз, нормоциты 2 : 100 л; гипохромия эритроцитов 08.04.81 г — + + + 12.05.81 г. — + +.

Миелограмма от 16.04.81 г., %: бласты — 3,25; миелобласты — 1; промиелоциты нейтрофильные — 1,75; миелоциты нейтрофильные — 10,5; метамиелоциты нейтрофильные — 11; палочкоядерные нейтрофилы — 9,25, сегментоядерные — 15,75; миелоциты эозинофильные — 1,25; метамиелоциты эозинофильные — 0,75; палочкоядерные эозинофилы — 0,25, сегментоядерные — 0,75; базофильные миелоциты — 0,25; сегментоядерные базофилы — 0,5; лимфоциты — 20,5; моноциты — 2,25, плазматические клетки — 0,75, ретикулярные клетки — 0,25; проэритробласты — 0,75; эритробласты — 0,75; нормоциты базофильные — 4,5, полихроматофильные — 12, оксифильные — 1,75; ФДБР — 0,25; миеокарициты — $66 \cdot 10^9$ /л; лейкоэритробластическое соотношение — 3,9 : 1; КМИН — 0,94; ИСЭ — 0,7. Много микроцитов, единичные макроциты; выражены анизо- и пойкилоцитоз, анизохромия, гипохромия. Встречаются эритроциты с тельцами Жолли. Костный мозг богат клеточными элементами. Мегакарициты разной степени зрелости в небольшом количестве. Свободно лежащие тромбоциты единичные в поле зрения. Много разрушенных клеток.

Биохимические исследования крови: сывороточное железо — 4,1 ммоль/л; протеннограмма: общий белок — 63 г/л, альбумины — 65 %; глобулины %: α_1 — 6,0 %, α_2 — 10 %, β — 11 %, γ — 8 %; АсАТ — 0,4 ммоль/(ч·л); АлАТ — 0,5 ммоль/(ч·л); холестерин — 4,4 ммоль/л; фосфор — 1,35 ммоль/л; натрий — 140 ммоль/л.

На основании резкой бледности ребенка, понижения показателей гемоглобина (< 60 г/л), сывороточного железа, числа эритроцитов, гипохромии эритроцитов, появления в периферической крови нормоцитов и повышенного числа ретикулоцитов, а также уменьшения количества оксифильных нормоцитов в миелограмме поставлен диагноз: железodefицитная анемия, тяжелая форма.

Железodefицитной анемией страдает почти половина детского населения земного шара. Наиболее высокой оказалась заболеваемость анемией в Индии и Израиле, особенно у детей первого года жизни, соответственно 76 и 72 %. Е. Pollit (1976) в ФРГ обследовал 2000 детей и установил латентный дефицит железа у 30 % детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет и у 17 % в возрасте 3—17 лет. В ряде стран, в частности в Австралии, США, отмечается рост железodefицитной анемии. В Швейцарии же, где проводится профилактика препаратами железа и диетой, частота встречаемости железodefицитной анемии значительно уменьшилась.

Железodefицитная анемия у детей в нашей стране составляет 24—73 % в разных регионах (С. М. Чумаченко, 1977; В. П. Бисярина, Л. М. Казакова, 1979). Латентным дефицитом железа страдает $\frac{1}{2}$ детей в возрасте 1—3 лет, $\frac{1}{3}$ в возрасте 3—7 лет и $\frac{1}{4}$ школьников (Ю. Е. Малаховский, 1981). Скринирующие исследования группы здоро-

вых детей исключительно первых 3 лет жизни в некоторых климатогеографических районах нашей страны показали, что от 19 до 40 % обследованных имели выраженные признаки анемии, особенно высокий процент был на втором полугодии жизни (Н. С. Кисляк, И. В. Кошель, 1977).

Железодефицитная анемия расценивается как фактор повышенного риска у детей раннего возраста. Дефицит железа влечет более частую заболеваемость детей острыми респираторными инфекциями, пневмонией, рахитом — соответственно в 2,5 и 4 раза чаще, чем у здоровых детей (В. В. Брянцева-Шкирина, 1977; С. В. Шангутов, 1977). Одна треть таких детей отстает в физическом развитии (С. М. Чумаченко, 1977).

Этиология. Непосредственной причиной развития железодефицитной анемии у ребенка является дефицит железа в организме. Однако способствовать этому дефициту или приводить к нему может целый ряд обстоятельств и предрасполагающих факторов, помнить о которых необходимо, так как это имеет прямую связь с профилактикой железодефицитной анемии у детей.

Анализируя причины анемии у детей первого года жизни, следует сказать, что большую роль играет *обеспеченность плода железом при внутриутробном его развитии*, а также при грудном вскармливании. Так, на развитие железодефицитной анемии у демонстрируемой больной И. С. мог повлиять (в комплексе с прочими факторами) низкий уровень запасов железа у матери.

Согласно данным научной группы ВОЗ, среди беременных женщин в различных странах железодефицитная анемия встречается в 21—80 %, а скрытый дефицит железа еще чаще — в 49—99 % случаев. Если плод получает мало железа от матери, то на самых ранних этапах его постнатальной жизни резко возрастает потребность в экзогенном железе. Практически у 100 % недоношенных детей развивается железодефицитная анемия (А. И. Осипова, 1970; С. В. Шангутов, 1977; Г. Ф. Султанова, 1982). Известно, что депонирование железа наблюдается уже в ранние сроки беременности, поэтому степень анемии и ее тяжесть будут зависеть от сроков недоношенности. В любом случае у недоношенного ребенка запасы железа меньше, чем у доношенного. Однако установлено, что и у доношенных детей развитие анемии зависит от массы тела при рождении. Анемией страдают 50 % детей, родившихся с массой менее 3 кг (С. В. Шангутов, 1977).

Основной причиной развития анемии у детей первых

двух лет жизни принято считать *алиментарный дефицит железа*. Изучение этого фактора у 1000 детей показало, что 51,3 % детей, страдающих анемией, находилось и находится на несбалансированном искусственном вскармливании и 30,3 % — на смешанном, 86,8 % из них переболело более 4 раз простудными заболеваниями. Грудное и коровье молоко не удовлетворяет потребности растущего организма в железе (В. В. Брянцева-Шкирина, 1977). Для обеспечения своей потребности в железе ребенок на первом году жизни должен был бы выпивать около 15 л молока в сутки (Комитет по питанию ВОЗ, 1969). Демонстрируемая больная, как это следует из анамнеза, выпивала в сутки лишь около 1,5 л молока и больше в течение последних месяцев почти ничего не ела. Ясно, что это способствовало развитию дефицита железа в организме девочки. При этом следует учесть, что на естественном вскармливании она находилась только до 4 месяцев жизни. Значит, важна организация сбалансированного питания ребенка по всем ингредиентам, в том числе по железу. Подсчитано, что в возрасте 6 месяцев нормальный ребенок с хорошими резервами железа нуждается в 7—8 мг железа в сутки или 1 мг на 1 кг массы тела (Комитет по питанию ВОЗ, 1969). Эти цифры редко достигаются, если ребенок вскармливается естественными продуктами и в его рацион не вводятся специальные, обогащенные железом продукты детского питания («Малютка», «Малыш», овощно-фруктовые смеси, каши). Несмотря на их доступность, большинству детей дают обычное коровье молоко, хотя за счет обогащенных смесей можно ввести до 80 % всего железа, получаемого ребенком в течение первых 6 месяцев жизни. Из естественных продуктов лучше всего железо всасывается из рыбы, куриного мяса, а также из смеси мясных и овощных пюре.

Алиментарный дефицит железа играет важную роль и в развитии анемии у детей старшего возраста (и взрослых). Нередко в пищевом рационе детей преобладают молоко и сдоба, ограничены мясные продукты, овощи и фрукты. Увеличение числа анемий у детей связывают с *акселерацией*, более высокими показателями роста и массы тела при рождении, а также с ранним удвоением массы тела, что сопряжено с увеличением потребности в железе, а значит, и с быстрым использованием эндогенных резервов его. Повышенная потребность в железе возникает у детей в препубертатном и пубертатном возрасте (быстрый рост, когда потребность превышает

поступление железа), а также у женщин в период беременности и лактации; у беременной суточная потребность в железе до 3,5 мг.

Важной причиной железодефицитной анемии могут быть кровопотери. У детей это прежде всего паразитарные поражения кишечника, в некоторых географических зонах преимущественно анкилостомоз. Кроме того, заболевания желудочно-кишечного тракта — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозное расширение вен пищевода, полипоз, телеангиэктазии, меккелев дивертикул, язвенный колит и др. Железодефицитная анемия может развиваться у детей, страдающих геморрагическими диатезами (гемофилия, болезнь Виллебранда), реже — хронической или пароксизмальной гемоглобинурией.

Дефицит железа в организме ребенка может быть вызван синдромом малой абсорбции (при целиакии, рецидивирующих поносах, кишечных инфекциях, квашиоркоре). Определенный процент железа теряется с кожным эпителием у детей, страдающих экссудативным диатезом, который нередко сочетается с анемией.

Железодефицитная анемия может развиваться в результате хронической гнойно-очаговой инфекции (отит, тонзиллит, аденоидит и пр.), а также у детей, страдающих органическим поражением нервной системы и *нейродистрофией* второй-третьей степени. Гематологическими особенностями этих детей являются снижение уровня трансферрина крови и меньшая активность включения железа (Fe^{59}) в нормоциты, в связи с чем синтез гемоглобина замедляется. Анемии у детей с поражением ЦНС относят к атипичным, редко встречающимся (Л. М. Казакова, 1977).

Итак, в качестве факторов, способствующих развитию железодефицитной анемии, отмечают прежде всего алиментарный дефицит железа у матери (беременной и кормящей) и у самого ребенка, повышенную потребность детей в железе, кровопотери, пониженную всасываемость железа в кишечнике и другие более редкие факторы. Важно отметить, что у детей раннего возраста в отличие от взрослых при дефиците железа всасываемость его не увеличивается, а уменьшается, поскольку для усвоения железа из молока грудному ребенку необходимы ферменты, также содержащие железо (Л. И. Идельсон, 1978).

Железо составляет 0,0065 % массы тела и является основным компонентом различных белков, наиболее важный из них — гемоглобин. Функция гемоглобина заклю-

чается в переносе кислорода от легких к тканям. В гемоглобине железо связано в молекуле гема с протопорфирином. Гем, содержащий железо, входит также в состав миоглобина, цитохрома, каталазы, лактопероксидазы. Не содержит гема трансферрин, переносящий железо. Железо в негемовой форме находится в ряде ферментов и белков. Если исключить железо, имеющееся в крови, селезенке и легких, то наибольшее его количество обнаруживается в мышцах (27,9 %): часть — в ферритине, часть — в миоглобине. В печени его содержится 7,8 %. Есть еще железо запасов в составе белков ферритина и гемосидерина, находящихся в основном в печени и мышцах; тканевое железо в составе цитохромов и других ферментов, всех тканей организма; лабильный пул железа — это железо интерстициального пространства и межклеточных промежутков, где оно может связываться с клеточной мембраной или возвращаться в плазму.

Всасывание железа определяет содержание его в организме. Основное количество железа всасывается в двенадцатиперстной кишке и в начальной части тощей кишки, хотя начинается всасывание уже в желудке (Т. Л. Рудакова, 1970).

В норме основная часть железа из трансферрина утилизируется эритрокариоцитами. Из нежизнеспособных эритроцитов железо поглощается фагоцитирующими макрофагами. Паренхиматозные клетки получают железо от трансферрина. Большая часть железа, входящая в макрофаги, быстро обменивается, а меньшая остается в запасах. Железо, входящее в паренхиматозные клетки, обменивается незначительно, большая часть его остается в запасах. Освобождение железа из паренхиматозных клеток увеличивается при кровотечениях и уменьшается при массивных гемотрансфузиях (рис. 2). Всасывание железа в кишечнике зависит от темпов роста ребенка. В первые три месяца жизни ребенка абсорбция железа колеблется в пределах 15—96 %, в последующем снижается до 7—17 % и увеличивается в пубертатном возрасте. У девочек менструальные потери особо повышают потребность в железе. В норме всасывание железа из мясных продуктов выше (13—19 %), чем из растительных (3—8 %). Таким образом, исключительно растительная пища даже при сравнительно высоком содержании в ней железа не может полностью обеспечить им организм ребенка. При смешанной диете абсорбция пищевого железа повышается, оптимальным для его всасывания считается содержание

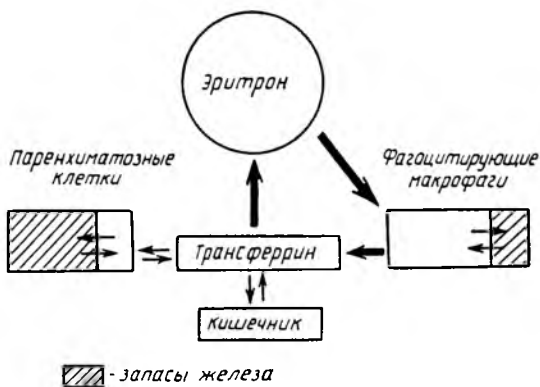


Рис. 2. Схема внутреннего транспорта железа (по Л. И. Идельсону, 1978).

в диете 18 % животных белков. Реально из пищи может всасываться не более 2—2,5 мг железа, а у детей при анемии суточная потребность в нем возрастает.

Патогенез. В развитии железодефицитной анемии, как и всякой другой, имеет значение *гипоксия*, недостаточность обеспечения тканей кислородом, а кроме того, нарушение активности ряда ферментов в связи с *дефицитом железа*. В отличие от других анемий ферментные нарушения при железодефицитной анемии преобладают над гипоксией, так как дефицит железа в организме способствует включению компенсаторных механизмов, нормализующих отдачу кислорода из гемоглобина тканям. По данным Л. И. Идельсона (1978), железодефицитная анемия не сопровождается повышением уровня эритропоэтина, естественной реакцией на гипоксию. Это подтверждает наличие компенсаторных механизмов: повышается активность ферментов (Г-6-ФДГ, гексокиназы, лактатдегидрогеназы и др.), а также содержание в эритроцитах 2,3-дифосфоглицериновой кислоты, что способствует снижению сродства гемоглобина к кислороду, повышению выхода кислорода в ткани. Однако при тяжелом малокровии механизмов компенсации у детей оказывается недостаточно, и это способствует появлению признаков гипоксии тканей.

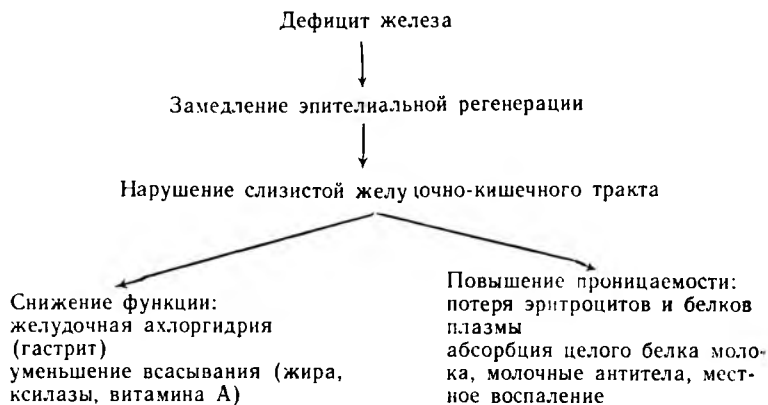
Гипоксия сказывается на ростовых функциях всего организма ребенка. В. П. Бисярина и Л. М. Казакова (1979) отметили уменьшение количества миоглобина в скелетных мышцах, отставание в физическом развитии

у 32 % детей, страдающих железodefицитной анемией. В связи с понижением уровня кислорода в крови и уменьшением ее вязкости за счет снижения массы форменных элементов падает сосудистое сопротивление и повышается скорость кровотока, начинаются тахикардия и одышка, увеличивается сердечный выброс. Гипоксические изменения в миокарде при снижении уровня железосодержащих ферментов усиливают гемодинамические расстройства. Эти же механизмы лежат в основе нарушения синтеза ДНК и РНК в печеночных клетках, уменьшения числа гепатоцитов и развития жирового гепатоза. В селезенке повышается количество ДНК, что способствует увеличению массы органа. В почках также отмечают гипертрофию, а в головном мозге нередко, наоборот, гипотрофию.

Дефицит железа в организме связан со снижением активности гемсодержащих ферментов (цитохром С, цитохромоксидаза), а также ферментов, для активации которых необходим ион железа. Это приводит к дегенеративно-дистрофическим изменениям прежде всего в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта: снижается количество желудочного сока, падает активность α -амилазы, липазы, трипсина, что ведет к недостаточному усвоению аминокислот, витаминов, солей, в том числе самого железа, т. е. дефицит железа приводит к синдрому мальабсорбции. У 34—58 % таких детей вследствие дегенеративно-дистрофических изменений слизистой кишечника отмечают кишечные кровотечения, которые усугубляют железodefицитное состояние и анемию, при этом нарушается абсорбция железа из желудочно-кишечного тракта, оральная терапия препаратами железа в данной ситуации неэффективна.

Клеточный иммунитет нарушается в виде понижения бласттрансформации лимфоцитов, уменьшения числа Т-лимфоцитов и снижения макрофагальной функции. Наблюдаются несостоятельность фагоцитоза и понижение уровня пропердина, что следует учитывать при нарастающей инфекционной заболеваемости детей.

Энтеропатии при железodefицитной анемии у детей развиваются вследствие дефицита железа, а не анемии и гипоксии. Это подтверждается нормальным состоянием желудочно-кишечного тракта при гемолитических анемиях, при которых, как известно, нет дефицита железа. Железodefицитные энтеропатии представлены следующим патогенезом (В. П. Бисярина, Л. М. Казакова, 1979).



Любая анемия развивается в результате уменьшения костномозговой продукции эритроцитов, либо сокращения времени циркуляции их в русле крови (кровопотери, гемолиз), либо при сочетании этих факторов. Продукция эритроцитов зависит от синтеза гемоглобина, который в норме начинается в эритробласте и заканчивается в ретикулоците периферической крови.

При железодефицитной анемии нарушается синтез гемоглобина из-за недостатка железа и страдает суточная продукция эритроцитов. Поскольку по сравнению с нормой снижается пролиферация ядерных эритроидных элементов, усиливается неэффективный эритропоэз: в костном мозге значительно больше, чем в норме (5—10 %), разрушается эритрокариоцитов (Л. И. Идельсон и др., 1975). Главным же в генезе этой анемии является нарушение синтеза гемоглобина, поэтому цветовой показатель эритроцитов остается, как правило, низким.

Клиническая картина. Для железодефицитной анемии характерны различные анемические и сидеропенические симптомы. Начинается анемия не сразу, ей предшествует длительный период латентного дефицита железа. Признаки его дефицита у детей замечают не все родители, поэтому нередко поступления детей в стационар с тяжелой анемией. Подобное, в частности, произошло с больной И. С. Около года девочка страдала анорексией и извращением вкуса (пила только молоко и воду), примерно за месяц до поступления в клинику у нее резко усилилась бледность.

Бледность кожи и видимых слизистых оболочек у детей всегда адекватна тяжелой анемии. При уровне гемоглобина ниже 90 г/л кожа может иметь восковидный

оттенков, одновременно появляются оральный цианоз и акроцианоз, усиливающиеся при беспокойстве, плаче. *Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы* детей, страдающих тяжелой анемией, достигают 70 %. Это тахикардия и появление систолического шума над верхушкой и в области проекции легочной артерии, смещение границ относительной тупости сердца влево. Изменения сердечно-сосудистой системы обусловлены как гипоксией за счет малокровия, так и сидеропенией. В мышце сердца падает уровень миоглобина и железосодержащих ферментов, в результате развивается миокардиодистрофия, а уменьшение уровня гемоглобина в крови и гипоксия усугубляют дистрофические процессы в миокарде и приводят к развитию гипертрофии левого желудочка. На электрокардиограммах выявляются снижение зубца *P* в грудных отведениях, изменение зубца *T* (снижение, двухфазность), отклонение вверх или вниз интервала *ST*. Наряду с сердечно-сосудистыми симптомами, как правило, наблюдается одышка. У детей старшего возраста, которые могут высказать свои ощущения, кроме того, отмечаются слабость, *мозговые расстройства* в виде головной боли, головокружения, обморока; снижается успеваемость в школе. Эти *гипоксические симптомы* являются общеанемическими, характерными для всех видов анемий.

Однако железodefицитной анемии свойственны и *сидеропенические симптомы*, присущие только данной анемии и не характерные для других видов малокровия. Они могут долго не проявляться анемией (при нормальном гемоглобине), что расценивается как латентный дефицит железа. Это прежде всего трофические расстройства, связанные с недостатком ферментов, содержащих железо: изменения со стороны кожи и ее производных (ногти, волосы); сухость кожи, ангулярный стоматит (трещины в углах рта), иногда (при тяжелой анемии) сухость кожи достигает степени ихтиоза. При тяжелой анемии эти явления сопровождаются пастозностью подкожной клетчатки и выраженностью холодных конечностей. Кроме того, может отмечаться очаговая депигментация либо, наоборот, гиперпигментация. Изменения волос наблюдаются у детей в возрасте 2 лет и старше (собственные наблюдения). Волосы ребенка становятся жесткими, ломкими, сухими, напоминая щетку, обильно выпадают. Типичный признак глубокой сидеропении — изменение ногтей, их деформация; ногти, особенно на указательном и среднем пальцах, уплощаются в середине с выворотом

латеральных и конечной частей — ложкообразный ноготь (койлонихии). Этот симптом появляется при многолетнем дефиците железа в организме.

Может развиваться *гипотрофия*, особенно у детей раннего возраста, наблюдается общее отставание в физическом развитии (при тяжелой анемии у 85 % детей). Дефицит железа сказывается на жизнедеятельности каждой клетки, в том числе мышечной. Кроме того, развитию гипотрофии способствует анорексия. У детей старшего возраста наблюдается мышечная слабость. Нервная система, мозг нуждаются в больших количествах железа и его дефицит быстро сказывается на деятельности ЦНС. У ребенка падает эмоциональный тонус и хорошее настроение, изменяется поведение: он становится плаксивым, раздражительным, капризным и малоподвижным. При тяжелой анемии дети старшего возраста теряют интерес к окружающему, к учебе, у них выражен негативизм, утрачивается способность к сосредоточению. У детей первого года жизни отмечают чаще отставание в психомоторном развитии, чем в физическом. Многими авторами при железодефицитной анемии отмечен субфебрилитет, механизм развития которого пока не выяснен.

Поражение слизистых оболочек выражено в виде частых ринитов, атрофии сосочков языка, который становится «полированным», особенно при тяжелой анемии.

Для дефицита железа характерен кариес зубов в результате нарушения обмена в эмали (В. М. Уваров и др., 1975). Могут быть дисфагии, рвоты, срыгивания. Постоянной жалобой, которую высказывают родители, является отсутствие аппетита у ребенка, а у детей старшего возраста — извращение аппетита, желание есть землю, глину, мел; пристрастие к резким, часто неприятным запахам (керосина, бензина и пр.). У детей раннего возраста может быть выражено стремление поедать волосы, шерсть, у старших девочек — есть лед, все холодное (пагофагия), съедать много мороженого. Снижение аппетита и анорексия обусловлены энтеропатией на фоне дефицита железа.

В связи с развитием жирового гепатоза либо хронического гепатита увеличивается печень. При ферротерапии во всех случаях размеры печени уменьшаются. Селезенка, выступающая обычно на 1—5 см ниже края реберной дуги, после лечения препаратами железа сокращается до нормальных размеров. Со стороны стула у детей 1—3 лет бывают запоры, чередующиеся с поносами,

часто наблюдаются ахолия и стеаторея (М. Уиллоуби, 1981).

Редкие формы железодефицитной анемии. В связи с ростом ребенка потребности организма в железе очень велики, и если пища не содержит достаточного количества хорошо утилизируемого железа, у ребенка в 12—14 лет развивается скрытый дефицит его. У мальчиков при хорошем питании с достаточным потреблением мясных блюд под влиянием естественных андрогенов, способствующих всасыванию и утилизации железа, анемии может и не быть, но у девочек при недостаточном питании и начавшихся менструальных потерях железа она может развиваться. Анемия у девочек-подростков — ранний (ювенильный) хлороз — появляется всегда при несоответствии между запасами железа в организме, его поступлением, с одной стороны, и потребностями в железе и его потерями — с другой. При длительных меноррагиях (5—6 дней и более) врачу следует подумать о болезни Виллебранда и других геморрагических заболеваниях. По данным З. С. Баркагана (1980), 12 % так называемых ювенильных дисфункциональных маточных кровотечений связано с наследственной тромбоцитопатией.

Железодефицитная анемия может развиваться также в результате кровопотери из желудочно-кишечного тракта. Причиной могут быть язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулы различных отделов кишечника, кровопотери из опухоли. (В 1982 г. из гематологического отделения в хирургическое был переведен мальчик 12 лет с кровоточащей язвой желудка и вторичной анемией, развившейся на фоне кровопотери — гемоглобин — 62 г/л, сывороточное железо — 4,5 мкмоль/л.) В детском возрасте кровотечения из желудочно-кишечного тракта бывают при ангиомах, нередко множественных, сочетающихся с ангиомами кожи, при этом развивается очень стойкая железодефицитная анемия и, как правило (если ангиомы только в желудочно-кишечном тракте), с трудно устанавливаемой причиной. Ангиомы обнаруживаются с помощью ирригоскопии, фиброгастроскопии, но не видны при рентгеноскопии желудочно-кишечного тракта.

В пубертатном возрасте (у мальчиков в 2 раза чаще, чем у девочек) анемия может развиваться на фоне дивертикула Меккеля: слизистая оболочка в области дивертикула по строению напоминает таковую желудка (хотя она может быть и обычной, как в данном отделе

кишечника). Во время приема пищи происходит секреция желудочного сока в дивертикуле и образуется пептическая язва, которая может осложниться кровотечением, а затем и анемией.

Регионарный илеит (форма болезни Крона) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки и терминального отдела тонкой, сопровождается постгеморрагической железодефицитной анемией. Явная кровопотеря с калом бывает редко, но скрытая обнаруживается всегда. При этом наблюдаются поносы, сменяющиеся запорами, почти постоянная субфебрильная температура, приступы болей в животе, может быть узловатая эритема, картина полиартрита.

Железодефицитная анемия — характерный признак *анкилостомоза*, поскольку анкилостомы являются гематофагами. В нашей стране анкилостомоз встречается в Азербайджане, Грузии, Туркмении. Наиболее распространен он в странах Африки, Южной Америки, в Индии, Индонезии, Новой Зеландии, Северной Австралии. В клинике этого гельминтоза отмечаются дерматит с сильным зудом в местах проникновения паразита через кожу, локальные отеки; в крови — эозинофилия. Позднее, когда паразит локализуется в двенадцатиперстной и тонкой кишке и начинает питаться кровью, развивается анемия.

Железодефицитная анемия может возникнуть в связи с кровопотерей в замкнутые полости, прежде всего *при изолированном легочном сидерозе*, который чаще встречается в детском возрасте. Анемия развивается в результате кровоизлияния в альвеолы, где железо откладывается в виде гемосидерина и повторно не всасывается. Этиология и патогенез гемосидероза не установлены. Предполагают наследственный дефект эпителия альвеол и эластической ткани легких, возможность аллергических реакций. Сочетание изолированного легочного сидероза с гломерулонефритом называют синдромом Гудпасчера. Для развития анемии имеет значение не только оседание железа в макрофагах эпителия альвеол и частичный выброс его затем с мокротой, но и проникновение и оседание его в лимфатических узлах, при этом в костном мозге количество железа и сидеробластов уменьшается и развивается обычная железодефицитная анемия. Для клинической картины легочного сидероза характерны кашель с наличием кровохарканья (последнего может и не быть), субфебрильная температура, увеличение селезенки. Обострения протекают под маской пневмоний, с характерной

рентгенологической картиной в легких в виде диффузного сетчато-петлистого уплотнения с очаговыми тенями по ходу сетки (А. Г. Хоменко и др., 1978). Для диагностики гемосидероза легких имеют значение выраженная гипохромная анемия, наличие в мокроте макрофагов, содержащих гемосидерин, характерная рентгенограмма легких, кровохарканье. Лечение препаратами железа бывает безуспешным.

Реже железodefицитная анемия у детей может развиться в связи с *гемоглобинурией и гемосидеринурией*. При наличии внутрисосудистого гемолиза в плазме увеличивается количество свободного гемоглобина. В норме практически весь гемоглобин крови находится внутри эритроцитов и лишь частично в плазме, в виде свободного гемоглобина плазмы, составляющего 1—4 мг % (по Г. В. Дервизу и Н. К. Бялко, 1966). В норме почки выделяют не более 0,2 мг железа в сутки. При болезни Маркиафавы — Микели и аутоиммунной гемолитической анемии с мочой может теряться значительное количество железа (от 1 до 16 мг в сутки), в результате чего развивается и железodefицитная анемия. Эритроциты становятся гипохромными, резко падает уровень сывороточного железа и повышается общая железосвязывающая способность сыворотки. (Л. И. Идельсон, 1978).

Железodefицитная анемия является осложнением *синдрома нарушенного кишечного всасывания*: при целиакии, спру, квашиоркоре. Редкой патологией служит наследственная атрансферринемия. В норме насыщение трансферрина железом составляет 20—50 %. Железо, связанное с трансферрином, поступает в костный мозг и фиксируется на мембранах эритрокариоцитов. При низком содержании трансферрина железо откладывается в печени, но не поступает в костный мозг, при этом развивается тяжелая железodefицитная анемия, хотя общее количество железа в организме растет. Данные обследования свидетельствуют о низком уровне сывороточного железа, а в печени (при пункционной биопсии) находят большое количество железа. Лечение препаратами железа неэффективно, однако гемоглобин и эритроциты быстро нарастают при введении больному очищенного концентрированного трансферрина или свежей плазмы.

Описана железodefицитная анемия у детей с *наследственным нарушением реутилизации железа в костном мозге*, при котором отсутствуют сидеробласты — макрофаги, содержащие железо. Речь идет о наследственном

дефекте макрофагов, не способных после разрушения эритроцитов поглощать железо, откуда оно используется для нужд эритропоэза. Уровень трансферрина при этом бывает нормальным.

Диагностика. Минимум исследований заключается в определении гемоглобина и микроскопии крови. К лабораторным признакам железодефицитной анемии относятся гипохромия эритроцитов с уменьшением концентрации гемоглобина в единице объема крови, микроцитоз, анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов (рис. 4).

Уменьшение числа эритроцитов — не обязательный симптом, он характерен для тяжелой анемии и бывает примерно у 20 % детей. Поскольку гипохромия эритроцитов развивается не на раннем этапе дефицита железа, а является относительно поздним его симптомом, то и нормохромный характер анемии не противоречит диагнозу железодефицитной анемии и встречается примерно у 5 % больных детей. Если в лаборатории число эритроцитов и уровень гемоглобина определены с большой ошибкой (при пользовании гемометром Сали, а не цианметгемоглобиновым методом, при подсчете эритроцитов фотометрическим методом, а не в камере), тогда и цветовой показатель будет ошибочным, близким к 1,0. В таком случае очень важен просмотр мазка крови: при железодефицитной анемии наблюдается гипохромия эритроцитов — эритроциты «худые», лишенные гемоглобина, с большим просветлением в центре и узким ободком насыщения по сравнению с эритроцитами здорового человека. Кроме того, для железодефицитной анемии характерна неодинаковая величина эритроцитов со склонностью их к микроцитозу — выражен пойкилоцитоз, встречаются эритроциты разной величины и формы.

Минимальный уровень гемоглобина у детей в возрасте до 3 месяцев принято считать равным 126 г/л, от 3 месяцев до 5 лет — 110, старше 5 лет — 120 г/л. Железодефицитная анемия диагностируется, если уровень гемоглобина падает ниже указанных физиологических норм: до 90 г/л — легкая анемия; до 70 г/л — средней тяжести; менее 70 г/л — тяжелая анемия.

Согласно данным Л. И. Идельсона (1978), содержание гемоглобина при железодефицитной анемии может колебаться от 20—30 до 110 г/л. Количество эритроцитов находят либо нормальным, либо сниженным до $1,5-2 \cdot 10^{12}/л$. Мерой степени гипохромии является цветовой показатель, а также среднее содержание гемоглобина

в эритроците. Цветовой показатель рассчитывается по формуле (Е. А. Кост, 1975)

$$(A \cdot 0,3) : B,$$

где A — содержание гемоглобина, грамм-проценты; B — первые две цифры числа эритроцитов.

Например, когда у больной И. С. обнаружили снижение числа эритроцитов до $1,0 \cdot 10^{12}/л$ и уровня гемоглобина до 20 г/л (2 г %), цветовой показатель был равен 0,6. В норме цветовой показатель колеблется от 0,85 до 1,05 (Л. И. Идельсон, 1979).

При железодефицитной анемии уменьшается число эритроцитов. Во все возрастные периоды в норме эритроциты составляют около $4,2 \cdot 10^{12}/л$.

Важным показателем железодефицитного состояния являются снижение уровня сывороточного железа и повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови. По методу Генри и соавторов, в норме сывороточное железо составляет 13,5—30,0 мкмоль/л. У больной И. С. его содержалось 4,1 мкмоль/л при уровне гемоглобина ниже 70 г/л, что свидетельствует о явном дефиците железа в организме и тяжелой железодефицитной анемии. Железосвязывающая способность сыворотки крови в норме равна 45—72 мкмоль/л. Критерием латентного дефицита железа являются понижение уровня сывороточного железа менее 13 мкмоль/л и повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови более 72 мкмоль/л.

Для миелограммы характерно нарушение гемоглобинизации эритрокариоцитов, увеличение количества базофильных и полихроматофильных эритрокариоцитов за счет уменьшения оксифильных. Общее количество миелокариоцитов, как правило, нормальное, иногда отмечается умеренная гиперплазия красного ростка. У больной И. С. лейкоэритробластическое соотношение не нарушено (3,9:1) и достаточно выражены все ростки гемопоэза. В красном ростке увеличено число полихроматофильных нормоцитов и достоверно уменьшено оксифильных по сравнению с нормой — 3,04 % (у больной найдено 1,75 % оксифильных нормоцитов, т. е. в 1,5 раза меньше).

Лечение. При обычной железодефицитной анемии назначают препараты железа. Терапия препаратами железа, как правило, к концу пятой недели в 100 % случаев заканчивается восстановлением нормального эритропоэза. Известно, что без препаратов железа вылечить железодефицитную анемию невозможно, даже при упо-

треблении наиболее богатых железом продуктов питания. Из продуктов всасывается не более 2,5 мг железа в сутки, из лекарственных же препаратов — в 15—20 раз больше (Л. И. Идельсон, 1978). Легкую и средней тяжести анемию лечат амбулаторно, тяжелую — в стационаре.

Для лечения детей первого года жизни назначают *сироп алоэ с железом*, который разводят яблочным соком или соком цитрусовых. Можно применять также жидкий препарат *орферон* (Югославия), железо хорошо всасывается из глицинсульфата, входящего в состав этого препарата. Детям старше года назначают любые препараты закисного (двухвалентного) железа, которые они хорошо переносят: *феррокаль*, *ферроплекс*, *ферроцерон* и др. Для избежания побочных реакций, возникающих во время приема препаратов, содержащих железо, лечение следует начинать не с полной, а с половинной или третьей части оптимальной дозы для каждого возраста, и при хорошей переносимости препарата в течение недели достигать оптимальной дозы.

Ребенку раннего возраста следует назначать около 5—8 мг железа на 1 кг массы тела в сутки и делить его на 3 приема. В каждой таблетке феррокаля, ферроцерона и гемостимулина содержится по 40 мг, а в 1 мл сиропа алоэ с железом — 20 мг алиментарного железа. Если суточная доза алиментарного железа для ребенка с массой тела 10 кг составляет 80 мг, то ему нужно 2 таблетки феррокаля или 4 мл сиропа алоэ с железом. Железо хорошо всасывается при приеме натошак вместе с аскорбиновой кислотой. Стойкого оптимального уровня гемоглобина можно достичь через 1—2 месяца лечения, затем дозу препарата железа снижают наполовину и дают еще в течение 6 месяцев детям доношенным и до конца второго года жизни недоношенным (В. П. Бисярина, Л. М. Казакова, 1979).

Окончательный ориентир отмены препаратов железа — нормализация содержания сывороточного железа, которое определяют после временной отмены препарата на 5 дней.

Курсовую дозу препарата железа можно рассчитать по следующей формуле: железо в миллиграммах на курс лечения = масса тела \times (78 — 0,35 \times гемоглобин в грамм-процентах). Так, больной И. С. с массой 11,5 кг и гемоглобином 2 г% на курс необходимо назначить 889 мг алиментарного железа (11,5 \cdot (78 — 0,35 \cdot 2)), 22 таблетки ферроцерона (889:40) или 40 мл сиропа алоэ с железом (889:20) и т. д.

При лечении тяжелой анемии назначают препараты железа для парентерального введения: *имферон*, *ектофер*, *фербитол*, *феррум Лек*. Наиболее часто применяют феррум Лек, как для внутримышечного (в 1 ампуле 2 мл), так и для внутривенного (в 1 ампуле 5 мл) введения. Ежедневная максимальная доза препарата феррум Лек для внутримышечного введения в наружный квадрант ягодицы составляет: детям до года с массой тела до 5 кг — 0,5 мл, 5—10 кг — 1 мл; детям после года — 2 мл и старшим — 3—4 мл.

Следует помнить, что парентеральные препараты могут вызвать аллергические реакции, вплоть до шока, поэтому их назначение должно быть строго обоснованным.

При отсутствии адаптации к гипоксии, особенно при острых и тяжелых постгеморрагических анемиях, с гемоглобином ниже 60 г/л необходимо применять *эритроцитарную массу*. Лучше переливать размороженные отмытые эритроциты, с меньшими сенсibiliзирующими свойствами. Эритроцитарная масса вводится внутривенно медленно струйно из расчета 10 мл/кг массы тела ребенка первого года жизни и в разовой дозе 150—250 мл капельно детям старшего возраста (С. В. Левицкая, 1982). Из разрушенных донорских эритроцитов (а они разрушаются быстрее собственных) железо почти не реутилизируется, гемосидерин накапливается в органах, особенно в селезенке. Таким образом, повторные гемотрансфузии приводят к развитию гемосидероза, поэтому к ним нужно прибегать как можно реже.

При лечении железодефицитной анемии важно составить рациональный режим дня с учетом возраста ребенка с максимальным пребыванием его на воздухе. Желательно по возможности быстрее устранить факторы, вызвавшие развитие анемии (кровопотеря, гельминтоз, инфекция). Особое внимание следует уделять сбалансированному питанию с использованием продуктов, богатых железом, особенно геминных (язык, мясо, яйцо), так как из них железо всасывается в несколько раз активнее, чем из растительных продуктов (предшествующие термическая обработка и измельчение облегчают усвоение). В пищевой рацион ребенка (по возрасту) добавляют яблочные сок и пюре, мясные и рыбные фарши, желток, печень, овощи, гречневую кашу. Из растительных продуктов наиболее богаты железом абрикосы, мандарины, яблоки, сладкий перец, сухофрукты, гречневая, овсяная, пшенная крупы, горох, орехи, халва. Молочные про-

дукты должны быть сведены к минимуму, так как всасывание железа из них затруднено его комплексированием с кальцием и фосфором. В адаптированных смесях для детского питания это учтено и проведена коррекция железа. Необходимо значительно ограничить и мучные продукты, так как содержащийся в них фитин затрудняет всасывание железа.

Прогноз. При железодефицитной анемии у детей прогноз благоприятный. Заболевание может прогрессировать лишь при отсутствии лечения. Недостаточное лечение манифестную фазу дефицита железа переводит в латентную. Заболевание может рецидивировать.

Профилактика. Предупреждение железодефицитной анемии у детей начинается антенатально. Беременным препараты железа назначают во второй половине беременности, ферроплекс в малых дозах, по 1—2 таблетки в день. Такие же дозы препарата показаны и в период лактации. По рекомендации ВОЗ, при повторной беременности, а также при анемии и обильных кровотечениях в анамнезе профилактический прием железа (1—2 таблетки в день) целесообразен во время всего периода беременности.

Группу риска по железодефицитной анемии составляют дети с аллергическими поражениями кожи и слизистых оболочек (экссудативный диатез), с респираторными и кишечными заболеваниями, глистными инвазиями, дети, родившиеся с большой массой тела, врожденной гипотрофией, от многоплодной беременности, недоношенные, а также от матерей, страдавших анемией. У детей данной группы особо легко возникает латентный дефицит железа и железодефицитная анемия. Эти дети, а также дети, перенесшие анемию, должны 2 года находиться на диспансерном учете и получать препараты железа в течение 1С дней каждого месяца. Рекомендуется контрольный анализ крови раз в квартал.

При малейших признаках дефицита железа, а тем более анемии необходимо назначать противоанемическое лечение.

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ (ВИТАМИН-В₁₂- ФОЛИЕВО-ДЕФИЦИТНАЯ) АНЕМИИ

М. С., 10 лет, поступила в детский республиканский гематологический центр 03.01.84 г. с жалобами на бледность, плохой аппетит, периодические боли в животе, однократную рвоту. Ребенок от второй

нормально протекавшей беременности, срочных родов, развивался нормально. С 3-месячного возраста на искусственном вскармливании. Матери 39 лет, отцу 44 года, оба здоровы. Наследственность не отягощена. Со слов матери, девочка больна с 3-месячного возраста, когда были отмечены плохой аппетит и расстройство стула. В 2 года ей поставлен диагноз целиакии. А в апреле 1982 г. ребенка с диагнозом анемии неясного генеза впервые направили в гематологическое отделение, где была выявлена V_{12} -дефицитная анемия, развившаяся на фоне целиакии (малой абсорбции). Поступление в стационар 03.01.84 г. обусловлено погрешностью в диете. Были однократная рвота, отрыжка и периодические боли в животе. Со слов матери девочка стала более бледной, чем обычно.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Выражены бледность, легкая иктеричность склер. Язык обложен белым налетом, зев чистый. В легких жесткое дыхание. Тоны сердца ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке. Живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастральной области. Печень, селезенка не пальпируются. Стул неоформленный, 2 раза в сутки, мочеиспускание не нарушено. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Большая обследована.

Данные миелограммы, %: бласты — 0,5; миелобласты — 3,75; нейтрофильные промиелоциты — 4; нейтрофильные миелоциты — 10,5; нейтрофильные метамиелоциты — 7,75; нейтрофилы палочкоядерные — 4,75, сегментоядерные — 16,25; миелоциты эозинофильные — 0,75; сегментоядерные эозинофилы — 0,25; сегментоядерные базофилы — 0,25; лимфоциты — 13,0; моноциты — 1,75; плазматические клетки — 0,5; ретикулярные клетки — 4,75; проэритробласты — 1,5; пронормоциты — 1,0; нормоциты базофильные — 1,5, полихроматофильные — 4,25, оксифильные — 3,25; промегалобласты — 1,5; мегалобласты базофильные — 4,25, полихроматофильные — 9,25, оксифильные — 3,75; ФДБР — 0,25; ФДКР — 0,75; миелокарициты — $70,0 \times 10^9/\text{л}$; мегакарициты — $0,03 \times 10^9/\text{л}$; лейкоэритробластическое соотношение 2,1 : 1; КМИН — 1,06; ИСЭ — 0,68. Много мегалоцитов, значительное количество микро- и макроцитов. Встречаются эритроциты с тельцами Жолли и базофильной зернистостью, гигантские формы клеток нейтрофильного ряда, много разрушенных клеток.

Анализ крови от 24.12.83 г.: эритроциты — $1,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 49 г/л; цветовой показатель — 0,85; ретикулоциты — 16 %; тромбоциты — $40,0 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $2,9 \cdot 10^9/\text{л}$; метамиелоциты — 2 %; палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 22 %; лимфоциты — 66 %; СОЭ — 13 мм/ч;

от 20.01.84 г.: эритроциты — $3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 104 г/л; цветовой показатель — 0,97; ретикулоциты — 63 %; тромбоциты — $86,0 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $6,5 \cdot 10^9/\text{л}$; метамиелоциты — 3 %, палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 55 %; лимфоциты — 37 %, моноциты — 4 %; СОЭ — 4 мм/ч. Во всех анализах отмечались анизо- и пойкилоцитоз, макроцитоз, мегалоцитоз, нормохромия, встречались эритроциты с базофильной зернистостью.

Осмотическая резистентность эритроцитов от 04.01.84 г., % гемолиза:

раствор NaCl, %	в свежей крови		после инкубации через 24 ч	
	эритроциты больного	норма	эритроциты больного	норма
0,85	0	0	0	0
0,75	0	0	0	0—2

раствор NaCl, %	в свежей крови		после инкубации через 24 ч	
	эритроциты больного	норма	эритроциты больного	норма
0,65	0	0	4	0—19
0,60	0	0	7	0—40
0,55	0	0	12	15—70
0,50	6	0—6	18	36—88
0,45	40	5—45	21	55—95
0,40	73	50—100	28	65—100
0,35	93	90—100	43	72—100
0,30	97	97—100	54	80—100
0,20	97	98—100	96	91—100
0,10	100	100	100	100

Кривую Прайс-Джонса получить не удалось из-за резко выраженного аннзо- и пойкилоцитоза.

Анализ крови на Г-6-ФД от 05.01.84 г: без дефицита фермента. Сывороточное железо от 26.10.82 г. — 17,9 мкмоль/л, от 5.01.84 г. — 24,0 мкмоль/л; билирубин крови соответственно, мкмоль/л: общий — 35,9 и 36,0, конъюгированный — 3,42 и 4,0. Общий белок — 73 г/л; альбумины — 66 %; глобулины, %: α_1 — 4, α_2 — 6,8, β — 7,5, γ — 15; тимоловая проба — 15 ед; холестерин — 1,56 ммоль/л; АсАТ — 0,5 ммоль/(ч·л); АлАТ — 0,42 ммоль/(ч·л); ДФА — 130 ед; СРБ — отрицательный.

Анализ мочи — вариант нормы.

Копрограмма от 26.10.82 г.: неоформленный, коричневый, реакция на кровь отрицательная, мышечные волокна с исчерченностью единичные, без исчерченности — большое количество, жир нейтральный и растительная клетчатка непереваренная — немного, крахмал внутриклеточный и внеклеточный — большое количество. Яйца глистов и патогенные простейшие не найдены.

Копрограмма от 03.01.84 г.: мышечные волокна без исчерченности, жирные кислоты и растительная клетчатка в большом количестве, крахмал внутриклеточный и внеклеточный в значительном количестве.

На основании клинических и лабораторных данных поставлен диагноз: мегалобластная анемия, целиакия.

Следует отметить, что мегалобластная анемия у демонстрируемой больной М. С. — вторичный процесс. Она развилась на фоне общего снижения кишечного всасывания — целиакии. Обнаруженные изменения (мышечные волокна, нейтральный жир, крахмал в каловых массах) характерны для внутрисполостного нарушения пищеварения, хотя могут наблюдаться и при энтерите, и при целиакии. Мегалобластная анемия — достоверный признак дефицита витамина В₁₂, развившегося на фоне нарушенной общей всасывательной способности кишечника. Лечение безглютеновой диетой и витамином В₁₂ оказалось эффективным. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гематолога.

Мегалобластные анемии — это группа заболеваний, связанных в конечном итоге с нарушением синтеза ДНК и РНК при дефиците витамина В₁₂, фолиевой кислоты, некоторых редких наследственных ферментопатиях. Эти анемии имеют общий признак в виде мегалобластов в кост-

ном мозге, больших клеток с принадлежностью к красному ряду с нежной структурой ядра не только на ранних, но и на поздних стадиях созревания.

Ядро мегалобласта напоминает песок, испещренный каплями небольшого дождя, тогда как ядро нормоцита напоминает растрескавшуюся землю (Л. И. Идельсон, 1979). В мегалобластах наблюдается асинхронизм между созреванием ядра и цитоплазмы: ранняя гемоглобинизация цитоплазмы при отставании развития ядра. Причины, ведущие к развитию мегалобластных анемий у детей, сведены в табл. 4.

Табл. 4. Причины, ведущие к развитию мегалобластной анемии у детей (по I. Chanarin, 1983)

Причины	Время проявления заболевания, мес.		
	2—6	7—24	после 25
Дефицит транскобаламина	+		±
Врожденное отсутствие внутреннего фактора		+	±
Врожденное нарушение всасывания витамина В ₁₂		+	±
Врожденное нарушение всасывания фолатов	+		
Оротовая ацидурия	+		
Анемия от употребления козьего молока	+		
Дефицит витамина В ₁₂ у матери		+	
Дефицит фолатов у недоношенных	+		
Применение противосудорожных средств			+
Пернициозная анемия с полиэндокринопатией			+
Дефицит фолатов при хроническом гемолизе			+
Тиамин-респонсивная анемия			+
Метилмалонилацидурия с гомоцистинурией	+		

В₁₂-дефицитная анемия. Л. И. Идельсон (1979) указывает на ряд форм В₁₂-дефицитной анемии у детей, при которых вероятна роль иммунных механизмов. Кроме того, возможно развитие В₁₂-дефицитной анемии при синдроме Иммерслунд — Грэсбека, при нарушении кишечного всасывания витамина В₁₂ с поражением эпителия почечных канальцев, с постоянной анемией, протеинурией и (не всегда) с поражением эпителия кожи. Синдром наследуется аутосомно-рецессивно. Может быть конкурентный расход витамина В₁₂ при инвазии широким лентецом в результате поглощения паразитом большого количества витамина. При так называемом синдроме слепой петли, когда после операции на тонком кишечнике и наложения

анастомозов остаются участки, через которые пища не проходит, и в этих местах большое количество кишечной микробной флоры поглощает витамин В₁₂. Аналогичное происходит при множественном дивертикулезе тонкого кишечника. Нарушение всасывания витамина В₁₂ в кишечнике может наступить и в результате общего снижения всасывания в кишечнике, при тропическом спру, целиакии, регионарном илците, у детей, перенесших резекцию тощей кишки, или с наследственным изолированным нарушением всасывания витамина В₁₂.

У больной М. С., как следует из анамнеза, развитие анемии произошло в результате общего снижения кишечного всасывания при целиакии. О том, что причиной мегалобластной анемии у больной является прежде всего дефицит витамина В₁₂, а не фолиевой кислоты, свидетельствует более позднее развитие заболевания, а не с первых месяцев, как это установлено при врожденном нарушении всасывания фолатов (см. табл. 4), а также определенный положительный эффект от лечения витамином В₁₂.

В развитии В₁₂-дефицитной анемии имеет значение нарушение образования тимидина, синтеза ДНК и РНК, что задерживает деление клеток. Эритробласты растут, созревают, но не делятся, превращаясь в мегалобласты. Предполагают, что внутрикостномозговой гемолиз (неэффективный эритропоэз) возникает при участии антител в разрушении эритрокариоцитов и, возможно, эритроцитов периферической крови (Л. И. Идельсон, 1979). Пропионовая и метилмалоновая жирные кислоты, накапливающиеся в организме при дефиците витамина В₁₂, токсичны для нервных клеток, отсюда — нервные изменения, проявления фуникулярного миелоза и др.

Дефицит витамина В₁₂ в организме характеризуется триадой признаков: поражением кроветворения, пищеварительной и нервной систем. Наиболее выражены анемические признаки: бледность, легкая желтушность склер, слабость, недомогание, быстрая утомляемость, сердцебиение, одышка даже при небольшой физической нагрузке. В периферической крови отмечают анемию, чаще гиперхромная, реже нормохромная, снижение числа эритроцитов, которые имеют слегка овальную форму, во многих из них обнаруживаются остатки ядра (тельца Жолли, кольца Кебота). Во время кризов наблюдаются базофильная пунктация эритроцитов, пойкилоцитоз и макроцитоз, могут обнаруживаться ядерные формы — мегалобласты. Возможны умеренная лейко- и тром-

боцитопения, появление гигантских форм нейтрофилов с гиперсегментацией ядер.

У больной М. С. во время криза, в январе 1984 г. в анализах крови лейкоциты составляли $2,3 \cdot 10^9/\text{л}$, $2,9 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты удерживались в пределах нормы, однако в миелограмме число мегакариоцитов было значительно снижено, функционирующие не обнаружены, мало свободно лежащих тромбоцитов, много разрушенных клеток.

В костном мозге обнаруживаются раздражение красного ростка и мегалобласты. (У больной М. С. в костном мозге лейкоэритробластическое соотношение составило 2,1:1 вместо — 3—4:1, причем мегалобластных элементов содержалось 18 %, в основном полихроматофильных и оксифильных.) Отмечается характерная ранняя гемоглобинизация цитоплазмы мегалобластов. Однако у некоторых больных почти отсутствуют оксифильные мегалобласты. Задержано созревание клеток других рядов. Клетки увеличены, обнаруживаются гигантские метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы. В тяжелых случаях уменьшается число мегакариоцитов, нарушается процесс образования тромбоцитов.

В основе перечисленных цитоморфологических изменений лежит недостаток витамина B_{12} . Эти изменения обратимы, под влиянием специфической терапии витамином B_{12} они быстро исчезают. Так, у больной М. С. после лечения витамином B_{12} эритроцитов стало $3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$ вместо $1,59 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина — 104 г/л вместо 49 г/л, ретикулоцитов — 60 % вместо 16 %.

Для B_{12} -дефицитной анемии характерна умеренная гипербилирубинемия за счет неконъюгированного билирубина. У больной М. С. общий билирубин составлял 35,9 мкмоль/л, конъюгированный — 3,42 мкмоль/л. Как видим, небольшое повышение билирубина в крови М. С. было в основном за счет неконъюгированного. Прежде всего это можно связать с внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов, содержащих гемоглобин, и незначительным укорочением продолжительности жизни периферических эритроцитов (Л. И. Идельсон, 1979).

Содержание сывороточного железа в сыворотке крови при B_{12} -дефицитной анемии, как правило, нормальное (13,5—30,0 мкмоль/л) или до лечения несколько повышено. Однако с началом лечения и быстрой утилизацией железа костным мозгом уровень его нормализуется. У больной М. С. во время криза уровень сывороточного

железа составлял 24,0 мкмоль/л, а в процессе лечения он снизился почти наполовину — до 17,0 мкмоль/л, число же эритроцитов и уровень гемоглобина возросли, что говорит об активной утилизации железа костным мозгом.

Во время кризов у немногих больных при усилении гемолиза отмечается повышение температуры. Длительная гипоксия служит первопричиной развития функциональной недостаточности миокарда (происходит нарушение питания сердечной мышцы, ее жировая дегенерация).

Характерны глоссит, появление афт на языке (В. И. Калиничева, 1978). Л. И. Идельсон (1979) у 1/4 больных отмечает субъективные или объективные признаки глоссита (боли в языке, атрофия сосочков).

Желудочная секреция у большинства больных резко снижена. Больной М. С. проведено копрологическое исследование, которое показало нарушение общей всасывательной способности кишечника, характерное для целиакии: наличие в испражнениях большого количества мышечных волокон, нейтрального жира, растительной клетчатки, крахмала.

Со стороны нервной системы у детей изменения минимальны, в частности у них не наблюдается фуникулярного миелоза. Иногда дети старшего возраста жалуются на парестезии (чувство ползания мурашек).

Мегалобластная анемия распознается при исследовании морфологической картины крови и пунктата костного мозга. Дефицит витамина B_{12} подтверждается при наличии низкого уровня витамина B_{12} в сыворотке. Исключение составляет дефицит транскобаламина, при котором глубокий тканевый дефицит витамина B_{12} , в том числе в костном мозге, сосуществует с нормальным уровнем витамина B_{12} в сыворотке. Установить дефицит витамина B_{12} можно методом определения в моче метилмалоновой кислоты, которая накапливается в крови и в значительно больших количествах по сравнению с нормой выделяется с мочой при низком уровне витамина B_{12} в сыворотке крови (Л. И. Идельсон, 1979).

Лечение анемии, связанной с дефицитом витамина B_{12} , заключается главным образом в назначении витамина B_{12} . Для парентерального введения применяют цианокобаламин или оксикобаламин. Детям первого года жизни назначают 5 мкг цианокобаламина на 1 кг массы тела 1 раз в сутки внутримышечно, старшим детям — 100—200 мкг 1 раз в сутки. Курс лечения 4—6 недель. Введение фолиевой кислоты при дефиците витамина B_{12}

не показано, не требуются и препараты железа. На 5—8-й день от начала лечения наблюдается максимальный подъем ретикулоцитов. Закрепляют терапию в течение двух месяцев цианокобаламином в разовой суточной дозе 1 раз в неделю, а затем в течение полугода — 2 раза в месяц. После этого ежегодно проводят профилактические курсы в суточной дозе через день в течение трех недель. При нарушении кишечного всасывания рекомендуется проводить такое же лечение.

Во всех случаях правильно диагностированной анемии лечение витамином B_{12} приводит к быстрой и стойкой ремиссии. Кроме того, больная М. С. должна соблюдать правильный режим питания, рекомендованный при целиакии, во избежание кризов анемии. Больные должны находиться под наблюдением гематолога.

Витамин B_{12} содержится в мясе, яйцах, сыре, молоке, значительное его количество депонируется в печени. Больной М. С. эти продукты не противопоказаны и она их употребляет, однако, учитывая малую абсорбцию пищи в ее кишечнике, без парентерального введения витамина B_{12} больная всегда будет страдать его дефицитом.

Мегалобластная фолиево-дефицитная анемия. Развивается при изолированном дефиците фолиевой кислоты. У детей ее дефицит наблюдается редко, а если и встречается, то в основном у новорожденных, особенно у недоношенных, а также у детей при вскармливании козьим молоком, бедным фолиевой кислотой, у беременных.

Дефицит фолиевой кислоты, равно как и витамина B_{12} , приводит к мегалобластной анемии, внутрикостномозговому разрушению эритрокариоцитов.

В отличие от B_{12} -дефицитной анемии недостаток фолиевой кислоты у детей проявляется менее выраженными признаками анемии, может наблюдаться иктеричность склер. В периферической крови отмечают макроцитоз и гиперхромия эритроцитов, анизоцитоз, пониженное количество ретикулоцитов, тромбоцитопения и лейкопения. Наблюдаются снижение желудочной секреции, изменения в нервной системе. Для дифференциальной диагностики между дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты применяют ализарин красный при окраске мазков костного мозга — окрашиваются мегалобласты, образовавшиеся вследствие дефицита витамина B_{12} , а не фолиевой кислоты (Л. И. Идельсон, 1979).

Лечение данной анемии проводят назначением

5 мг фолиевой кислоты в сутки в течение двух-трех недель. Детям первого года жизни — 0,25—0,5 мг в сутки.

Профилактикой дефицита фолиевой кислоты является сбалансированное питание ребенка. Фолиевая кислота содержится в свежих овощах (томатах, шпинате), много ее в дрожжах, а также в мясе, печени.

АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

И. К., 11 лет, поступил в детский гематологический центр 03.04.80 г. с жалобами на головную боль, слабость, бледность, кровоподтеки на теле, повышение температуры до 39 °С. Считается больным с декабря 1979 г., когда после перенесенного ОРЗ появились головные боли, бледность. В феврале 1980 г. обследован в гематологическом отделении, в результате был поставлен диагноз «апластическая анемия». После лечения преднизолоном состояние улучшилось и до апреля 1980 г. больной находился дома.

Мальчик от второй беременности, срочных родов. Родился с массой тела 4600 г, ростом 52 см, развитие на первом году жизни и в дальнейшем — соответственно возрасту. Перенес гепатит А, были простудные заболевания. Родителям по 40 лет, оба здоровы.

При поступлении больной правильной телосложения, нормально-го питания, на коже конечностей и ягодиц крупные кровоизлияния. Лимфоузлы мелкие, эластичные, не увеличены. В легких везикулярное дыхание. Над областью сердца выслушивается систолический шум, тахикардия. Печень на 1,5 см выступает ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Температура тела 39 °С. Стул и мочеиспускание не нарушены, менингеальных симптомов не выявлено.

Анализ крови от 04.04.80 г.: эритроциты — $1,65 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 52 г/л; цветовой показатель — 0,97; тромбоциты — $1,6 \cdot 10^9/л$; ретикулоциты — нет; лейкоциты — $2,2 \cdot 10^9/л$; сегментоядерные — 4 %; лимфоциты — 92 %; моноциты — 3 %; плазматические клетки — 1 %; СОЭ — 82 мм/ч;

от 21.04.80 г.: эритроциты — $1,83 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 56 г/л; цветовой показатель — 0,92; тромбоциты — $7,3 \cdot 10^9/л$; ретикулоциты — 1,0 %; лейкоциты — $1,9 \cdot 10^9/л$; палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 2 %; лимфоциты — 93 %; моноциты — 2 %; плазматические клетки — 2 %; СОЭ — 84 мм/ч.

Миелограмма от 04.04.80 г., %: нейтрофильные миелоциты — 0,4; нейтрофильные метамиелоциты — 0,6; нейтрофилы палочкоядерные — 0,2, сегментоядерные — 2,8; лимфоциты — 86,2; моноциты — 0,4; плазматические клетки — 3,6; ретикулярные клетки — 0,4; нормоциты базофильные — 0,4, полихроматофильные — 4,4; мегалобласты — 0,6; миелокарициты — $9,0 \cdot 10^9/л$; мегакарициты и тромбоциты не обнаружены; лейкоэритробластическое соотношение 16,7:1; в мазках небольшое количество липофагов.

Биохимические данные: билирубин — 18,5 мкмоль/л, неконъюгированный — 10,0 мкмоль/л; холестерин — 4,5 ммоль/л; сывороточное железо — 42 мкмоль/л.

В течение первых двух недель больной получал преднизолон 60 мг в сутки, десферал — 500 мг внутримышечно ежедневно, дважды внутривенно введен антилимфоцитарный глобулин, назначались антибиотики, витамины А, В₆, С, неробол.

Как видно из анализов крови, эффекта от проводимой терапии не получено, поэтому после консультации хирурга был решен вопрос о спленэктомии, которая проведена в мае 1980 г. Операция имела кратковременный эффект.

Под *апластической анемией* понимают состояние, при котором выражены панцитопения и снижение кроветворения в костном мозге, без признаков гемобластоза (Л. И. Идельсон, 1985).

Этиология. Апластическая анемия, как правило, идиопатическая, неустановленной этиологии. В некоторых случаях аплазия появляется после приема лекарств и химических веществ, обладающих миелотоксическим действием. Так, апластическая анемия возникает в 10—13 раз чаще у лиц, принимавших левомецетин (хлорамфеникол), по сравнению с теми, кто не принимал его (М. Л. Уиллоуби, 1981; Wallerstein et al., цит. по: Л. И. Идельсон, 1985). К миелотоксичным относятся также противоопухолевые препараты — антимиетаболиты, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пуринов и пиримидинов; антимиотические средства — алкалоиды барвинка; антибиотики — рубомицина гидрохлорид, бензол и его производные; миелотоксическим эффектом обладает в определенных дозах ионизирующая радиация. Нередко заболевание развивается после вирусных инфекций.

Патогенез. Согласно современным представлениям, появление апластической анемии связано с поражением гемопоэтических стволовых клеток, первичным их дефектом, уменьшением числа или повреждением микроокружения. Существует мнение, что в некоторых случаях апластическая анемия может развиваться в результате супрессии гемопоэза, опосредованной через лимфоциты, наличием циркулирующих антител против клеток-предшественников разных линий кроветворения, супрессорным эффектом Т-популяции лимфоцитов, интерлейкинов, действующих как ингибиторы лимфогемопоэза. Большое значение придается лимфоидной инфильтрации в костном мозге, поскольку Т-клетки больных апластической анемией ингибируют колониеобразование аллогенного костного мозга, а иммуносупрессивная терапия способствует восстановлению гемопоэза. Однако четкая супрессорная роль этой инфильтрации пока не доказана. Остается нерешенным вопрос о супрессорной роли разных популяций лимфоцитов. Последние данные некоторых авторов свидетельствуют о том, что в ряде случаев как тотальные,

так и парциальные красноклеточные аплазии костного мозга ассоциированы с гипогаммаглобулинемией, т. е. в этих случаях лимфоциты неспособны дифференцироваться в Ig-продуцирующие клетки. Полагают также, что супрессивное влияние Т-клеток на собственные гемопоэтические клетки может быть обусловлено генетическим дефектом лимфоидных стволовых клеток (Т. Hanada et al., 1982).

Микроокружение, индуцирующее кроветворение, в морфологическом плане — это прежде всего остеогенные клетки, стромальная клеточная линия, самоподдерживающаяся в трансплантатах. Между остеогенными и кроветворными клетками существуют локальные регулирующие взаимодействия, при которых стромальные клетки играют роль «руководителей», управляющих пролиферацией стволовых кроветворных клеток.

Большой интерес представляет работа, выполненная в Белорусском институте переливания крови (И. С. Асаенко, 1968). Оказалось, что клетки костного мозга значительно дольше сохраняют жизнеспособность в питательной среде вместе с резецированной у трупа костью (т. е. с их микроокружением), чем клетки, изолированно живущие в питательной среде. Поражение стромы кроветворных органов, нарушение «близкодействующей» регуляции стволовых клеток известно у животных и предполагается, что аналогичные поражения могут быть у человека, например апластические анемии, при которых нет эффекта от подсадов костного мозга (И. Л. Чертков, А. Я. Фриденштейн, 1977).

Как составной компонент индуцирующего кроветворение микроокружения исследовалась инкорпорированная в скелет естественная радиоактивность у больных апластической анемией (М. П. Павлова, 1981). Оказалось, что β -радиоактивность костей 14 больных, умерших от апластической анемии, резко понижена, т. е. понижен радиоактивный фон в окружении костного мозга. Так, в костях черепа у больных 8—19 и 26—67 лет радиоактивность составляла соответственно $1,5 \cdot 10^{-7}$ и $1,08 \cdot 10^{-7}$ Гр/г при норме $6,46 \cdot 10^{-7}$ и $14,1 \cdot 10^{-7}$ Гр/г (у лиц, погибших от травмы). Примерно такой же низкий уровень β -радиоактивности в диафизах бедер, ребрах. Что же касается костного мозга, то в диафизах взрослых больных, а также детей он был жировой, с радиоактивностью, находящейся за пределами чувствительности счетчика, «нулевой» в отличие от красного (деятельного) костного мозга лиц,

погибших от травмы, поглощенная доза радиоактивности в котором составила $2,0 \cdot 10^{-7}$ Гр/г. По данным наших исследований, баланс радиоактивности у этих больных при поступлении и в терминальной стадии заболевания отрицательный, с процентом выведения около 25 в отличие от здоровых детей, где он «уравновешенный». Все это говорит о нарушенном обмене радиоактивных элементов в организме больных апластической анемией. В микроокружении костномозговых клеток утрачен внутренний радиоактивный фон, к которому имелась филогенетически установленная адаптация.

В 1966 г. французский исследователь Планель с сотрудниками впервые получил замедленный темп деления парамеций, яиц дрозофилы в различных условиях снижения естественного радиоактивного фона (шахты, свинцовые контейнеры). Важными были данные Планеля о том, что темп деления клеток восстанавливается при внесении в низкофоновые камеры радиоактивных изотопов, воссоздающих уровень естественной радиации. Эти опыты повторены и подтверждены отечественными учеными (А. М. Кузин и др., 1977).

По нашим данным, в норме функционирующий красный костный мозг содержит $2,0 \pm 0,3 \cdot 10^{-7}$ Гр/г инкорпорированной радиоактивности. Кроме того, костная ткань диафиза бедра, в которой находится костный мозг, излучает радиоактивность в дозе $4,0 \pm 0,6 \cdot 10^{-7}$ Гр/г, т. е. 1 г ткани митотически активного костного мозга поглощает в сутки примерно около $6,0 \pm 0,6 \cdot 10^{-7}$ Гр/г радиоактивной энергии. В то же время в желтом костном мозге (недеятельном) радиоактивность не регистрируется и в костной ткани диафизов взрослых она составляет $2,0 \pm 0,17 \cdot 10^{-7}$ Гр/г. Следовательно, радиоактивный фон в окружении митотически неактивного костного мозга значительно ниже по сравнению с таковым в период активных митозов. Следует думать, что такая ситуация не случайна, поскольку радиоактивность, и, вероятно, прежде всего калия-40, используется костным мозгом в период его митотической деятельности, так как миелокарициты здоровых детей в различном возрасте содержат значительное количество калия (О. В. Алейникова, 1984).

При снижении естественной инкорпорированной радиоактивности в скелете больных апластической анемией можно ожидать задержки митозов в стволовых кроветворных клетках, появления их количественного дефицита и качественной неполноценности: мегалобластности,

атипичных митозов, многоядерности, что, как известно, имеет место у этих больных.

Таким образом, существует группа апластических анемий, при которых в организме больных нарушен обмен естественных радиоактивных элементов, с резким уменьшением их в индуцирующем кроветворение микроокружении. От последнего зависит снижение митотической деятельности костного мозга.

Классификация апластических анемий (по В. И. Калиничевой, 1983 и Л. И. Идельсону, 1979). *Наследственные апластические анемии:* 1. С общим поражением гемопоэза: а) анемия Фанкони; б) анемия Эстрена—Дамешка.

2. С избирательным поражением эритропоэза (анемия Блекфена — Даймонда).

Приобретенные апластические анемии: 1. С общим поражением гемопоэза: а) острая апластическая анемия; б) подострая гипопластическая анемия; в) хроническая гипопластическая анемия.

2. С парциальным поражением эритропоэза: а) парциальная (чисто красноклеточная) аплазия, с антителами против эритрокариоцитов в костном мозге, по Л. И. Идельсону.

Клиническая картина. Наследственные и приобретенные апластические анемии имеют много общего. По данным Л. И. Идельсона (1979), болезнь начинается исподволь, больной адаптируется к анемии и обращается к врачу с выраженной панцитопенией поздно. Характерны бледность, общая слабость, сердцебиение, быстрая утомляемость; геморрагии в виде петехиальных высыпаний на коже, носовых кровотечений. Нередки лихорадка, пневмонии, отиты, пиелиты. В периферической крови отмечаются анемия, лейкопения, тромбоцитопения, СОЭ до 40—80 мм/ч: Анемия чаще всего нормохромная, макроцитарная.

В миелограмме уменьшено количество миелокариоцитов, главным образом за счет предшественников миелопоэза. Характерно увеличение количества лимфоцитов, а также плазматических и тучных клеток; мегакариоциты могут полностью отсутствовать. Гистологическое исследование костного мозга показывает опустошение, полное исчезновение миелокариоцитов и замещение их жировой тканью (М. Г. Абрамов, 1979).

Железо сыворотки крови у большинства больных повышено, при этом наблюдается снижение количества

включенного в эритроциты железа. Изучение эритрокинетики у больных апластической анемией показало сокращение продолжительности жизни эритроцитов. Отдельные формы апластических анемий в детском возрасте имеют свои особенности, в частности анемия Фанкони.

Анемия Фанкони — наследственная апластическая анемия с общим поражением гемопоэза и врожденными аномалиями развития. У детей составляет около $\frac{1}{4}$ всех вариантов апластических анемий, чаще встречается у мальчиков. При семейных заболеваниях (у 2—3 братьев) проявляется примерно в одном и том же возрасте — в 4—7 лет.

При анемии Фанкони характерны низкие показатели массы тела и роста при рождении, в дальнейшем дети отстают в росте. Предполагают недостаточность продукции соматотропного гормона гипофиза, не исключена возможность влияния и других желез внутренней секреции (В. И. Калиничева, 1978). У большинства больных отмечается отставание «костного возраста» на 2—5 лет. У всех больных анемией Фанкони имеются врожденные аномалии развития, множественные хромосомные нарушения, проявляющиеся темной пигментацией кожи, гипоплазией почек и внешними видимыми дефектами — отсутствием или гипоплазией большого пальца руки, полидактилией или синдактилией, гипоплазией лучевой кости, микроцефалией, иногда умственным и половым недоразвитием, микрофтальмией, деформацией ушных раковин, косоглазием и другими аномалиями. Родители жалуются на бледность ребенка с рождения, постоянно сниженный аппетит, а позднее дети отмечают головную боль, общую слабость, быструю утомляемость.

Прогрессирующая аплазия костного мозга (см. рис. 1) становится ведущей в клинической картине, нарастает панцитопения, падает уровень гемоглобина в периферической крови. Продолжительность жизни больных анемией Фанкони, по данным В. И. Калиничевой (1978), от 1 года до 18 лет, в среднем 6,5 лет.

Тип наследования анемии Фанкони дискутируется. По данным одних авторов (их большинство), эта панмиелопатия наследуется рецессивно: обычно больны братья и сестры, но не родители. Другие авторы доказывают доминантный тип наследования, на основании похожих уродств скелета у матери и ребенка, а также по линии отца (полидактилия).

В развитии анемии Фанкони особое значение придается

выявлению высокого уровня фетального гемоглобина (HbF) — до 43 % (в норме 0,5—2 %). У больных продуцируются дефектные, с ограниченными сроками жизни эритроциты. Атрофия всей лимфатической системы при данной анемии подтверждает дефект стволовых клеток.

Анимию Фанкони необходимо отличать от наследственной семейной апластической анемии с общим поражением гемопоэза без врожденных аномалий развития, анемии Эстрена — Дамешека.

Анемия Эстрена — Дамешека встречается редко, наследуется как аутосомно-рецессивный признак. В 1947 г. Эстрен и Дамешек описали семейную панцитопению без аномалий развития в семьях у нескольких детей в одной семье: из 6 — у 3, из 16 — у 5. Умирают больные при присоединении инфекции на фоне аплазии кроветворения.

Чаще встречается *анемия Блекфена — Даймонда* — наследственная, парциальная красноклеточная аплазия с избирательным поражением эритропоэза. Передается заболевание по аутосомно-рецессивному типу. Блекфен и Даймонд выделили эту болезнь в 1938 г. Проявляется она обычно в первые несколько недель жизни, реже на втором-третьем месяце и очень редко на первом году жизни. На генетическое происхождение заболевания указывает наличие больных sibсов в одной и той же семье (рецессивная форма наследования). Не исключают и доминантный тип передачи от матери или отца. К сопутствующим аномалиям у больных относятся карликовость, аномалии скелета, мочевых путей, врожденные пороки сердца. Врожденные аномалии развития у таких больных встречаются реже, чем при анемии Фанкони. «Костный возраст» у детей с анемией Блекфена — Даймонда отстает на 4—5 лет. В. И. Калинин отмечает характерный морфотип этих детей: волосы напоминают паклю, курносый нос, утолщенная верхняя губа, умное выражение глаз.

В клинической картине анемии Блекфена — Даймонда выражены бледность почти с рождения, в дальнейшем кожа приобретает восковидный, а к 5—6 годам в связи с развитием гемосидероза — серый оттенок. В отличие от анемии Фанкони отсутствует геморрагический синдром, периферические лимфоузлы не увеличены, температура тела нормальная. В период развернутой картины заболевания у всех детей отмечают расширение границ сердца, приглушение сердечных тонов, выслушивание на верхушке или у основания систолического шума, особенно при

развитии гемосидероза. Электрокардиографические исследования в динамике свидетельствуют о прогрессировании изменений в миокарде предсердий или желудочков: значительное уплощение зубца T во всех отведениях, иногда отрицательный зубец T в V_{1-2} , уплощение зубца R . Часто отмечается синусовая тахикардия, реже — синусовая брадикардия.

По мере прогрессирования заболевания у всех больных красноклеточной аплазией с развитием гемосидероза органов появляется гепатоспленомегалия.

Данные анализов периферической крови указывают на арегенераторный характер анемии, с ретикулоцитопенией $0-2\%$, количеством эритроцитов ниже $1,0 \cdot 10^{12}/л$, уровнем гемоглобина до $20 г/л$, СОЭ может быть более $80 мм/ч$. Эритроциты нормохромные, общее количество лейкоцитов и тромбоцитов нормальное.

В миелограмме в начале болезни количество миелокариоцитов и мегакариоцитов может быть нормальным что же касается эритроидного ростка, то число нормоцитов уже значительно уменьшено, лейкоэритробластическое соотношение от $6:1$ до $20:1$ и более. Наблюдается дефектное созревание нормоцитов с признаками многодольчатости и деформации ядер, нарушенной гемоглобинизацией. Одновременно с уменьшением числа нормоцитов повышается количество лимфоидных клеток.

Анемия Блекфена—Даймонда протекает хронически. Постоянная гипоксия, нарушение утилизации железа, необходимость по жизненным показаниям инфузий эритроцитарной массы неуклонно ведут к гемосидерозу, который в дальнейшем является «убийцей» больного ребенка (М. Л. Уиллоуби, 1981). В течение 10 лет нами, а также В. И. Калиничевой наблюдался больной М. А. с первого года жизни. Брат больного М. А. также страдал анемией Блекфена — Даймонда и на десятом году жизни умер от сепсиса. Первые шесть лет в Ленинграде больному М. А. проводились подсадки костного мозга, затем до 10,5 лет он наблюдался в 1-й клинической больнице г. Минска. В лечении использовали десферал, инфузии кадаверного костного мозга, эритроцитарной массы, преднизолотерапию, анаболические гормоны. Мальчик отставал в росте. К восьми годам стал часто болеть простудными заболеваниями, кожа его приобрела серый оттенок, постоянно выслушивался систолический шум над областью сердца, были увеличены печень и селезенка. Хотя гемоглобин иногда удавалось

повысить до 100, даже до 120 г/л, анемия в основном протекала тяжело, эритроциты снижались до $0,9 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин падал до 20 г/л. В тяжелом состоянии больной часто поступал на стационарное лечение. В 10,5 лет мальчик сильно простудился, заболел пневмонией, в результате чего развилась легочно-сердечная недостаточность и он погиб. На вскрытии обнаружен тотальный гемосидероз органов, который явился одной из главных причин летального исхода.

Приобретенные апластические анемии отличаются от наследственных тем, что могут возникнуть в любом возрасте ребенка при отсутствии врожденных аномалий развития, сопутствующих заболеванию, а также тем, что в семье, где больной ребенок, нет тенденции к анемии. Приобретенная аплазия, чаще идиопатическая, может появиться без какой-либо связи с этиологическими факторами. Заболевание может протекать остро, подостро и хронически.

При острой анемии клиническая картина развивается бурно, с геморрагическим синдромом, тяжелой общей интоксикацией, инфекционными осложнениями, с нормальной подкожной клетчаткой и не измененными границами печени и селезенки (Ф. Э. Фанштейн, 1979). В периферической крови отмечаются панцитопения или парциальная красноклеточная аплазия. Данные миелограммы в основном представлены лимфоцитами и очень скудно гранулоцитами и нормоцитами; мегакариоциты, как правило, отсутствуют. Кроме количественного дефицита, выражена качественная неполноценность эритробластических элементов: атипичные митозы, многоядерность, мегалобластность. При гистологическом исследовании наблюдается резкое преобладание жирового костного мозга, иногда почти полное отсутствие кроветворного.

Лечение. Терапия апластических анемий в основном симптоматическая, заместительная и стимулирующая.

Всем больным апластической анемией проводят *инфузии эритроцитарной массы*, пока уровень гемоглобина не достигает 90 г/л. Число инфузий должно быть минимальным — для уменьшения опасности гемосидероза, а также для избежания изосенсибилизации антигенами лейкоцитов и тромбоцитов, поэтому целесообразно переливать отмые эритроциты. Однако при многократных гемотрансфузиях все же развивается изосенсибилизация антигенами эритроцитов, в таких случаях эритроциты для трансфузии подбирают по непрямой пробе Кумбса.

Из лекарственных препаратов стимулировать эритропоэз могут лишь анаболические стероиды и андрогены: *метилтестостерон* или *неробол*, *тестостерона пропионат*, *сустанон-250*, *амнадрен-250* из расчета 1—2 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 6—12 месяцев. Андрогены увеличивают почечную продукцию эритропоэтина и, действуя на стволовые клетки, способствуют их выходу из покоящейся фазы в активную митотическую, повышают уровень эритропоэтинчувствительных клеток. Отмечен эффект от лечения андрогенами с продолжительностью жизни больных свыше трех лет в тех случаях, где лечение проводилось не менее шести месяцев (Н. А. Федоровская, 1984). *Кортикостероидные гормоны (преднизолон)* назначают также из расчета 1—2 мг/кг массы тела в сутки в течение двух-трех недель с последующей постепенной их отменой. Преднизолон улучшает общий тонус больного, повышает аппетит, купирует геморрагический синдром, улучшает использование железа эритрокариоцитами. Наконец, если в патогенезе идиопатической анемии отмечаются иммунные механизмы, он успешно их подавляет, действуя на различные клеточные популяции, в том числе и на В-лимфоциты (Л. И. Идельсон, 1979).

Вопрос о спленэктомии окончательно не решен, более целесообразной операцией считают в тех случаях, когда происходит иммунная секвестрация эритроцитов и тромбоцитов в селезенке. Решается вопрос о лечении апластических анемий антилимфоцитарным глобулином, тималином, пересадками донорского костного мозга.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Общая характеристика. Для *гемолитических анемий* характерно сокращение продолжительности жизни эритроцитов. Различают наследственные и приобретенные гемолитические анемии. В свою очередь наследственные делят по характеру поражения эритроцитов и выделяют формы, связанные с нарушением мембраны, дефицитом активности ферментов, изменениями структуры или синтеза гемоглобина; приобретенные — по принципу уточнения факторов, вызывающих гемолиз. Это анемии, связанные с воздействием антител, с механическим и химическим повреждением оболочки эритроцитов, разрушением эритроцитов паразитом (малярия).

Классификация гемолитических анемий. Полную классификацию гемолитических анемий разработал Л. И. Идельсон (1975).

Наследственные гемолитические анемии

I. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов.

1. Нарушение структуры белка мембраны: а) наследственный микросфероцитоз; б) наследственный эллиптоцитоз; в) наследственный стоматоцитоз; г) гемолитическая анемия, связанная с наследственным отсутствием Rh-антигенов (болезнь Rh-null).

2. Нарушение липидов мембраны: а) наследственный акантоцитоз; б) наследственная гемолитическая анемия, связанная с нарушением обновления фосфатидилхолина; в) наследственная анемия с внутрисосудистым гемолизом, связанная со снижением количества полиненасыщенных жирных кислот мембраны.

II. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов.

1. Гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов пентозофосфатного цикла: а) дефицит активности Г-6-ФД*: острая гемолитическая анемия, связанная с приемом лекарств, хроническая гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности Г-6-ФД, фавизм, гемолитическая анемия новорожденных, обусловленная ферментным дефицитом; б) дефицит активности 6-ФГД.

2. Гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов гликолиза: а) дефицит активности пируваткиназы; б) дефицит активности триозофосфатизомеразы; в) дефицит активности глюкозофосфатизомеразы; г) дефицит активности 2,3-дифосфоглицератмутазы; д) дефицит активности ГАФД; е) дефицит активности гексокиназы; ж) дефицит активности фосфоглицерокиназы; з) дефицит активности фосфофруктокиназы.

3. Гемолитические анемии, связанные с нарушением обмена глутатиона: а) дефицит активности синтетазы глутатиона; б) дефицит активности редуктазы глутатиона; в) дефицит активности пероксидазы глутатиона.

4. Гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов, участвующих в использовании АТФ: а) дефицит активности АТФ-азы; б) дефицит активности аденилаткиназы.

5. Гемолитические анемии, связанные с нарушением

* Сокращения: Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; 6-ФГД — 6-фосфоглюконатдегидрогеназа; ГАФД — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа; АТФ-аза — аденозинтрифосфатаза.

обмена нуклеотидов: дефицит активности рибофосфат-пирофосфаткиназы.

б. Гемолитические анемии, обусловленные нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов: а) эритропоэтическая уропорфирия; б) эритропоэтическая протопорфирия.

III. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина.

1. Анемии, связанные с нарушением синтеза цепей глобина: а) β -талассемия (гомозиготная и гетерозиготная); б) $\beta\delta$ -талассемия; в) α -талассемия (гомозиготная, гемоглобинопатия H, гетерозиготная α -талассемия средняя, гетерозиготная α -талассемия малая, бессимптомное носительство гена α -талассемии).

2. Анемии, связанные с нарушением структуры цепей глобина*: а) анемии, обусловленные носительством стабильных аномальных гемоглобинов (S, C, D, E и др.); б) анемии, обусловленные носительством нестабильных аномальных гемоглобинов.

Приобретенные гемолитические анемии

I. Гемолитические анемии, связанные с воздействием антител.

1. Изоиммунные гемолитические анемии: а) гемолитическая болезнь новорожденных; б) посттрансфузионные гемолитические анемии.

2. Аутоиммунные гемолитические анемии с антителами против антигенов эритроцитов периферической крови.

А. Анемии, связанные с неполными тепловыми агглютинациями: а) идиопатические; б) симптоматические у больных хроническим лимфолейкозом, острым лейкозом, хроническим миелолейкозом, миелофиброзом, лимфогранулематозом, миеломной болезнью, системной красной волчанкой, гипогаммаглобулинемией, неспецифическим язвенным колитом, связанные с применением лекарств (пенициллин, цефалоспорин, метилдофа).

Б. Анемии, связанные с тепловыми гемолизинами: а) идиопатические; б) симптоматические у больных миелофиброзом, хроническим лимфолейкозом.

В. Анемии, связанные с полными холодowymi агглю-

* Приводятся название аномального гемоглобина, место и характер аминокислотной замены, указывается гомозиготная, гетерозиготная форма или сочетание с одной из форм талассемии.

тинами: а) идиопатическая (холодовая гемагглютининовая болезнь); б) симптоматические у больных вирусной пневмонией, инфекционным мононуклеозом, ретикулосаркомой, хроническим гепатитом.

Г. Анемии, связанные с двухфазными холодowymi гемолизинами типа Доната — Ландштейнера (пароксизмальная холодовая гемоглобинурия): а) идиопатические; б) симптоматическая у больных сифилисом.

З. Аутоиммунные гемолитические анемии с антителами против антигена нормоцитов костного мозга: а) идиопатическая; б) врожденная, тип Блекфена — Даймонда; в) симптоматические у больных тимомы, хроническим лимфолейкозом, острым лейкозом, лимфогранулематозом, системной красной волчанкой.

II. Гемолитические анемии, связанные с изменением структуры мембран, обусловленные соматической мутацией. Болезнь Маркиафавы — Микели (пароксизмальная ночная гемоглобинурия).

III. Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов: а) анемии, обусловленные разрушением эритроцитов при соприкосновении их с протезом клапанов сердца или перегородки; б) маршевая гемоглобинурия; в) микроангиопатические гемолитические анемии: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; гемолитический уремический синдром; анемия, обусловленная злокачественной гипертензией; анемия, обусловленная опухолью сосудов: гемолитическая анемия при спленомегалиях.

IV. Гемолитические анемии, связанные с химическим повреждением эритроцитов: а) при воздействии свинца и других тяжелых металлов; б) при отравлении кислотами; в) при воздействии органических гемолитических ядов; г) при избыточном приеме алкоголя и поражении печени.

V. Гемолитические анемии, обусловленные недостатком витаминов (дефицит витамина Е и др.).

VI. Гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитом (малярия).

Из наследственных гемолитических анемий у детей чаще встречается микросфероцитоз, а кроме того, дефицит Г-6-ФД, в тропических странах — талассемия и серповидноклеточная анемия. Из приобретенных — гемолитическая болезнь новорожденных, в тропиках — анемии, обусловленные дефицитом витаминов, паразитарные.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МИКРОСФЕРОЦИТОЗ

А. В., 5 месяцев, поступил в детский гематологический республиканский центр 10.02.83 г. с жалобами на желтушность, бледность, плохой аппетит, а кроме того, на заложенность носа, кашель, повышенные температуры до 37,8 °С. Впервые ребенок заболел в декабре 1982 г., когда на фоне ОРЗ появились желтушность и бледность. Тогда же он был госпитализирован в гематологическое отделение, где установили диагноз семейного микросфероцитоза. Ребенок от первой беременности и первых родов. В первой половине беременности у матери отмечен токсемикоз, во второй — снижение уровня гемоглобина (108 г/л). Роды срочные, протекали нормально. Масса тела ребенка при рождении 3700 г, рост 55 см. Закричал не сразу, к груди приложили на третьи сутки. В периоде новорожденности диагностирован сепсис, по поводу чего лечился в отделении патологии новорожденных в течение 2,5 месяцев. На грудном вскармливании находился до 4 месяцев. Матери 22 года, здорова, отцу — 29 лет, в его анализах крови отмечается высокий ретикулоцитоз. Материально-бытовые условия в семье удовлетворительные. Туберкулез и венерические заболевания отрицают.

При поступлении состояние ребенка тяжелое. Выражены желтушность, бледность, беспокойство, кашель, затруднено носовое дыхание. Снижен подкожно-жировой слой на животе, туловище; ребенок слабо удерживает голову. В легких с обеих сторон сухие и влажные хрипы. На верхушке сердца и в V точке выражен нерезкий (анемический) систолический шум, границы в пределах возрастной нормы. Живот увеличен в объеме, печень выступает на 3 см, селезенка на 4 см, плотные (особенно селезенка). Стул не нарушен. Моча окрашена. Менингеальных симптомов нет.

Анализы крови от 10.02.83 г.: эритроциты — $1,87 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 51 г/л; цветовой показатель — 0,82; ретикулоциты — 49 %; тромбоциты — $312,3 \cdot 10^9/л$; СОЭ — 10 мм/ч; лейкоциты — $10 \cdot 10^9/л$; палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 26 %; лимфоциты — 62 %; моноциты — 8 %; эозинофилы — 1 %; плазматические клетки — 1 %;

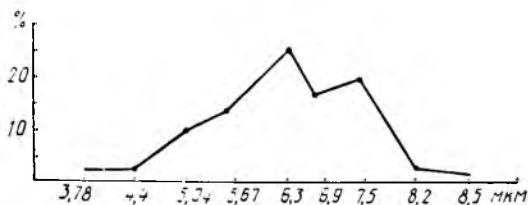
от 16.02.83 г.: эритроциты — $2,62 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 82 г/л; цветовой показатель — 0,95; ретикулоциты — 21 %; тромбоциты — $149,3 \cdot 10^9/л$; СОЭ — 12 мм/ч; лейкоциты — $5,5 \cdot 10^9/л$; палочкоядерные — 4 %, сегментоядерные — 39 %; лимфоциты — 52 %; моноциты — 3 %; эозинофилы — 2 %; во всех мазках крови отмечаются анизо- и пойкилоцитоз, полихромазия, много микро-, немного макроцитов, микросфероциты — в значительном количестве.

Осмотическая резистентность эритроцитов от 07.12.82 г., % гемолиза:

раствор NaCl, %	в свежей крови		после инкубации через 24 ч	
	эритроциты больного	норма	эритроциты больного	норма
0,85	0	0	13	0
0,75	6	0	20	0
0,70	20	0	87	0—2
0,65	9	0	43	0—19
0,60	16	0	73	0—40
0,55	—	0—6		36—88
0,50	76	5—45	87	55—95
0,45	88	50—100	87	65—100
0,40	97	90—100	90	72—100
0,35	97	97—100	93	80—100

раствор NaCl, %	в свежей крови		после инкубации через 24 ч	
	эритроциты больного	норма	эритроциты больного	норма
0,30	100	98—100	100	91—100
0,20	—	100	—	100
0,10	—	100	—	100

Кривая Прайс-Джонса от 03.12.82 г.



Миелограмма от 29.12.82 г., %: бластные клетки — 2,0; миелобласты — 1,75; нейтрофильные промиелоциты — 3,75; нейтрофильные миелоциты — 8,75; нейтрофильные метамиелоциты — 9,0; палочкоядерные нейтрофилы — 10,25; сегментоядерные — 7,75; эозинофильные миелоциты — 2,25; эозинофильные метамиелоциты — 1,25; палочкоядерные эозинофилы — 0,25; базофильные миелоциты — 0,25; лимфоциты — 6,5; моноциты — 3,75; ретикулярные клетки — 1,75; эритробласты — 2,75; пронормоциты — 1,75; нормоциты базофильные — 9,75; нормоциты полихроматофильные — 18,25; нормоциты оксифильные — 2,75; мегалобласты — 1,25; ФДБР — 0,5; ФДКР — 2,25; миелокарициты — $267 \cdot 10^9/\text{л}$; мегакарициты — $0,080 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоэритробластическое соотношение 1,5:1; КМИН — 1,2; ИСЭ — 0,6. Костный мозг очень богат клеточными элементами. Достаточное количество мегакарицитов разной степени зрелости, обнаружены функционирующие. Количество свободно лежащих тромбоцитов слегка снижено. Много микро- и макроцитов. Полихроматозия — + + +, пойкилоцитоз умеренный, микросфероциты в значительном количестве. Увеличено количество форм деления красного ряда.

Биохимический анализ крови от 29.12.82 г.: билирубин — 40,5 мкмоль/л, неконъюгированный — 35 мкмоль/л; от 11.02.83 г.: тимоловая проба — 1 ед.; мочевина — 3,58 ммоль/л; холестерин — 3,77 ммоль/л; АсАТ — 1,14 ммоль/(ч·л); АлАТ — 2,42 ммоль/(ч·л); СРБ — нет; общий белок — 82 г/л; альбумины — 65 %; глобулины, %: α_1 — 4,7, α_2 — 5,5, β — 5,5, γ — 19,3. Группа крови В (III) Rh⁺

Анализ мочи от 11.02.83 г.: цвет соломенно-желтый, мочи мало, белок — нет, сахар — нет, желчные пигменты отсутствуют, лейкоциты — 3—5 в поле зрения.

На основании объективных данных и гематологических анализов поставлен клинический диагноз: наследственный микросфероцитоз.

Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского — Шоффара) широко распространен в странах Европы, реже в Африке. На 1 млн населения приходится 200—300 случаев микросфероцитоза. Наследуется это за-

болевание по доминантному типу аутосомно, все больные являются гетерозиготными носителями гена болезни. В частности, больной А. В.— гетерозигота, поскольку заболевание обнаружено только у отца: высокий ретикулоцитоз в периферической крови, микросфероцитоз, желтушность склер, селезенка выступает на 1,5 см ниже края реберной дуги.

Патогенез. В развитии микросфероцитоза имеет значение дефект структуры мембраны эритроцита — отсутствует мембранный белок, обладающий ферментативными свойствами; речь идет о кальцийзависимой АТФ-азе. Повышенная проницаемость мембраны способствует поступлению в эритроцит избытка ионов натрия и накоплению воды. Эритроцит принимает сферическую форму, это мешает ему деформироваться в узких участках кровотока (при переходе из межсинусных пространств селезенки в синусы). Селезеночные межсинусные пространства отделены от синусов базальной мембраной с узкими отверстиями диаметром в 2—3 мкм. Через эти отверстия легко проходят нормальные эритроциты, так как они способны деформироваться. Однако, потеряв эластичность и способность деформироваться, микросфероциты застревают в межсинусных пространствах, где снижена концентрация глюкозы и холестерина, что способствует еще большему набуханию эритроцитов. Затем они все же проходят через узкие ходы, но теряют при этом часть своей мембраны и уменьшаются в размерах. При повторных прохождении селезеночных межсинусных пространств изменения оболочки эритроцитов достигают такого уровня, что последние гибнут в результате поглощения их макрофагами, участвующими в фрагментации эритроцитов.

Разрушение эритроцитов начинается в периферической крови и заканчивается в макрофагах, в которых из гемоглобина образуется билирубин и выделяется ими в периферическую кровь. Этот неконъюгированный (свободный) билирубин не выводится почками, поскольку содержит высокомолекулярное соединение глобин, задерживаемый внутренним слоем капсулы Шумлянско-Боумана. С током крови билирубин попадает в печень, там гепатоциты отщепляют глобин и образуют новое соединение, состоящее из порфириновой цепи. Это соединение выделяется желчью и называется конъюгированным билирубином. Являясь низкомолекулярным соединением, последний свободно проходит почечный фильтр. Неконъюгированный билирубин (дает «непрямую» реакцию с

диазореактивом) не растворим в воде, в печеночной клетке соединяется с глюкуроновой кислотой, которая придает ему большую растворимость в воде, способность проходить через почечный фильтр и быструю (прямую) реакцию с диазореактивом.

Неконъюгированный билирубин (гемобилирубин) в больших концентрациях токсичен, растворяется в жирах и легко проникает в нервные клетки коры головного мозга, расстраивая в них процессы окислительного фосфорилирования. Для проникновения неконъюгированного билирубина в печеночную клетку необходимо наличие активного фермента глюкоронилтрансферазы. Таким образом, уровень гипербилирубинемии зависит как от количества внутриклеточно распадающихся эритроцитов, так и от функциональных способностей печеночной клетки «обезвреживать» этот билирубин, переводить его в водорастворимый билирубиндиглюкуронид.

Микросфероцитоз, проявляющийся в раннем возрасте, относят к тяжелым формам. К ним относится и заболевание больного А. В., проявившееся очень рано. Гемолитические кризы чаще всего провоцируются инфекцией, как это было у больного А. В. (накануне перенес ОРЗ).

Клиническая картина. При заболевании микросфероцитозом отмечают желтуху, анемию, спленомегалию, изменения скелета. У детей первых месяцев жизни с функциональной слабостью гепатоцитов гипербилирубинемия бывает особенно высокой с резко выраженной желтухой и поражением ядер головного мозга (ядерная желтуха). У детей старшего возраста проявление заболевания (кризов) нередко осложняется желчнокаменной болезнью, причем билирубиновые камни при рентгеноскопическом исследовании не обнаруживаются. Они начинают определяться только в тех случаях, когда образуются смешанные камни (холестерин-билирубиновые). По мнению Dacie, камни желчного пузыря могут стать причиной смерти этих больных. Если микросфероцитоз осложняется обтурационной желтухой, билирубин может достигать очень высоких цифр, в таких случаях отмечается билирубинурия, хотя обычно в моче у больных билирубин не обнаруживается. Как и при других гемолитических анемиях, уровень уробилина в моче может быть повышен, хотя у ряда больных реакция на уробилин отрицательная.

Анемия при микросфероцитозе зависит от степени гемолиза. В тяжелых случаях во время кризов, особенно у детей раннего возраста, уровень гемоглобина падает

(ниже 70 г/л), при этом характерны все анемические симптомы: бледность, одышка, тахикардия, мозговые расстройства в виде головокружений и головной боли, плохой аппетит. У детей старшего возраста анемия может быть незначительной или кризы протекают без анемизации. Селезенка у этих больных, как правило, увеличена, плотная, безболезненная, от 1—2 см до 8—10 см ниже края реберной дуги. Нередко наблюдаются колебания в ее размерах: значительное увеличение при кризах и уменьшение в периоде относительного благополучия. У детей старшего возраста, перенесших много кризов, бывает увеличена печень, значительно больших размеров она и при тяжелом течении болезни у детей младшего возраста. Скелет деформируется при раннем развитии заболевания. У такого ребенка через несколько лет хорошо определяются багровый череп, высокое (готическое) небо с нарушенным расположением зубов, укороченные мизинцы, могут быть деформация первого ребра, косоглазие.

Диагностика. Распознавание заболевания основывается прежде всего на обнаруживании микросфероцитов — небольших размеров, эритроцитов со средним диаметром менее 6,3 мкм, интенсивно окрашенных, без просветлений по центру (рис. 5). Средний диаметр нормальных эритроцитов 7,2—7,5 мкм с центральными просветлениями. Эритроцитометрическая кривая Прайс-Джонса при микросфероцитозе растянута за счет анизоцитоза, поскольку имеются эритроциты с диаметром от 4 до 9 мкм и более (очень характерна эта кривая у больного А. В.). Содержание гемоглобина в таких эритроцитах нормальное или выше нормы и цветовой показатель около 1. Симптом микросфероцитоза неспецифичен, он встречается также при аутоиммунных гемолитических анемиях.

Имеет значение увеличение количества ретикулоцитов, которое зависит от степени гемолиза. Во время гемолитических кризов число их достигает 100 % и более, в периферической крови могут появляться единичные нормоциты. У больного А. В., по данным анализов крови, количество ретикулоцитов составляло 21 % и 49 % при средней норме 9 %. Количество тромбоцитов всегда в норме. Число лейкоцитов в период кризов растет, нередко с нейтрофильным сдвигом, но чаще бывает в пределах нормы.

Характерный признак микросфероцитоза — *изменение осмотической резистентности эритроцитов*. Особенно повышена хрупкость эритроцитов после суточной инкуба-

ции их в стерильных условиях (установил Dacie в 1941 г., чьим методом мы определяем осмотическую резистентность эритроцитов). Гемолиз начинается при концентрации NaCl, близкой к изотоническому раствору натрия хлорида, тогда как в норме он начинается при концентрации NaCl около 0,55 %. Так, у больного В. А. при концентрации NaCl 0,85, 0,75 и 0,6 % гемолизировалось соответственно 13, 20 и 73 % эритроцитов.

Степень гипербилирубинемии зависит от тяжести гемолитического криза, во время тяжелых кризов билирубин может достигать очень высоких цифр. У больного А. В., поступившего во время криза, билирубин составлял 40 мкмоль/л с преобладанием неконъюгированного — 35 мкмоль/л (при норме 8,55—20,5 мкмоль/л). Продолжительность жизни эритроцитов-микросфероцитов около двух недель; проба Кумбса, как правило, отрицательная.

Таким образом, при наследственном микросфероцитозе наблюдаются характерная, с левым сдвигом кривая Прайс-Джонса, понижение осмотической резистентности эритроцитов, гипербилирубинемия с преобладанием неконъюгированного билирубина, высокий ретикулоцитоз; костный мозг очень богат клеточными элементами за счет гиперплазии красного ростка.

Лечение. Основным терапевтическим мероприятием при микросфероцитозе является спленэктомия, после которой исчезают наиболее мелкие формы микросфероцитов. У многих больных гемолитические кризы прекращаются или становятся более легкими.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ЭЛЛИПТОЦИТОЗ (ОВАЛОЦИТОЗ)

Больная А. Э., 3 года 1 месяц, поступила 29.11.84 г. в детский гематологический центр с диагнозом «спленомегалия неясного генеза» по направлению участкового педиатра.

При поступлении наблюдались увеличение селезенки, которое обнаружено у ребенка в возрасте 6 месяцев, а кроме того, нерезкая желтушность кожи и склер.

Родителям по 30 лет, считают себя здоровыми. Отец — азербайджанец. Девочка родилась доношенной, с массой тела 3600 г, на грудном вскармливании находилась до 1 года 2 месяцев с введением своевременного прикорма. В 6-месячном возрасте у ребенка обнаружена увеличенная селезенка, однако, учитывая нормальные анализы крови, дополнительных исследований амбулаторно не проводилось. В последнее время усилилась желтуха, и больная была направлена в гематологическое отделение для обследования.

При поступлении девочка активна, общительна. Кожа, склеры и видимые слизистые оболочки желтушны, лимфатические узлы не увели-

чены, скелет без деформаций. Сердечно-сосудистая и респираторная системы без патологии. Живот несколько увеличен в объеме, пальпируется плотная, довольно больших размеров на уровне пупка селезенка. Печень также увеличена — на 4 см ниже края реберной дуги. Зев чистый, миндалины обычных размеров, кариозных зубов нет. Стул и мочеиспускание не нарушены, моча обычной окраски, иногда интенсивно окрашена (со слов матери). Неврологический статус без патологии.

Анализ крови от 28.11.84 г.: эритроциты $4,5 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 125 г/л; цветовой показатель — 0,8; ретикулоциты — 8 ‰; тромбоциты — $288 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $5,8 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 12 ‰; нейтрофилы палочкоядерные — 2 ‰, сегментоядерные — 38 ‰; лимфоциты — 42 ‰; моноциты — 6 ‰; СОЭ — 18 мм/ч; анизо- и пойкилоцитоз — +;

от 30.11: эритроциты — $4,0 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 109 г/л; цветовой показатель — 0,82; ретикулоциты — 16 ‰; тромбоциты — $272 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $7,6 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 6 ‰; нейтрофилы палочкоядерные — 3 ‰, сегментоядерные — 64 ‰; лимфоциты — 18 ‰; моноциты — 9 ‰; СОЭ — 17 мм/ч; анизо- и пойкилоцитоз — + + +; много микроцитов; овалциты — более 30 ‰;

от 13.12: эритроциты — $3,23 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 100 г/л; цветовой показатель — 0,9; ретикулоциты — 24 ‰; тромбоциты — $259 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $3,0 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 12 ‰; нейтрофилы палочкоядерные — 3 ‰, сегментоядерные — 39 ‰; лимфоциты — 37 ‰; моноциты — 9 ‰; СОЭ — 3 мм/ч; пойкилоцитоз резко выражен, значительное количество овалцитоз (до 50 ‰), встречаются эритроциты с базофильной зернистостью.

Исследовать кривую Прайс-Джонса не удалось из-за резко выраженного пойкилоцитоза.

Осмотическая резистентность эритроцитов по Dacie от 12.12.84 г. % гемолиза:

раствор NaCl, %	в свежей крови		после инкубации через 24 ч	
	эритроциты большой	норма	эритроциты большой	норма
0,85	0	0	0	0
0,75	0	0	16,13	0
0,65	3,3	0	22,4	0—2
0,60	6,6	0	48,0	0—19
0,55	19,8	0	80,0	0—40
0,50	52,8	0—6	96,0	36—88
0,45	75,9	5—45	100	55—95
0,40	85,8	50—100	100	65—100
0,35	89,1	90—100	100	72—100
0,30	92,4	97—100	100	80—100
0,20	95,7	98—100	100	91—100
0,10	100	100	100	100

Миелограмма от 10.12.84 г., ‰: бласты — 2,75; миелобласты — 1,75; нейтрофильные промиелоциты — 0,5; нейтрофильные миелоциты — 4,25; нейтрофильные метамиелоциты — 7,5; палочкоядерные нейтрофилы — 7,0; сегментоядерные нейтрофилы — 17,75; эозинофильные миелоциты — 2,25; эозинофильные метамиелоциты — 1,75; эозинофилы палочкоядерные — 0,25, сегментоядерные — 2,0; лимфоциты — 15,0; моноциты — 3,0; ретикулярные клетки — 1,25; эритробласты — 1,0; пронормоциты — 0,5; нормоциты базофильные — 10,25, полихроматофильные — 19,25, оксифильные — 0,75 (число клеток красного ряда —

31,75 %); ФДБР — 0,5; ФДКР — 0,75; миелокарициты — $194 \cdot 10^9$ /л; мегакарициты — $0,06 \cdot 10^9$ /л; лейкоэритробластическое соотношение 1,98:1; КМИН — 0,49; ИСЭ — 0,63. В миелограмме обращает на себя внимание раздражение красного ростка, его гиперплазия. Полихромазия и пойкилоцитоз эритроцитов резко выражены, эритроциты с базофильной зернистостью, много овалочитов, кроме того, встречаются шизоциты и микроциты. В целом костный мозг богат клеточными элементами, мегакарицитов достаточное количество, разной степени зрелости, встречаются функционирующие.

Биохимические данные крови от 30.11.84 г.: фермент Г-6-ФД — нет дефицита фермента; билирубин общий — 26,84 мкмоль/л; холестерин — 5,59 ммоль/л; белок общий — 77 г/л; альбумин — 48,6 %; глобулины, %: α_1 — 6,8, α_2 — 10,8, β — 16,2, γ — 17,6 %; тимоловая проба — 13 ед.; АлАТ — 9,12 ммоль/(ч·л); АсАТ — 0,14 ммоль/(ч·л).

Общий анализ мочи от 30.11.84 г.: относительная плотность 1024, реакция кислая; прозрачная, соломенно-желтого цвета, белка и сахара нет, пл. эп. 0—1, лейкоциты — 3—4 в поле зрения.

Кал на яйца глист от 04.12.84 г.: яйца глистов не обнаружены (со слов матери ранее у ребенка обнаруживали яйца остриц, получала вермокс).

На основании обнаруженного увеличения селезенки и небольшой желтушности кожи и склер, а также наличия овалочитоза в периферической крови (до 50 %), резко нарушенной осмотической резистентности эритроцитов, повышения неконъюгированного билирубина в сыворотке крови поставлен клинический диагноз: наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз). Учитывая легкое течение болезни, можно предположить, что больная А. Э. — гетерозигота, унаследовавшая болезнь от одного родителя (скорее всего от отца, который может быть носителем гена, ответственного за овалочитоз; периферическая кровь матери не содержит овалочитов, однако это еще не доказывает отсутствие у нее гена овалочитоза, мать может быть скрытой его носительницей, точно так же, как и отец, исследовать кровь которого не удалось).

Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз) передается по доминантному типу аутосомно. Как и микросфероцитоз, он связан с нарушением структуры мембраны эритроцитов. У здоровых людей число овальных эритроцитов может достигать 10 %, тогда как у больных их содержится 25—27 % (Л. И. Идельсон и др., 1975).

Заболевание встречается во всем мире. В нашей стране оно распространено так же, как и микросфероцитоз, однако диагностируется гораздо реже, поскольку у большинства носителей аномалия не проявляется клинически. Описаны случаи сочетания овалочитоза с серповидноклеточной анемией, талассемией, которые встречаются в южных республиках нашей страны, в частности в Азербайджане, откуда родом отец больной А. Э.

Патогенез. Развитие заболевания такое же, как и при микросфероцитозе. При исследовании белков мембраны эритроцитов на электрофореграмме не находят нескольких фракций, относящихся к белкам. Местом преимуществен-

ной секвестрации эритроцитов является селезенка, поэтому она у большинства больных увеличена.

Клиническая картина. Симптоматика также мало чем отличается от таковой при микросфероцитозе. Она складывается из признаков анемии различной степени выраженности. У больной А. Э. анемия выявлена в стационаре, очень легкая, с небольшим ретикулоцитозом (до 16 %) и раздражением красного ростка костного мозга, повышением содержания неконъюгированного билирубина. В периферической крови эллиптоцитоз, что и решило в основном диагностику (рис. 6).

Лечение. При овалоцитарной гемолитической анемии, так же как и при микросфероцитозе, показана спленэктомия. У больной А. Э. в возрасте 3 лет отмечено увеличение печени на фоне спленомегалии. Пока еще нет симптомов гиперспленизма, нормальное число лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови на фоне анемии первой степени тяжести. Однако учитывая гипербилирубинемия и ретикулоцитоз, а также желтуху, что указывает на постоянный гемолиз эритроцитов (у этих больных идет преимущественно внутриклеточный их распад, главным образом в селезенке), поставлен вопрос о спленэктомии.

После удаления селезенки у больной А. Э. нормализовался уровень билирубина, уменьшилось число овалоцитов в периферической крови. Ребенок находится под наблюдением гематолога.

Прогноз болезни хороший при своевременной спленэктомии.

ДЕФИЦИТ АКТИВНОСТИ Г-6-ФД ЭРИТРОЦИТОВ

И. Н., 2 месяца, поступил в гематологическое отделение 05.09.83 г. с диагнозом «гемолитическая болезнь новорожденных». На пятый день после родов матери назначили порошок хинина (плохо сокращалась матка), а спустя три дня ребенок пожелтел. Родился мальчик от первых беременности и родов, с массой 4000 г, ростом 55 см. После рождения закричал сразу, к груди приложили на 2-е сутки, сосал активно. Вскармливание с конца первого месяца жизни смешанное: докорм до 30 мл линолака, в каждое кормление. Родителям по 23 года, оба с одинаковой группой и резус-принадлежностью крови, (O(I)Rh⁻), как и у ребенка, считают себя здоровыми.

При поступлении ребенок несколько адинамичен, кожа бледная с желтушным оттенком, иктеричные склеры, нормотрофик, масса тела 5300 г. В легких пуэрильное дыхание, число дыханий — 42 в минуту; тоны сердца чистые, ритмичные, 122 в минуту. Живот мягкий, при пальпации не напряжен, печень на 2 см выступает ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание не нарушены, окраска кала обычная, моча темная.

В результате биохимического обследования крови установлено,

что эритроциты матери и ребенка дефицитны по активности Г-6-ФД. Анализы крови от 06.09.83 г. (до лечения): гемоглобин — 90 г/л; эритроциты — $3,11 \cdot 10^{12}$ /л; цветовой показатель — 0,93; СОЭ — 2 мм/ч; тромбоциты — 74 % (230,0 · 10⁹/л); ретикулоциты — 16 %; лейкоциты — $6,65 \cdot 10^9$ /л; палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 25 %, лимфоциты — 49 %, моноциты — 7 %, эозинофилы — 18 %; немного микроцитов; пойкилоцитоз умеренный.

Кривая Прайс-Джонса — вариант нормы.

До лечения фенobarбиталом от 06.09.83 г.: билирубин — 42,76 мкмоль/л, конъюгированный — 3,42 мкмоль/л; общий белок — 53 г/л; альбумины — 69,1 %; глобулины, %: α_1 — 3,6, α_2 — 7,3, β — 9,1, γ — 10,9; тимоловая проба — 11 ед.

После лечения фенobarбиталом от 13.09.83 г.: билирубин — 6,84 мкмоль/л.

На основании анамнеза (желтуха у ребенка развилась на грудном вскармливании после приема матерью хинина), а также биохимических исследований, указывающих на выраженный дефицит активности Г-6-ФД у матери и ребенка, поставлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия, связанная с дефицитом активности Г-6-ФД эритроцитов.

Дефицит активности Г-6-ФД, встречающийся в нашей стране, наиболее широкое распространение получил у жителей европейских государств, расположенных на побережье Средиземного моря (Греция, Италия), а также в Африке и Латинской Америке. Недостаток Г-6-ФД зарегистрирован в бывших малярийных районах Средней Азии и Закавказья, особенно в Азербайджане, где дефицит активности фермента составляет 7,6 %, в других республиках и областях 0,8—2 % (Л. И. Идельсон и др., 1975).

Этиология. Причину нарушения активности Г-6-ФД эритроцитов у населения различных этнических групп связывают с распространенностью малярии. Дефицит Г-6-ФД в эритроцитах больных тропической малярией давал им некоторые преимущества в борьбе с этим заболеванием, и они реже погибали. Было обнаружено, что в нормальных эритроцитах паразитов больше, чем в эритроцитах с дефицитом Г-6-ФД. «Малярийная» гипотеза не доказана полностью, однако хорошо известна наследственная передача этого заболевания с X-хромосомой.

Патогенез. В эритроцитах со сниженной активностью фермента Г-6-ФД уменьшается образование восстановленного никотинамидаденин-динуклеотидфосфата (НАДФ) и связывание кислорода, а также снижается скорость восстановления метгемоглобина и понижается устойчивость к воздействию различных потенциальных окислителей — аскорбиновой кислоты, метиленовой сини и др.

E. Beutler (1978) предполагает, что окислители, в том

числе и лекарственные, в таком эритроците снижают восстановленный глутатион, что в свою очередь создает условия окислительной денатурации ферментов, гемоглобина, составных компонентов мембраны эритроцитов и влечет внутрисосудистый гемолиз или фагоцитоз. Известно более 40 медикаментов, не считая вакцин и вирусов, которые потенциально способны вызывать острый внутрисосудистый гемолиз у лиц с недостаточностью активности Г-6-ФД в эритроцитах. Гемолиз таких эритроцитов могут вызывать также эндогенные интоксикации и ряд растительных продуктов.

Ниже приведен список лекарств и растительных продуктов, потенциально опасных для лиц с недостаточностью активности Г-6-ФД в эритроцитах (Ю. Н. Токарев и др., 1983).

Противомалярийные препараты: хинин, хинакрин, памахин (плазмохин) ++*, примахин ++, пентахин ++, хингамин (хлорохин, делагил, резохин).

Сульфаниламидные препараты: стрептоцид, сульфатамид ++, сульфазин (сульфадиазин) ++, сульфацил-пиримидин (сульфаметоксипиримидин), сульфацил-натрий, салазосульфацилпиримидин, сульфамеразин, сульфатиазол, сульфазоксазол, сульфаметоксазол (бактрим) ++.

Сульфоны: диаминодифенилсульфон, солюсульфон, сульфоксон, тиазолфон (промизол) ++.

Нитрофураны: фурацилин, фуразолидон, фурадонин, фурагин, фуразолин.

Туберкулостатические препараты: натрия пара-аминосалицилат (ПАСК-натрий), гидразид изоникотиновой кислоты, его производные и аналоги (изониазид, римифон, фтивазид, тубазид).

Антибиотики: левомецетин (хлорамфеникол), новобиоцина натриевая соль, амфотерицин В.

Анальгетики и антипиретики: ацетилсалициловая кислота (аспирин), амидопирин (пирамидон), антипирин, ацетанлид ++, фенацетин, фенилсемикарбазид (криогенин).

Другие лекарственные препараты и химические вещества: нафтолы (нафталин) ++, витамин С (аскорбиновая кислота), витамин К (водорастворимый, синкавит), фенилгидразин ++, колхицин, тринитротолуол ++,

* ++ — лекарственные препараты и химические соединения, обязательно вызывающие клинические проявления гемолитической анемии; + — описаны единичные случаи.

леводопа, неосальварсан, нитроглицерин, парааминобензойная кислота, кислота налидиксовая (невиграмон) ++, ниридазол ++, димеркапрол, метиленовый синий ++, толуидиновый синий ++.

Растительные продукты: конские бобы (*Vicia faba*), вербена гибридная +, горошек полевой +, папоротник мужской +, голубика +, черника +.

Клиническая картина. Недостаточность Г-6-ФД отмечается преимущественно у лиц мужского пола, обладающих, как известно, единственной X-хромосомой. У женщин клинические проявления наблюдаются главным образом в случаях гомозиготности, т. е. при наличии двух дефицитных по Г-6-ФД X-хромосом.

Проявления гемолиза начинаются обычно на 3—5-й день после приема терапевтической дозы того или иного препарата.

Выделяют пять клинических форм недостаточности Г-6-ФД в эритроцитах: 1) острый внутрисосудистый гемолиз — классическая форма недостаточности Г-6-ФД. Встречается повсеместно, но чаще среди представителей европеоидной и монголоидной рас. Развивается в результате приема лекарств, вакцинации, диабетического ацидоза, в связи с вирусной инфекцией; 2) фавизм, связанный с употреблением в пищу или вдыханием цветочной пыльцы некоторых бобовых (*Vicia faba*); 3) гемолитическая болезнь новорожденных, не связанная с гемоглобинопатией, с групповой или резус-несовместимостью, осложняющаяся иногда «ядерной желтухой»; 4) наследственная хроническая гемолитическая анемия (несфероцитарная), обусловленная недостаточностью Г-6-ФД в эритроцитах; 5) бессимптомная форма.

У больного И. Н. дефицит фермента Г-6-ФД проявился в периоде новорожденности. Гемолиз был спровоцирован хинином, принятым матерью, и появился на третий день после приема терапевтической дозы.

Клинические проявления дефицита Г-6-ФД в эритроцитах — это желтушность, может отмечаться увеличение печени, реже селезенки. В периферической крови выражены анемия с ретикулоцитозом, лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов. Отмечается анизопойкилоцитоз, видны осколки эритроцитов (шизоциты), полихромазия, базофильная пунктация эритроцитов. В самом начале гемолитического криза в эритроцитах можно обнаружить тельца Гейнца — Эрлиха. Характерный признак внутрисосудистого гемолиза — гипергемоглобинемия, сыворотка крови при стоя-

нии приобретает коричневый цвет за счет образующегося метгемоглобина. Одновременно отмечается и гипербилирубинемия. Повышается содержание желчных пигментов в дуоденальном содержимом, в испражнениях, моча может быть цвета черного пива или крепкого раствора перманганата калия, обусловленного выделяющимися гемоглобином, метгемоглобином, а также гемосидерином и уробилином. В очень тяжелых случаях развивается анурия в результате закупорки почечных канальцев кровяными и белковыми сгустками («гемолитическая почка»), иногда наблюдается микрообструкция нефрона с уремией, развитием ДВС-синдрома и летальным исходом. Неблагоприятный исход может наступить и от комы, когда вследствие бурного распада эритроцитов развиваются рвота желчью и коллаптоидное состояние. Гемолитический криз сразу после рождения, как это было у больного И. Н., может сопровождаться «ядерной желтухой» с тяжелой неврологической симптоматикой.

В костном мозге, как и при других гемолитических анемиях, обнаруживается реактивная гиперплазия эритроцитарного ростка, клетки которого в тяжелых случаях составляют 50—75 % общего числа миелокариоцитов.

Лечение. Терапию гемолитической анемии у детей начинают сразу, как только обнаружился повышенный гемолиз. При недостаточности Г-6-ФД прежде всего следует отменить лекарство, вызвавшее гемолитический криз. При нетяжелом гемолитическом кризе с незначительным снижением гемоглобина, легкой желтушностью и гипербилирубинемией, как у демонстрируемого ребенка, назначают *антиоксиданты* (*эревит, препараты витамина E*). Применяют средства, способствующие увеличению восстановленного глутатиона в эритроцитах, количество которого снижается при гемолитических кризах, ксилит по 0,25—0,5 г 3 раза в день с рибофлавином — 0,6—1,5 мг в сутки по 0,02—0,05 3 раза. Одновременно дается *фенобарбитал* в суточной дозе в зависимости от возраста детям по 0,005—0,01 в течение 10 дней. Фенобарбитал, обладая билирубин-конъюгирующим действием, индуцирует глюкуро-нилтрансферазную систему печени. У больного И. Н. при лечении одним только фенобарбиталом уровень билирубина крови нормализовался через неделю.

При тяжелых гемолитических кризах с выраженными признаками внутрисосудистого гемолиза необходима профилактика острой почечной недостаточности. Внутри-

венно капельно в зависимости от возраста вводят 1—4 % *раствор натрия гидрокарбоната* из расчета 5 мл на 1 кг массы в сутки, что предупреждает развитие метаболического ацидоза и действует как слабое диуретическое средство, способствуя выведению продуктов гемолиза. Как слабый диуретик и антиагрегант тромбоцитов, улучшающий почечный кровоток, применяется 2,4 % *раствор эуфиллина* внутривенно капельно из расчета 4—6 мг/кг в сутки в 250—500 мл изотонического раствора натрия хлорида (И. И. Балаболкин, 1985). Форсированный диурез поддерживает 10 % *раствор маннитола* (1 г/кг массы тела). В случае угрозы ДВС-синдрома назначают *гепарин* под кожу живота — 150—200 ЕД на 1 кг массы тела в 4 инъекции, *криоплазму*, *альбумин*, *антиагреганты* (*курантил*). Для более быстрого удаления из кровотока продуктов гемолиза целесообразны гемосорбция, плазмаферез.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Гемолитическая болезнь новорожденных — гемолитическая анемия новорожденных, обусловленная несовместимостью крови матери и плода по резус-фактору, группе крови (системе АВ0) или по другим факторам крови, наблюдающаяся у детей в первые часы и дни жизни. Это приобретенная гемолитическая анемия, ставшая известной после открытия в 1940 г. К. Ландштейнером и А. Винером резус-фактора в человеческих эритроцитах.

Этиология. В основе гемолитической болезни новорожденных лежит несовместимость крови плода с кровью матери по антигенам резус или АВ0, следствием чего является гемолиз эритроцитов, возникающий у плода внутриутробно и усиливающийся сразу после рождения.

Известно более 10 изосерологических эритроцитарных антигенов, однако в подавляющем большинстве случаев гемолитическая болезнь новорожденных вызывается sensibilizацией матери антигенами системы резус и АВ0. Существуют три разновидности резус-фактора, качественно отличающиеся друг от друга: антиген D, содержащийся в крови 85 % людей; антиген С, имеющийся у 70 % людей, и антиген Е — в крови у 30 % людей. Резус-конфликт возникает чаще всего при несовместимости по антигену D, реже по другим, более слабым антигенам. При наличии хотя бы одного из антигенов на эритроцитах человек считается резус-положительным. При резус-несов-

местимости гемолитическая болезнь новорожденных протекает наиболее тяжело и угрожает жизни новорожденного или приводит к тяжелым последствиям со стороны нервной системы (Л. С. Персианинов и др., 1981).

Резус-конфликт наблюдается у 2—3, конфликт по системе АВ0 — у 5—6 на 1000 новорожденных. Поскольку критический уровень или доза антигенов, необходимых для образования иммунного ответа, у беременной резус-отрицательной женщины намного выше, чем у небеременной, то, несмотря на наличие эритроцитов плода в кровотоке матери (в III триместре), иммунизация наступает редко, примерно в 10 % случаев. Наиболее вероятное время получения первичного стимула иммунизации — послеродовой период, чему благоприятствуют оперативное вмешательство, особенно ручное отделение последа и кесарево сечение, когда возрастает трансплацентарный переход эритроцитов плода в кровь матери. По статистическим данным, резус-несовместимость отмечается в 9,5—13 % всех браков, но частота встречаемости ГБН намного ниже. Различная чувствительность к резус-антигену является следствием приобретенной толерантности. Например, резус-отрицательная женщина, родившаяся от резус-положительной матери, не сенсибилизируется резус-фактором, но не всегда. Бывает и так, что новорожденный (в 5 % случаев) сенсибилизируется в процессе родов даже при сочетании резус-отрицательный ребенок—резус-положительная мать. В любых ситуациях иммунное состояние в организме матери, однажды возникнув, остается на всю жизнь.

Патогенез. Эритроциты плода, содержащие резус-фактор (Rh^+), унаследованный от «резус-положительного отца», через плаценту проникают в кровь матери и вызывают у нее образование антирезус-антител, происходит изоиммунизация «резус-отрицательной матери» «резус-положительным плодом». Образовавшиеся антирезус-антитела поступают через плаценту от матери к плоду и вызывают у него гемолиз эритроцитов с развитием анемии. В таком случае говорят о резус-конфликте между матерью и плодом.

До родов на пути проникновения антител к плоду находится плацентарный барьер. Антитела вступают во взаимодействие вначале с резус-антигенами плаценты, однако процесс связывания антител не беспредельный, наступает равновесие, после которого избыток антител

проникает к плоду и в околоплодную жидкость (Л. С. Волкова, 1970). Во время родов плацентарный барьер сильно повреждается и в кровь плода устремляется много резус-антител, которые соединяются с резус-положительными эритроцитами плода, в результате чего резко усиливается их гемолиз.

Процесс разрушения эритроцитов начинает превалировать над эритропозом, и у плода развивается анемия. Гемолитическая анемия влечет компенсаторную реакцию экстрамедуллярного кроветворения с последующей гепатоспленомегалией. В крови увеличивается содержание неконъюгированного билирубина, с этим связано появление желтухи. Неконъюгированный билирубин быстро накапливается из-за ограниченных возможностей печени, несовершенства процесса конъюгации, незрелости фермента глюкуронилтрансферазы и нарушения детоксикации неконъюгированного билирубина, перевода его в нетоксичный конъюгированный (связанный) — диглюкуронид-билирубин.

Неконъюгированный билирубин не выводится почками. Его токсичность влечет нарушение тканевого метаболизма при выключении дыхательных ферментов и процессов фосфорилирования и, кроме того, при перегрузке печени железом, метаболитами билирубина, а в целом при нарушении ее функции. Несовершенство процессов конъюгации свободного билирубина усугубляется незрелостью в печени фермента глюкуронилтрансферазы. Увеличение печени приводит к застою в большом круге кровообращения, к выпоту жидкости в ткани и полости. Усиливаются анасарка и гипопротейнемия.

При гипербилирубинемии у новорожденного возникает билирубиновая энцефалопатия. Патогенез ее связан с проникновением свободного билирубина в мозговую ткань и токсическим воздействием его на метаболизм клеток, с уменьшением потребления кислорода и синтеза АТФ; нервные клетки весьма чувствительны к колебаниям в снабжении энергией, что приводит к дегенеративным изменениям их вплоть до гибели. У доношенных новорожденных при резус- и АВ0-изоиммунизации гипербилирубинемия проявляется чаще всего между первым и третьим днем жизни (Л. К. Божков, 1983).

Клиническая картина. Выделяют три клинические формы гемолитической болезни новорожденных: 1) гемолитическую анемию без желтухи и водянки; 2) гемолитическую анемию с желтухой; 3) гемолитическую анемию

с желтухой и водянкой (Л. С. Персианинов и соавт., 1981).

Клиническая картина основных форм ГБН зависит от уровня гемоглобина и концентрации неконъюгированного билирубина в крови ребенка, а также от отсутствия или наличия отеков (водянки). Наиболее легкой формой является *гемолитическая анемия без желтухи и водянки*. Ее симптомы — бледность кожных покровов и сниженный уровень гемоглобина (менее 130 г/л) и эритроцитов ниже $3,0 \cdot 10^{12}/л$, повышенный ретикулоцитоз, отмечается до 80 мкмоль/л неконъюгированного билирубина. Могут быть незначительно увеличены селезенка и печень, иногда бывают небольшие петехиальные высыпания. Дети, как правило, выздоравливают без лечения.

Гемолитическая анемия с желтухой — более тяжелая и часто встречающаяся форма ГБН. Главные признаки ее складываются из анемии и желтухи, а также гепатоспленомегалии, в тяжелых случаях — поражения ЦНС.

Для периферической крови характерны понижение уровня гемоглобина до 100 г/л, числа эритроцитов до $1-2 \cdot 10^{12}/л$. Цветовой показатель, как правило, составляет 1,0 или более, всегда высокий ретикулоцитоз (до 100 %о), нормоцитоз. В костном мозге отмечается гиперплазия красного ростка, иногда мегалобластность, при тяжелых анемиях — эритробластоз. В биохимическом анализе крови отмечается гипербилирубинемия (свыше 80 мкмоль/л), причем билирубин может нарастать не параллельно с анемией, что свидетельствует о поражении печени. Могут обнаруживаться отеки, асцит.

Токсические свойства неконъюгированного билирубина проявляются тогда, когда он не связан с альбумином и легко проникает за пределы сосудистого русла. В условиях достаточного количества альбумина в крови поражение мозга развивается при уровне билирубина, значительно превышающем критический. Имеет также значение неодинаковая способность плаценты осуществлять защитную функцию, тогда выражено несоответствие между тяжестью гемолитической болезни и титром антител у матери.

С нарастанием желтухи ухудшается общее состояние ребенка, он становится вялым, начинает хуже сосать. На 4—6-й день жизни появляются *симптомы билирубиновой энцефалопатии*.

В клинике билирубиновой интоксикации различают две фазы.

1. Асфиксическая — протекает с гипоксией, ослабле-

нием сосательного рефлекса, гипотонией, летаргией, парадоксальной реакцией на слабые раздражения, урежением дыхания, длительными апноэ, переходящими в асфиксию. Это сопровождается хрипами в легких, цианозом. На фоне резкой гипотонии и гипорефлексии могут появляться тонические судороги разгибательной мускулатуры. Лицо приобретает вид маски с испуганными глазами.

2. Спастическая фаза билирубиновой интоксикации протекает с картиной тяжелого поражения ядер головного мозга, с пронзительным «мозговым» криком, разгибательным гипертонусом, локальной ригидностью затылочных мышц, симптомом «заходящего солнца», при отставании верхнего века во время опускания глазного яблока. Прогностически неблагоприятны дыхательные расстройства. У выживших детей со 2—3-го месяца появляются стойкие двигательные нарушения (спастические парезы, пирамидные знаки), поражение слуха (В. В. Гаврюшов и соавт., 1982).

При третьей клинической форме *ГБН-гемолитической анемии с желтухой и водянкой* уровень гемоглобина падает до 30 г/л, в периферической крови появляется много эритрокариоцитов, мегалобластов при еще большем снижении общего числа эритроцитов (до $1-1,5 \cdot 10^{12}/л$); выражены анизоцитоз и полихромазия; СОЭ увеличена. Нарастают гипербилирубинемия (свыше 130 мкмоль/л), отеки (водянка). Может появиться так называемый синдром сгущения желчи.

Нарушение экскреторной функции печени — причина появления механической желтухи, с повышением в крови конъюгированного билирубина и нарастанием размеров печени. Кал становится обесцвеченным, моча интенсивно окрашенной с определяющимися в ней желчными пигментами. В крови снижается уровень протромбина, увеличивается время кровотечения. На коже образуются геморрагии петехиально-экхиматозного типа.

При выраженных общих отеках с транссудатом в серозных полостях дети кажутся прозрачными. Печень и селезенка у них резко увеличены. Эта наиболее тяжелая форма ГБН редко встречается и заканчивается, как правило, внутриутробной гибелью плода или сразу после рождения.

Диагностика. Для распознавания гемолитической болезни плода имеют значение акушерский и гемотрансфузионный анамнез, применение женщине компонентов крови без учета резус-принадлежности, наличие в анамнезе

выкидышей, мертворожденности. Величина титра антител в крови матери имеет лишь относительное значение для прогнозирования резус-конфликта между матерью и плодом. У новорожденного решающими являются наличие анемии с высоким ретикулоцитозом и нарастающим уровнем неконъюгированного билирубина с положительной прямой пробой Кумбса с эритроцитами, что дает возможность решить вопрос о гемолизе, гемолитической болезни новорожденного.

Аntenатальная диагностика ГБН возможна при динамическом наблюдении антител в сыворотке матери. Нарастание титра антител против резус-антигена (D) во время беременности заставляет думать о резус-несовместимости у плода.

Дифференциальная диагностика ГБН проводится с другими видами гемолитических анемий, в частности с дефицитом активности Г-6-ФД, который может проявиться в периоде новорожденности (см. предыдущую тему и демонстрацию больного). Назначение кормящей женщине лекарств, способных вызвать гемолиз при дефиците активности Г-6-ФД, смазывание пуповины ребенка такими же лекарствами приводят к гемолитическому кризу с падением гемоглобина, повышением ретикулоцитов и неконъюгированного билирубина, увеличением селезенки. При этом прямая проба Кумбса отрицательная, у матери не находят антител против эритроцитарных антигенов ребенка. Определение Г-6-ФД в крови ребенка (а также матери или отца) выявляет дефицит фермента. Надо исключить затянувшуюся физиологическую желтуху новорожденных, семейную негемолитическую гипербилирубинемия с ядерной желтухой — синдром Криглера — Найяра, желтуху и анемию при токсоплазмозе, цитомегалии, сепсисе, врожденном сифилисе, анемии при кровопотерях.

Лечение. Цель терапии гемолитической болезни новорожденных — как можно скорее снизить уровень билирубина в крови ребенка, уменьшить опасность возникновения и развития поражения ЦНС. Начинали лечение ГБН с заменных гемотрансфузий в сочетании с инфузионной терапией — 20 % раствором глюкозы, гемодезом и другими растворами, что в общем давало и дает положительный эффект, но при этом происходили нарушения различных видов обмена, степень которых зависит от тяжести ГБН и объема лечебных мероприятий. В комплексной терапии гипербилирубинемии применяется *светолечение (фототерапия)*. Эффект последнего обусловлен интенсивным

распадом билирубина под действием света (облучения лампами дневного света). Продукты его распада хорошо растворимы в воде и легко выводятся с желчью и мочой (А. М. Большакова, 1982). Одновременно со светотерапией назначают *фенобарбитал (люминал)* (1 мг на 1 кг массы тела), мощный индуктор энзимных систем. Фенобарбитал стимулирует все этапы билирубинового обмена, повышая активность глюкуронилтрансферазы, усиливая выведение связанного билирубина из печеночной клетки и желчных протоков. Максимум действия его отмечается на 4-й день применения. Как самостоятельный метод лечение фенобарбиталом может назначаться лишь при легких формах ГБН.

Для детоксикации организма проводят экстракорпоральную гемосорбцию (Ю. М. Лопухин, М. Н. Молоденков, 1978). Гемосорбция позволяет быстро и эффективно удалять из организма токсические продукты, играющие патогенетическую роль при самых разнообразных заболеваниях, в том числе и при гемолизе; концентрация неконъюгированного билирубина быстро снижается при неизменности содержания белков плазмы.

В случае развития стойкой анемии назначают внутримышечно *витамин B₁₂* по 50 мкг через день, на курс 7—10 инъекций. Кроме того, в течение года проводят три курса лечения *церебролизин*ом и *глутаминовой кислотой* (при наблюдении невропатолога), а также массаж и гимнастику.

Прогноз. У детей, прошедших своевременное лечение, прогноз заболевания благоприятный, они в дальнейшем хорошо развиваются. Однако при тяжелой гемолитической болезни и несвоевременном лечении дети погибают в первые дни жизни или в большинстве случаев в дальнейшем у них обнаруживается поражение ЦНС в виде билирубиновой энцефалопатии, которая проявляется отставанием в физическом и психическом развитии, поражением слуха, нарушением речи и пр.

Профилактика. Предупреждение резус-иммунизации состоит в том, чтобы избежать образования резус-антител у резус-отрицательной матери, для чего применяется *анти-Rh-иммуноглобулин*. Этот препарат назначают матерям, которые еще не сенсибилизированы, т. е. в крови которых нет антител. Кроме того, при абортах и прерывании беременности, если существовал резус-конфликт между плодом и матерью, анти-Rh-иммуноглобулин применяют после прерывания 12-недельной беременности или

рождения ребенка. При рождении первого ребенка вводят 170 мг препарата, при рождении всех последующих резус-положительных детей — по 340 мг (Л. К. Божков, 1983).

Плазмаферез показан беременным при быстром нарастании у них титра антител, особенно если предыдущие беременности заканчивались неблагоприятно, за 3—4 недели до родов их необходимо госпитализировать в родовое отделение родильного дома. Дети, перенесшие гемолитическую болезнь новорожденных, после выписки из родильного дома должны находиться под наблюдением педиатра и невропатолога.

ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

Гемоглинопатии, по определению Ю. Н. Токарева (1983), — это наследственно обусловленные аномалии синтеза гемоглобинов человека. В клинической классификации гемоглинопатий различают «количественные» гемоглинопатии, или талассемии, с нарушением либо отсутствием синтеза одной из глобиновых цепей с неизменной первичной структурой и «качественные» гемоглинопатии, зависящие от аномалий первичной структуры молекул гемоглобина. Характерной представительницей «качественных» гемоглинопатий является серповидноклеточная болезнь.

Характер наследования гемоглинопатий — аутомно-кодминантный, проявляющийся клинически весьма вариабельно, от бессимптомных форм до тяжелых, с постоянными признаками гемолитической анемии. Гомозиготная талассемия представляет большую угрозу для жизни детей.

Немного о структуре нормального гемоглобина. Гемоглобин — белок, представляющий собой глобиновые, полипептидные цепи, связанные с геминной группой. Глобиновые цепи называются α -, β -, γ -, δ -цепями. В большинстве гемоглинов глобиновые цепи попарно одинаковы и обозначаются $\alpha_2\beta_2$ (HbA), $\alpha_2\gamma_2$ (HbF), $\alpha_2\delta_2$ (HbA₂), Hb Говер 2.

В процессе онтогенеза происходит смена синтеза различных типов нормальных гемоглинов, связанная с особенностями снабжения организма кислородом. Так, для эмбриона источником кислорода является материнская интерстициальная жидкость, и в этот период синтезируется эмбриональный гемоглобин, его разновидности обозначают как Говер 1, Говер 2 и Портленд. Плод получает

кислород через плаценту, у него синтезируется fetalный гемоглобин — HbF. Новорожденному кислород поступает через легкие при дыхании, у него происходит синтез гемоглобина, характерного для взрослых (adultus) — HbA, HbA₂, продукция которого резко увеличивается. В то же время уменьшается продукция гемоглобина fetalного: у новорожденных его содержание составляет в среднем 80 %, к 6 месяцам оно снижается до 20 %, к концу первого года — до 3—5 %. У детей старшего возраста и взрослых количество HbF не превышает 1 % общего гемоглобина. Гемоглобин А (HbA) составляет более 90 % общего гемоглобина взрослых людей, около 2 % гемоглобина взрослых представлено A₂-гемоглобином (HbA₂).

ТАЛАССЕМИЯ

И. Б., 5 лет, родом из Ирана, поступил в детский гематологический центр 17.04.84 г. с жалобами на бледность и желтушность, временами повышение температуры до субфебрильных цифр.

Мальчик болен с 6-месячного возраста, когда местные врачи установили диагноз «большая талассемия». За время болезни получал много гемотрансфузий и десферала.

Больной от первой беременности, протекавшей без осложнений. Масса тела при рождении 3750 г, рост 52 см. На грудном вскармливании был до года, ничем больше не болел. Со слов отца, развитие ребенка на первом году соответствовало возрасту, а потом стало отставать. Из анамнеза родителей установлено, что они больны малой талассемией, а кроме того, болен и дядя отца. Таким образом, наш больной — гомозигота, унаследовавший талассемию от обоих родителей, но уже в тяжелой форме.

При поступлении ребенок вялый, безразличный к окружающему. Выражены бледность и желтушность кожи и видимых слизистых. Мальчик пониженного питания, значительно отстает в росте, голова башенной формы, зубы редко посажены. Зев чистый, бледный, нерезко увеличены все группы лимфоузлов (1,5 × 2 — 2 × 2,5 см). В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца громкие, выражен систолический шум на верхушке и в других точках. Живот увеличен в объеме, печень выступает на 5 см, селезенка — на 8 см ниже края реберной дуги, плотные, безболезненные. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Миеелограмма от 24.04.84 г., %: бласты — 0,25, миеелобласты — 0,5; нейтрофильные промиелоциты — 0,75; нейтрофильные миеелоциты — 6,5; нейтрофильные метамиеелоциты — 3,25; нейтрофилы палочкоядерные — 3,75, сегментоядерные — 4,75; сегментоядерные эозинофилы — 0,5; лимфоциты — 6,25; моноциты — 1,5; плазматические клетки — 0,25; ретикулярные клетки — 0,25; проэритробласты — 0,5; пронормоциты — 1,25; нормоциты базофильные — 19,75, полихроматофильные — 39,75, оксифильные — 9,0; ФДКР — 1,25; лейкоэритробластическое соотношение — 0,4:1; КМИН — 1,2; ИСЭ — 0,7. В миеелограмме обращает внимание гиперплазия красного ростка, в результате отношение лейкоцитарного ростка к эритроидному составило 0,4:1 вместо 3—4:1 в норме. Много микро- и макроцитов, полихромазия, пойкилоцитоз, встречаются эритроциты с базофильной зернистостью, тельца Жолли, вакуолизиро-

ванные эритроциты, неравномерная гемоглобинизация цитоплазмы нормоцитов.

Анализы крови от 17.04.84 г.: эритроциты — $1,84 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 51 г/л; цветовой показатель — 0,7; ретикулоциты — 16 ‰; тромбоциты — $49 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $5,2 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 0,5 ‰; метамиелоциты — 1 ‰, палочкоядерные — 7 ‰, сегментоядерные — 38 ‰; лимфоциты — 43 ‰; моноциты — 10 ‰; плазматические клетки — 1 ‰; нормоциты 1:100 л; СОЭ — 40 мм/ч;

от 27.04: эритроциты — $1,72 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 52 г/л; цветовой показатель — 0,9; ретикулоциты — 17 ‰; тромбоциты — $50 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $5,0 \cdot 10^9/л$; СОЭ — 29 мм/ч;

от 15.05: эритроциты — $2,54 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 66 г/л; цветовой показатель — 0,8; ретикулоциты — 19 ‰; тромбоциты — $70 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $6,8 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 2 ‰; метамиелоциты — 1 ‰, палочкоядерные — 7 ‰, сегментоядерные — 48 ‰; лимфоциты — 39 ‰; моноциты — 2 ‰; плазматические клетки — 1 ‰; нормоциты — 7:100 л; СОЭ — 30 мм/ч. Встречаются значительное количество мишеневидных эритроцитов, микроциты, шизоциты, полихромазия, выражен пойкилоцитоз.

Эритроцитарные индексы от 23.04.84 г.: среднее содержание гемоглобина в эритроците — 30 пг (норма 27—32 пг); средний объем эритроцита 105 фл (норма 76—90 фл); толщина отдельного эритроцита — 2,55 мкм (норма 1,85—2,1 мкм); показатель сферичности 2,8 (норма 2,4—4,2).

Гемоглобин плазмы от 18.04.84 г.: содержание гемоглобина в плазме — 28 мг% (норма 0,05—2,5 мг%); от 27.04 — цитохимическая реакция на HbF резко положительная у 41 ‰ эритроцитов.

Реакция на гемосидерин в костном мозге: 50 ‰ нормоцитов составляют сидероциты, 9 ‰ — кольцевые сидероциты.

Возбудитель малярии в эритроцитах не обнаружен.

Биохимические исследования крови от 17.04.84 г.: билирубин — 32,5 мкмоль/л, конъюгированный — 3,42 мкмоль/л; общий белок — 68 г/л; альбумины — 61 ‰; глобулины, ‰: α_1 — 4,2, α_2 — 7,4, β — 11,6, γ — 15,8. Тимоловая проба — 12 ед.; холестерин — 5,1 ммоль/л; АлАТ — 1,86 ммоль/(ч·л); АсАТ — 1 ммоль/(ч·л). Сывороточное железо — 19,6 мкмоль/л (норма — 13,5 — 30 мкмоль/л).

Анализ мочи от 18.04: цвет — светло-желтая, относительная плотность — 1016, прозрачная; белка и сахара нет; лейкоциты — 0—1. Кал на яйца глист — яйца глистов не обнаружены.

На основании анамнеза (родители больны талассемией), объективных данных (бледность и желтуха, гепатоспленомегалия, «башенный» череп, отставание в росте), а также характерных лабораторных показателей (мишеневидные эритроциты в периферической крови, признаки гемолиза в виде повышенного уровня неконъюгированного билирубина, кроме того, высокого содержания фетального гемоглобина) можно считать, что у мальчика большая β -талассемия.

Талассемия (мишеневидно-клеточная анемия, болезнь Кули) характеризуется повреждением (делеция) гена, ответственного за синтез α - или β -цепей. При α -талассемии нарушен синтез α -цепей. Поскольку данная цепь входит в состав всех нормальных фракций гемоглобина, при α -талассемии наблюдается равномерное снижение этих цепей. В основе β -талассемии лежит наследственное угнетение

синтеза β -цепей, входящих в состав HbA. Описаны случаи γ -, δ -, $\beta\delta$ -талассемии с нарушением синтеза соответствующих цепей глобина. Чаще встречается β -талассемия (Л. И. Идельсон, 1985).

Талассемия распространена в основном в зоне субтропического и тропического климата, в Средиземноморье, среди населения Юго-Восточной Азии, Африки, на островах Тихого океана. Отдельные спорадические случаи встречаются во всех районах земного шара, они являются спонтанно возникшими мутациями или занесены из районов с большой частотой β -талассемийного гена. Поскольку гомозиготы погибают, не достигнув детородного возраста, то отбор идет в пользу гетерозигот. Считают, что распространение гетерозиготного гена прямо зависит от селективных факторов. Последние, поддерживающие преимущество гетерозиготного состояния, окончательно не выяснены, но большинство исследователей признает селективным фактором для талассемии малярию. Существует корреляционная зависимость между частотой случаев гетерозиготной β -талассемии и заболеваемостью малярией на о. Сардиния, в низменных районах Азербайджана, в долинах Грузии. Кроме малярии, определенную роль играют родство племен и частота межплеменных браков и браков между кровными родственниками. Различные формы β -талассемии наблюдаются главным образом в Южном Китае, Таиланде и в соседних с ними странах (Ю. Н. Токарев и др., 1983).

Этиология. В основе β -талассемии лежит наследственное угнетение синтеза β -цепей, входящих в состав HbA.

Патогенез. При талассемии не синтезируется или мало синтезируется одна из цепей глобина. В норме синтез цепей глобина α - и не α - (β -, γ -, δ -) сбалансирован и свободных цепей нет. Недостаточный синтез β -цепей при сохранной продукции α -цепей приводит к избытку свободных α -цепей. При электронной микроскопии обнаруживаются избыточные α -цепи в эритрокариоцитах, ретикулоцитах. Эти цепи — главная причина неэффективного эритропоэза при β -талассемии. Эритрокариоциты разрушаются в костном мозге, а эритроциты и ретикулоциты периферической крови — в селезенке. Все это приводит к развитию анемии. При β -талассемии в эритроцитах происходит избыточное накопление фетального гемоглобина (HbF), который обладает повышенным сродством к кислороду, в результате растет тканевая гипоксия, нарушаются рост и развитие ребенка. Избыток миелокариоци-

тов в скелете вызывает деформацию костей (Л. И. Идельсон, 1985).

Клиническая картина. Различают большую и малую талассемию. Проявления большой талассемии обычно начинаются на первом году жизни, как это произошло у больного И. Б. Характерны бледность, тяжелая анемия — гемоглобин до 60—20 г/л, эритроциты до $3-2 \cdot 10^{12}/л$ (у больного И. Б. эти показатели были еще ниже).

В мазках периферической крови — мишеневидные эритроциты (рис. 7), анизо- и пойкилоцитоз, гипохромия эритроцитов.

Увеличение числа клеток эритроидного ряда в костном мозге, характерное для талассемии, является не истинной гиперплазией красного ростка, а результатом накопления функционально неполноценных эритроидных элементов. Увеличение их количества происходит за счет значительного преобладания ядросодержащих клеток красного ряда, а не за счет их созревания и дифференцировки, идет накопление форм, не способных к дифференцировке, разрушающихся в костном мозге, т. е. в значительной мере отмечается неэффективный эритропоэз. В более широком плане под неэффективным эритропоэзом понимают процесс не только внутрикостномозгового лизиса эритроидных ядросодержащих клеток, но и выход в периферическую кровь функционально неполноценных эритроцитов, анемию, отсутствие ретикулоцитоза (Ю. Н. Токарев и др., 1983).

Клетки системы эритрон делят на родоначальные, пролиферирующие, созревающие и зрелые, специфически функционирующие. В миелограмме больного И. Б. резко увеличено процентное содержание созревающих полихроматофильных нормоцитов, что показывает низкую способность их к дифференцировке в зрелые. Значительное количество мишеневидных эритроцитов, полихромазия, вакуолизация эритроцитов и базофильная зернистость свидетельствуют о выходе в периферическую кровь функционально неполноценных эритроцитов. И эта неполноценность заключается прежде всего в недолговечности эритроцитов, быстрой их разрушаемости, что видно из большего среднего объема и толщины отдельного эритроцита, повышенного содержания гемоглобина в плазме и билирубина крови, а также высокого ретикулоцитоза и появления нормоцитов в периферической крови. Наличие большого количества фетального гемоглобина в эритроцитах больного И. Б. подтверждает диагноз β -талассемии.

Кроме анемии и желтухи, для талассемии характерны отставание в росте и изменения в костной системе (особенно со стороны костей черепа), деформация черепа, приводящая к формированию «лица больного анемией Кули» — башенный череп, увеличение верхней челюсти, отдаление орбит и монголоидный разрез глаз, выступание резцов и клыков с нарушением прикуса. Рентгенологически определяется симптом «волосатого черепа» или «ежика», так называемый игольчатый периостоз. В длинных трубчатых костях расширены костномозговые полости, кортикальный слой истончен, часты патологические переломы. У больного И. Б. на рентгенограмме костей черепа выявлен феномен «ежика».

Ранний и частый признак большой талассемии — значительное увеличение селезенки и печени. При развитии гиперспленизма на фоне лейко- и тромбоцитопении развиваются вторичные геморрагии, инфекционные осложнения. Начиная примерно с 8—10 лет возникают осложнения, связанные с перенасыщением органов железом (с гемосидерозом внутренних органов). Гемосидероз миокарда и сердечная недостаточность — основные причины смерти больных анемией Кули.

Гепатомегалия является следствием гемосидероза и заканчивается фиброзом, который при сочетании с интеркуррентными инфекциями приводит к циррозу печени. Фиброз поджелудочной железы осложняется сахарным диабетом, может развиться калькулезный холецистит. Снижение концентрационной способности почек, постоянная аминоацидурия усугубляют гипоксическую дистрофию. Даже больные, прошедшие лечение, умирают в среднем в возрасте 17 лет.

Более редки и очень тяжелы апластические кризы, которые влекут за собой гибель больных. Однако в тех странах, где за этими больными ведут диспансерное наблюдение и где больные периодически получают десферал, срок их жизни значительно увеличился.

По выживаемости выделяют три степени тяжести гомозиготной β -талассемии: 1) *тяжелую*, развивающуюся с первых месяцев жизни ребенка и быстро заканчивающуюся его гибелью; 2) *хроническую*, наиболее часто встречающуюся форму заболевания, при которой дети доживают до 5—8 лет, и 3) *легкую форму*, при которой больные доживают до взрослого возраста. Есть еще *малая форма* этого заболевания, к ней относятся практически здоровые лица со сбалансированным синтезом глобинов

в костном мозге и отсутствием неэффективного эритропоэза. Вероятно, такой формой β -талассемии страдают родители больного И. Б., у них не наблюдается желтухи и анемии, всю жизнь они считают себя практически здоровыми, однако у обоих обнаруживаются мишеневидные эритроциты. Очевидно, родители являются гетерозиготными носителями того же, что и у ребенка, ген талассемии.

Лечение. По данным многих авторов, в том числе отечественных (Л. И. Идельсон, 1975; Ю. Н. Токарев, 1983), лечение талассемии пока мало эффективно. Оно состоит в основном из трансфузионной терапии отмытыми размороженными эритроцитами и введения хелатора десферала, способствующего экскреции с мочой значительных количеств железа, особенно при насыщении организма аскорбиновой кислотой. Назначают препараты, необходимые при напряженном эритропоэзе, в частности *фолиевую кислоту и витамин B_{12}* , другие *витамины группы В (B_1, B_6, B_{15}) и витамин Е*. Аскорбиновая кислота способствует выведению избытка железа из организма и ее включают в схему терапии. Применение глюкокортикоидов считается неоправданным (Ю. Т. Шарабчиев и соавт., 1973). Частые гемотрансфузии, даже отмытых размороженных эритроцитов, влекут за собой опасность развития гемосидероза, для предупреждения которого применяют десферал в суточной дозе для детей 250—500 мг.

Лечение талассемии начинается уже с первых месяцев жизни частыми гемотрансфузиями и десфералом: после каждого переливания эритроцитарной массы в течение нескольких дней внутримышечно вводят десферал. У леченных таким способом детей отмечают меньшее отставание в физическом развитии и снижение проявлений талассемии, уровень гемоглобина при этом поддерживается не ниже 95 г/л, однако отдаленные положительные результаты лечения включают не более 3 лет. Несмотря на то что демонстрируемый больной И. Б. получал примерно такую терапию, у него наблюдались и отставание в росте, и все признаки талассемии, и огромных размеров селезенка. Некоторый терапевтический эффект отмечают при спленэктомии, причем лучшие результаты получены у тех больных, у которых была наиболее резко выражена спленомегалия. Генез этой анемии сложный, включающий нарушенный синтез глобиновых цепей и повышенное разрушение эритроцитов. Степень спленомегалии отражает секвестрацию эритроцитов в селезенке. Больному И. Б.

была удалена селезенка, после чего синтез β -глобиновых цепей у него остался прежний, однако уменьшилась секвестрация эритроцитов, снялось спленогенное воздействие на костный мозг. повысился эритропоэз. Отдаленные результаты спленэктомии (через 3 года) у больного И. Б. таковы, что у него значительно уменьшилось количество кризов и они стали протекать легче. Во время кризов, кроме описанных мероприятий, больному И. Б. проводилось профилактирующее ДВС-синдром лечение (гепарин, курантил, реополиглюкин, размороженная плазма).

СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Серповидноклеточная анемия (СКА) — частая аномалия структуры гемоглобина, гемоглобинопатия — $S\alpha_2\beta_2$ -Глю⁺ → Вал⁻ — широко распространена среди населения тропической Африки и в некоторых областях Индии, реже встречается в странах Средиземноморья, Ближнего и Среднего Востока, в Америке. В последнее время СКА стала встречаться и в Западной Европе (Н. И. Лопатина и др., 1982).

Серповидноклеточная анемия, гемоглиноз S (HbS), «реологическая болезнь», описана в начале 20 в., когда в 1910 г. J. В. Heggick открыл эритроциты серповидной формы в крови больного тяжелой анемией. В 1949 г. L. Pauling установил аномальный тип гемоглобина при этом заболевании, а в дальнейшем V. M. Ingram (1956) доказал, что HbS от нормального HbA отличается тем, что в положении 6 β -цепи глутаминовая кислота замещена валином.

Этиология. Предполагают, что этот метаморфоз (замещение глутаминовой кислоты валином) произошел впервые при инвазии плазмодия малярии как защитный акт, а затем стал наследоваться. Наследуется заболевание аутомсомно и носит кодоминантный характер, поскольку выявляются нарушения у обоих партнеров и в результате отмечается высокий уровень заболеваемости и смертности, обусловленный гомозиготностью.

Патогенез. Замещение глутамина на валин приводит к тому, что при pH 8,6 у HbS вместо отрицательного электрического заряда, характерного для HbA, появляется нейтральный, а это усиливает связь одной молекулы гемоглобина с другой. Смена заряда ведет к развитию у всей молекулы HbS структурной неустойчивости и к уменьшению растворимости восстановленной (отдавшей

кислород) формы HbS. По данным Л. И. Идельсона (1985), HbA, отдавший кислород, растворим вдвое меньше HbA, насыщенного кислородом. Растворимость же HbS при отдаче кислорода уменьшается в 100 раз. Внутри эритроцита HbS переходит в состояние геля, а при пониженном парциальном давлении кислорода осаждается в виде тактоидов — веретенообразных остроконечных кристаллов. Тактоиды растягивают эритроциты, придавая им серповидную форму и способствуя их разрушению. Появление серповидных эритроцитов значительно повышает вязкость крови, что в свою очередь уменьшает скорость кровотока и приводит к закупорке мелких капилляров (Н. И. Лопатина и соавт., 1982). Кислород считают наиболее важным физиологическим фактором полимеризации HbS, уменьшение его концентрации в HbS определяет степень полимеризации. Образованию геля внутри эритроцита способствуют и другие факторы: ацидоз (уменьшение показателя рН от 8,5 до 6,5, что снижает степень сродства гемоглобина к кислороду и этим способствует образованию геля), повышение температуры (до 37 °С), прием некоторых медикаментов (Л. И. Идельсон и др., 1975).

Образование серповидных клеток имеет значение в дальнейшем патогенезе болезни, S-эритроцит теряет пластичность, подвергаясь гемолизу, повышается вязкость крови, возникают реологические нарушения, поскольку серповидные эритроциты застревают в капиллярах с последующими тромбозами (окклюзией) сосудов. В кровоснабжаемых участках тканей вследствие тромбозов возникают инфаркты, сопровождаемые гипоксией. Последняя способствует образованию новых серповидноклеточных эритроцитов и гемолизу.

У гетерозигот HbS составляет 20—45 %, у гомозигот — 60—99 % общего гемоглобина. Заболевание отчетливо проявляется после 6 месяцев жизни ребенка, когда HbF замещается на HbA, у больных же — HbS. Болезнь протекает в виде чередований кризов с ремиссиями. Кризы могут провоцироваться интеркуррентными заболеваниями, климатическими условиями, экстремальными ситуациями.

Клиническая картина. При физикальном обследовании больных выявляются бледность кожи и слизистых оболочек, желтушность, усиливающаяся с возрастом. У младших детей начиная с 6 месяцев пальпируется селезенка, однако уже к 8 годам спленомегалию обнаруживают редко. Это объясняют развитием фиброза на фоне повторных

инфарктов, что приводит к исчезновению спленомегалии («аутоsplenэктомия»).

У 60 % детей, страдающих серповидноклеточной анемией, выявляют гепатомегалию. Нередко отмечают кардиомегалию, при этом на сердце выслушиваются различной интенсивности шумы (Ю. Н. Токарев, 1983). Характерным симптомом является аденопатия, так как инволюция миндалин и аденоидов у таких детей происходит медленно. В желчном пузыре выявляются камни (холелитиаз), довольно часто встречается язва двенадцатиперстной кишки.

Больные СКА имеют характерный только для этого заболевания внешний вид: удлинённый нижний сегмент тела, дорсальный кифоз и люмбальный лордоз, куполообразное («готическое») нёбо, выступающий лоб и «башенный» череп, значительное удлинение конечностей, которое зависит от замедления процессов окостенения в эпифизах, общей задержки созревания костей. Нарушения процессов роста у этих детей отличаются разнообразием: в возрасте до 3 лет, как правило, нет отставания от сверстников, затем отмечается некоторая задержка, до 7—8 лет, а во взрослом возрасте больные имеют нормальный рост или даже несколько выше. Причину противоречивостей в отношении роста объясняют физиологическими особенностями детского организма, наличием позднего — пубертатного — созревания, у мальчиков пубертатный возраст наступает в 16—18 лет, у девочек — в 15—17 лет. Отмечают уменьшение секреции половых желез и недостаток цинка и фолиевой кислоты в крови, что в некоторой мере объясняет отставание в половом развитии, однако уровень интеллектуального развития у этих больных, как правило, нормальный.

Заболевание протекает хронически, больные тяжелой формой анемии живут около 20 лет. Бывают периодические острые состояния — кризы. Различают два типа кризов: I — клинические (болевы́е или вазоокклюзионные), при которых показатели состава гемоглобина и ретикулоцитов не отличаются в основном от нормы; II — гематологические, с резким снижением уровня гемоглобина и выраженным ретикулоцитозом. Нередко кризы сочетаются.

Клинические кризы (болевы́е, вазоокклюзионные, ревматоидные и абдоминальные) начинаются на 2—3-м году жизни ребенка. Они провоцируются инфекционными заболеваниями, лихорадкой, дегидратацией организма, фи-

зическим переутомлением. На Кубе кризы чаще отмечают-ся в зимний период. Клиническая картина зависит от места большего поражения сосудов серповидными эритро-цитами.

Болевой синдром связан с возникновением инфарктов вследствие окклюзии серповидными эритроцитами сосу-дов. Инфаркты могут быть в костном мозге, костях и над-костнице, периартикулярных тканях суставов. Основной признак вазоокклюзионных кризов — боль различной ин-тенсивности, сопровождающаяся температурной реакцией, отеком в области поражения, иногда воспалительной реакцией. Окклюзия плюсневых и пястных костей прояв-ляется синдромом дактилита, ревматоидного криза («hand-foot syndrome».) Эти кризы чаще встречаются у детей в возрасте 1—5 лет. Рентгенологически обнару-живаются остеолитические и остеосклеротические изме-нения. В костном мозге возникают некрозы, инфаркты, развивается жировая эмболия, для которой характерны повышение температуры, беспокойство, тревога, расстрой-ство сознания, кома и другие нарушения психоневроло-гического статуса. Изменения со стороны легких могут заключаться в одышке, кровохарканьи. Расстройства сердечной деятельности отмечаются тахикардией, циано-зом. Могут быть петехии, преимущественно на коже груди. Всегда наблюдается гипоксия, иногда возникают тромбо-цитопения и клиническая картина ДВС-синдрома. Диагно-стическим признаком жировой эмболии может служить появление жирных кислот в моче и (или) слюне. Большое значение придается исследованию глазного дна, при ко-тором обнаруживаются жировые эмболы в сосудах клет-чатки.

Гематологические кризы встречаются чаще у детей. Выделяют четыре типа кризов: апластический, гипер-гемолитический, мегалобластный и «секвестрационный».

Наиболее тяжелый — *апластический криз*, чаще наблюдающийся у детей 5—8 лет. В результате вре-менного прекращения образования эритроцитов резко падает уровень гемоглобина, исчезают ретикулоциты. Наступает аплазия только красного ростка; нарушения лейко- и тромбоцитопоеза, как правило, нет. Отмеча-ются бледность кожи и слизистых оболочек, лихорадка, боли. Боли могут быть в костях, почти всегда бывают явления сердечной недостаточности. При этом в крови содержится до 20 г/л гемоглобина.

Гипергемолитический криз развивается в результате

резкого гемолиза эритроцитов. Кроме бледности и лихорадки, для этого криза характерно нарастание желтушности.

Мегалобластный криз имеет много общего с апластическим, но в данном случае, кроме резкого снижения гемоглобина и ретикулоцитов, в костном мозге происходит мегалобластная гиперплазия красного ростка. При этом кризе большое значение придается хроническому дефициту фолиевой кислоты.

«Секвестрационный» криз происходит при захвате серповидных эритроцитов селезеночными синусами, которые являются местом гибели утративших свою пластичность S-эритроцитов. Кризы такого рода наблюдаются чаще у детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет, при этом селезенка поражается чаще печени. Быстрое увеличение селезенки, побледнение кожи и слизистых оболочек сопровождаются рвотой, напряжением мышц живота из-за болезненности селезенки, симптомами сердечной недостаточности. У детей со спленомегалией отмечаются частые рецидивы, и это нередко приводит к смертельному исходу.

При серповидноклеточной анемии наблюдаются изменения в отдельных органах. Нарушения со стороны сердца отмечаются в виде сердцебиений, одышки. Сердце устойчиво к окклюзионным поражениям в силу того, что сокращение миокарда облегчает прохождение дефектных эритроцитов по сосудам, питающим орган, и это предотвращает развитие тромбов. Однако в результате постоянной гипоксии (хроническая анемия) развивается кардиомегалия.

Легкое поражается инфарктами, которые принимают за пневмонию. У детей торакальный синдром отличается более тяжелым течением, при этом признаков инфекционного процесса в легком не выявляется.

Почки вследствие ишемии поражаются вторичным гломерулонефритом. В клубочковых капиллярах патологоанатомы находят серповидные эритроциты при отсутствии морфологических изменений.

Поражение печени сопровождается нарастанием желтухи при повышении уровня конъюгированного билирубина и активности трансаминаз. Зоны некроза в печени в последующем зарастают фиброзной тканью, гепатопатия может перейти в цирроз. У 10 % больных, по данным Н. Вунн (1977), как и при других гемолитических анемиях, образуются камни в желчном пузыре (холелитиаз).

Вследствие окклюзии сосудов мозга отмечаются неврологические нарушения. Нередки поражения глаз с осложнениями в виде отслойки сетчатки.

Развивающиеся патологические процессы зависят от локализации поражения. У младших детей из-за развития анастомозов в подкожной клетчатке поражений кожи (трофические язвы нижних конечностей) не встречается, у старших детей и взрослых нарушения кровоснабжения могут вызвать некроз кожи.

Данные лабораторных исследований прежде всего характеризуются постоянным присутствием серповидных эритроцитов в периферической крови (рис. 8). Обнаруживаются также анизо- и пойкилоцитоз, гипохромия и полихроматофилия, овалоцитоз, микро- и макроцитоз, встречаются кольца Кебота, нормоциты и тельца Жолли. При дополнительных исследованиях устанавливают повышенную осмотическую резистентность эритроцитов, повышенный или в пределах нормы уровень сывороточного железа. Кроме того, исследование системы гемостаза показывает наличие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови во время вазоокклюзионных кризов (повышение VIII фактора, увеличение числа тромбоцитов, накопление продуктов деградации фибриногена).

Исследование миеелограммы свидетельствует о гиперплазии всех ростков с преобладанием эритроидного, нередко изменения по мегалобластному типу.

Постоянно низкая концентрация гемоглобина и эритроцитопения, устранение функции селезенки («функциональная аспления»), утраченная способность к фагоцитозу клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров (макрофаги блокированы S-эритроцитами) повышают восприимчивость больного к инфекционным заболеваниям, особенно к сальмонеллезу.

Лечение. Специальных методов лечения серповидноклеточной анемии не существует. Применяют комплексную фармакотерапию. Методом выбора являются анальгетики и гидратационная терапия с целью уменьшить вязкость крови, повысить подвижность S-эритроцитов, вызывающих окклюзию капилляров. В тяжелых случаях применяют трансфузии здоровых отмытых размороженных эритроцитов. Назначают ингибиторы образования серповидных эритроцитов, в частности *препараты цинка*, повышающие химическое сродство гемоглобина к кислороду (цинк уменьшает число эритроцитов, имеющих необратимосерповидную форму, благодаря воздействию на мем-

бранную проницаемость). Такой же эффект обнаружен у новокаина (прокаина). Во время окклюзионных кризов показан эритроцитаферез с последующим введением отмытых здоровых эритроцитов.

Прогноз. Важное значение имеет социальное положение в стране, доступность медицинской помощи. Следует отметить, что со временем серповидноклеточная анемия принимает более доброкачественное течение, и большинство больных достигает взрослого возраста.

Профилактика. Эффективные способы профилактики кризов отсутствуют, приобретает значение предохранение больного от воздействия факторов, провоцирующих образование серповидных эритроцитов (гипоксия, ацидоз, дегидратация, холод, тяжелые физические нагрузки, инфекционные заболевания). Всем больным СКА целесообразно назначать фолиевую кислоту для ликвидации часто имеющегося дефицита этого витамина. Принцип профилактики и борьбы с ДВС-синдромом (предупредить который необходимо при тяжелых кризах болезни) изложен в разделе «ДВС-синдром».

Профилактика рождения больного ребенка состоит по возможности в массовом обследовании намеревающихся вступить в брак. Консультация генетика необходима в тех случаях, когда оба супруга являются носителями HbS, для осведомленности их о возможности рождения больного ребенка. Большое значение приобретает пренатальная диагностика СКА путем определения генотипа плода на ранних стадиях беременности, когда мать еще может принять решение о прерывании беременности.

ЖЕЛТУХИ

Н. Б., 14 лет, переведена в детский республиканский гематологический центр г. Минска 05.03.83 г. из детского хирургического центра, куда поступила с подозрением на аппендицит. Аппендицит хирургами был отвергнут и заподозрен ангиохолецистит на фоне конъюгационной желтухи. При поступлении жаловалась на боли в правой половине живота, головную боль. Заболела 04.03, когда повысилась температура до 38,2 °С, появились указанные расстройства, а также желтушность кожи и видимых слизистых оболочек. Нередко поступала в инфекционную больницу, где исключался диагноз вирусного гепатита. Желтуха проходила без специального лечения.

Развитие на первом году жизни нормальное. Привита по возрасту. Нередко болела простудными заболеваниями, на фоне которых часто желтела. Родители считают себя здоровыми, наследственные заболевания отрицают. Ни у кого из родственников желтухи не отмечалось.

Объективно: больная по физическому и нервно-психическому развитию соответствует возрасту. Выражена желтушность, желтушная окраска

склер и нёба. Сердце и легкие без патологических изменений. Живот при пальпации болезнен в области желчного пузыря. Печень и селезенка не пальпируются. В хирургическом отделении больную осмотрел инфекционист, в результате подозрения на инфекционный гепатит были отвергнуты. Больная обследована.

Общий анализ крови в динамике заболевания от 02.03.83 г: эритроциты — $4,9 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 146 г/л; цветовой показатель — 0,9; ретикулоциты — 3 ‰ ; тромбоциты — 70 ‰ ; лейкоциты — $4,5 \times 10^9/л$; эозинофилы — 4%; базофилы — 1%; нейтрофилы палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 39%; лимфоциты — 44%; моноциты — 11%; СОЭ — 2 мм/ч;

от 29.03.: эритроциты — $4,1 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 144 г/л; цветовой показатель — 1,0; ретикулоциты — 3 ‰ ; лейкоциты — $4,8 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 2%; базофилы — 1%; нейтрофилы палочкоядерные — 4%, сегментоядерные — 47%; лимфоциты — 33%; моноциты — 12%; СОЭ — 3 мм/ч;

от 14.04.: эритроциты — $4,2 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 133 г/л; цветовой показатель — 0,9; ретикулоциты — 5 ‰ ; лейкоциты — $6,0 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 8%; нейтрофилы палочкоядерные — 2%, сегментоядерные — 47%; лимфоциты — 37%; моноциты — 6%; СОЭ — 5 мм/ч.

Как видно, гемограмма Н. Б. — вариант нормы.

Миелограмма от 21.03.83 г., ‰: бласты — 2,5; миелобласты — 0,75; промиелоциты нейтрофильные — 8; нейтрофилы палочкоядерные — 12,5, сегментоядерные — 21,75; миелоциты эозинофильные — 0,75; метамиелоциты эозинофильные — 2,25; эозинофилы палочкоядерные — 1,25, сегментоядерные — 1,75; лимфоциты — 16; моноциты — 0,25; плазматические клетки — 0,5; ретикулярные клетки — 0,25; эритробласты — 0,25; пронормоциты — 0,4; нормоциты базофильные — 1,75, полихроматофильные — 22, оксифильные — 0,5; ФДКР — 0,75; миелокариоциты — $42,5 \cdot 10^9/л$; мегакариоциты — $0,053 \cdot 10^9/л$; лейкоэритробластическое соотношение — 2,9:1; КМИН — 0,4; ИСЭ — 0,9.

Данные миелограммы без патологических отклонений.

Биохимические исследования — билирубин в динамике при лечении фенobarбиталом от 09.03.83 г.: неконъюгированный — 73,9 мкмоль/л, конъюгированный — 9,23 мкмоль/л; от 31.03 соответственно 41,0 и 3,42 мкмоль/л; от 14.04 неконъюгированный — 29,2 мкмоль/л, конъюгированный — нет. Г-6-ФД — без недостатка фермента. Трансаминаза — 0,3 ммоль/(ч · л); тимоловая проба — 6 ед., холестерин — 7,68 ммоль/л; щелочная фосфатаза — 77,0 ед., сахар — 4,6 ммоль/л; остаточный азот — 5,6 ммоль/л; мочевины — 9,2 ммоль/л; реакция гемоглютинации на *Iersinia entherocolitica* 1:80, на псевдотуберкулез — отрицательная; СРБ — отрицательная. Общий белок — 72 г/л; альбумины — 69,4%; глобулины, ‰: α_1 — 3,9, α_2 — 5,9, β — 8,9, γ — 11,9; АЛАТ — 0,35 ммоль/(ч · л); АсАТ — 0,5 ммоль/(ч · л). Австралийский антиген в крови не найден.

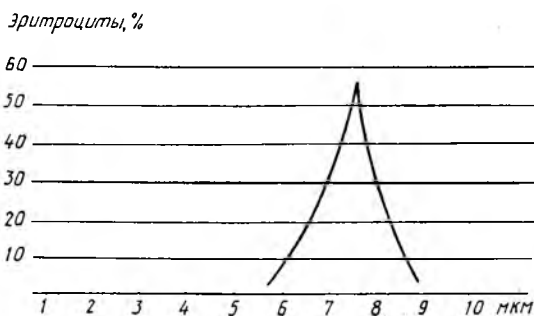
Биохимические исследования обнаружили повышение уровня неконъюгированного билирубина.

Осмотическая резистентность эритроцитов, ‰ гемолиза:

раствор NaCl, ‰	в свежей крови		после инкубации через 24 ч	
	эритроциты больной	норма	эритроциты больной	норма
0,85	0	0	0	0
0,75	0	0	0	0—2
0,65	0	0	0	0—19

раствор NaCl, %	свежей крови		после инкубации через 24 ч	
	эритроциты больной	норма	эритроциты больной	норма
0,60	0	0	2,8	0—40
0,55	0	0	32	15—70
0,50	2—5	0—0	78	36—88
0,45	67	5—45	97	55—95
0,40	96	50—100	100	65—100
0,35	96	90—100	100	72—100
0,30	96	97—100	100	80—100
0,20	98	98—100	100	91—100
0,10	100	100	100	100

Как видно, осмотическая резистентность эритроцитов у больной Н. Б. в свежей крови и после инкубации не отличается от нормальных показателей. Кривая Прайс-Джонса также соответствует норме; 56 % эритроцитов составляют эритроциты с диаметром около 7,5 мкм.



Учитывая эти данные, а также нормальное количество ретикулоцитов в периферической крови и негиперплазированный красный росток в миелограмме, сделано заключение: у больной нарушена конъюгация билирубина, что подтверждает хороший ответ на лечение фенобарбиталом, со снижением билирубина с 73,94 до 29,2 мкмоль/л. Таким образом, поставлен диагноз: конъюгационная желтуха, синдром Жильбера.

Эритроцитометрические показатели: диаметр эритроцитов, мкм: 5,67; 6,3; 6,93; 7,56; 8,19; 8,82; соответственно содержание эритроцитов, %: 1, 8, 18, 56, 13, 4.

Назначения: фенобарбитал по 0,03 г 3 раза в день внутрь в течение 10 дней, аллохол и но-шпа. В результате проведенного лечения состояние больной улучшилось, исчезла желтуха, почти нормализовался билирубин крови и девочка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение детского гематолога.

Желтуха — синдром с характерным желтушным окрашиванием кожи и слизистых оболочек, обусловленным накоплением в тканях и крови билирубина (гипербилирубинемия).

Билирубин образуется при распаде гемоглобина отжив-

ших эритроцитов в макрофагальных клетках. Это так называемый кровяной, свободный или неконъюгированный билирубин, нерастворимый в воде и хорошо растворимый в липидах. В таком состоянии он высоко токсичен и не может выделяться почками или кишечником. Связанный с альбумином неконъюгированный билирубин попадает в печень, проникает в гепатоциты, где происходит его соединение (конъюгация) с глюкуроновой кислотой. Эта реакция катализируется микросомным ферментом гепатоцита — глюкуронилтрансферазой. Конъюгированный билирубин (билирубинглюкуронид) — водорастворимый, выделяется гепатоцитами в желчные ходы, затем попадает с желчью в кишечник (Л. К. Божков, 1983). В кишечнике под действием ферментов и бактерий разрываются глюкуронидные связи и восстанавливаются бесцветные соединения: мезобилирубин, мезобилиноген и стеркобилиноген, из которых в результате спонтанного окисления кислородом образуется желто-коричневого цвета стеркобилин, экскретируемый с калом. Небольшая часть всосавшегося в кишечнике стеркобилиногена, минуя печень, в виде уробилиногена выводится из организма через почки с мочой. В выделенной моче уробилиноген под воздействием света и воздуха окисляется в уробилин.

Следует подчеркнуть, что ферменты системы трансферазы глюкуроновой кислоты являются одной из важнейших дезинтоксикационных систем организма. Так, печень инактивирует не только билирубин, но и кортикостероидные гормоны, сульфаниламиды, антибиотики, транквилизаторы и другие биохимически активные вещества, в том числе билирубин путем образования парных соединений с глюкуроновой кислотой. У детей младшего возраста печень обладает меньшими запасами ферментов, обеспечивающих дезинтоксикационную функцию, чем у старших детей и взрослых лиц (В. В. Гаврюшов и соавт., 1982). В связи с особенностями билирубинового обмена желтуха встречается у детей чаще, чем у взрослых, с наибольшим проявлением у новорожденных.

Классификация. А. Ф. Блюгер (1975) разделил желтухи по анатомическому принципу: 1) надпеченочная; 2) печеночная и 3) подпеченочная. Позже (З. А. Бондарь, 1979) было проведено деление их по патогенетическому принципу на гемолитические, печеночные (паренхиматозные) и обтурационные (механические).

В. А. Таболин различает четыре типа желтух у детей: конъюгационную, гемолитическую, печеночную и механи-

ческую. Выделяют также ложную желтуху — желтушное окрашивание только кожи, без окрашивания слизистых оболочек и склер вследствие накопления каротинов при обильном употреблении моркови, апельсинов или приеме акрихина (А. И. Воробьев, 1984).

К *группе конъюгационных желтух* относятся физиологическая желтуха новорожденных, желтуха недоношенных, транзиторная негемолитическая гипербилирубинемия новорожденных, врожденная негемолитическая гипербилирубинемия новорожденных с ядерной желтухой, конституциональная печеночная дисфункция юношеская и взрослых (синдром Жильбера).

Для конъюгационной желтухи характерно нарушение процессов связывания билирубина в результате недостаточной активности фермента глюкуронилтрансферазы, с помощью которого происходит превращение неконъюгированного (свободного) билирубина в конъюгированный, из-за чего в крови ребенка накапливается неконъюгированный билирубин при отсутствии усиленного гемолиза. В общих чертах в клинической картине этой желтухи отмечается нормальное содержание эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов в периферической крови; печень и селезенка не увеличены.

Физиологическая желтуха новорожденных, или физиологическая гипербилирубинемия, свойственна всем новорожденным и легкая форма ее безвредна для организма ребенка (В. В. Гаврюшов и соавт., 1982).

После рождения в крови ребенка нарастает неконъюгированный билирубин, обуславливающий физиологическую гипербилирубинемия, основной причиной которой является транзиторная неспособность печени к глюкуронизации. Имеет значение почти полное отсутствие транзиторного у-протеина — внутриклеточного акцептора билирубина и недостаточная активность двух основных ферментов: глюкуронилтрансферазы и уридиндифосфоглюкозодегидрогеназы (УДФ) глюкуроновой кислоты. «Дозревание» энзимов глюкуронидизации требует времени. Функция их достигает уровня взрослых к 3—4-й неделе жизни ребенка. В первые недели жизни доношенного ребенка способность печени к связыванию билирубина составляет 20 %, у недоношенного — 1—10 % связывающей способности печени взрослых. Невысокие концентрации билирубина удерживаются в плазме благодаря связыванию с альбумином, по мере насыщения которого повышается количество свободного билирубина. Созда-

ются условия для диффузии последнего в ткани. Жировая ткань может накапливать значительное количество билирубина (отсюда более желтушным будет ребенок — гипотрофик, у него скорее проявится и билирубиновая энцефалопатия). До определенного предела клетки ЦНС от неконъюгированного билирубина охраняет гематоэнцефалический барьер. Однако высокие концентрации билирубина повреждают этот барьер и билирубин начинает накапливаться в ядрах ЦНС, в свою очередь повреждая их клетки.

При физиологической желтухе признаки гемолиза отсутствуют, всегда нормальны показатели красной крови, нет гепатоспленомегалии. Лечение фенobarбиталом и дезинтоксикационная инфузионная терапия бывают необходимы детям с врожденной гипотрофией и недоношенным. В основном же физиологическая гипербилирубинемия не требует никакого лечения. При затянувшейся физиологической желтухе новорожденных необходимо обследование в целях выявления других видов желтухи.

Транзиторная негемолитическая гипербилирубинемия новорожденных связана с высоким уровнем содержания эстрогенов в сыворотке крови матери, обладающих ингибиторным действием на систему глюкуронилтрансферазы. В тяжелых случаях транзиторная гипербилирубинемия проявляется на 1—2-е сутки после рождения и напоминает гемолитическую болезнь новорожденных. Лечение предусматривает замену материнского молока донорским. Назначают фенobarбитал, инфузионную терапию 5—10 % растворами глюкозы с аскорбиновой кислотой.

Врожденная негемолитическая гипербилирубинемия новорожденных с ядерной желтухой, или синдром Криглера — Найяра, — наследственная редкая энзимопатия, при которой отмечается дефицит глюкуронилтрансферазы. При отсутствии в гепатоцитах фермента, переводящего неконъюгированный билирубин в конъюгированный, в крови ребенка накапливается высокий уровень неконъюгированного билирубина. Его токсическое повреждающее действие сказывается на ядрах головного мозга, появляется энцефалопатия, нередко приводящая к смерти детей в самом раннем возрасте; в некоторых случаях неврологические нарушения возникают в 3—5-летнем возрасте.

Развитие гипербилирубиновой энцефалопатии связано с проникновением неконъюгированного билирубина в мозговую ткань и токсическим воздействием его на мета-

болизм клеток, при котором уменьшается потребление кислорода и падает синтез АТФ, это приводит к дегенеративным изменениям нервных клеток, вплоть до гибели. Токсическое поражение других органов билирубином менее выражено, однако встречаются некротические изменения в почках и надпочечниках, пищеварительном тракте, яичниках.

Терапия фенобарбиталом при синдроме Криглера — Найяра неэффективна.

Еще более редкой формой конъюгационной наследственной гипербилирубинемии является *синдром Люцея — Дризколла*, для которого характерен транзиторный дефект в системе глюкуронилтрансферазы. Накопление неконъюгированного билирубина в крови новорожденного также может закончиться ядерной желтухой.

Конституциональная печеночная дисфункция юношеская и взрослых (синдром Жильбера) — конституциональная гипербилирубинемия с аутосомно-доминантным (?) типом наследования — характеризуется интермиттирующим повышением содержания неконъюгированного билирубина в крови вследствие нарушения его транспорта в гепатоцитах к месту соединения с глюкуроновой кислотой. Начало появления желтухи варьирует от периода новорожденности и до 10-летнего возраста.

При синдроме Жильбера желтуха может сопровождаться болями в верхней правой половине живота, иногда тошнотой, чувством полноты в желудке. У старших детей желтуха возникает после физической нагрузки, эмоционального напряжения, приема некоторых лекарств (преднизолон, тетрациклин, сульфаниламиды) на фоне перенесенных ангины, ОРЗ. Как следует из анамнеза больной Н. Б., боли в животе, возникшие при очередном обострении желтухи, напоминали боли при аппендиците, поэтому больную направили в хирургическое отделение. При синдроме Жильбера, как и у демонстрируемой больной, желтуха может протекать без анемии, с нормальным ретикулоцитозом, количеством эритроцитов и уровнем гемоглобина в периферической крови. Печень и селезенка не увеличены. Характерны нормальные пробы печени, за исключением билирубиновой — при обострении синдрома в сыворотке повышается уровень неконъюгированного билирубина.

Желтуха быстро исчезает после приема *фенобарбитала*, который стимулирует все этапы билирубинового обмена, в том числе увеличение активности глюкуронил-

трансферазы и усиление конъюгирования, а также выведения конъюгированного билирубина из печеночной клетки и желчных протоков. Назначение фенобарбитала контролируется исследованием уровня неконъюгированного билирубина крови. В консервативном лечении конъюгационной желтухи, кроме фенобарбитала, используют *желчегонные средства*, повышающие секрецию желчи и уменьшающие закупорку печеночных канальцев.

Надпеченочные гемолитические желтухи — гемолитическая болезнь новорожденных, эритроцитарные энзимопатии, гемоглобинопатии и другие гемолитические анемии с желтухой — отличаются от негемолитических желтух анемией и ретикулоцитозом.

Печеночные желтухи связаны с поражением паренхимы печени. Появление желтухи вызывают гепатиты, обусловленные внутриутробными инфекциями — цитомегалией, вирусом Коксаки, герпесом, сифилисом, листериозом, токсоплазмозом, а также врожденный неонатальный гигантоклеточный гепатит с внутripеченочным холестазом. Сепсис сопровождается токсико-септическим поражением печени с желтухой. При назначении препаратов, метаболизирующихся в печени (левомицетин, эритромицин, линкомицин, тетрациклин, новобиоцин, сульфаниламиды), может произойти токсико-медикаментозное поражение печени, также сопровождающееся желтухой. При заболевании ребенка в первые две-три недели гастроэнтероколитом с токсикозом, рвотой и частым жидким стулом через несколько дней может развиваться гепатит с желтухой при нарастающем увеличении печени. Для печеночной желтухи характерны окрашивание кожи и слизистых оболочек в желтый цвет с зеленоватым оттенком, увеличение печени. В крови накапливается неконъюгированный и конъюгированный билирубин. Если в крови преобладает уровень конъюгированного билирубина, моча начинает интенсивно окрашиваться и окрашивает пеленки в желтый цвет, стул становится слабоокрашенным, светлым. В крови отмечают повышение активности ферментов (трансаминаза, АЛТ и АсАТ), гипоальбуминемия и др.

Лечение гепатогенной желтухи заключается в устранении основной причины, вызвавшей заболевание. Кроме того, применяют патогенетическую терапию, направленную на восстановление функциональных способностей печени.

Механическая (подпеченочная) желтуха развивается

при механической задержке желчи и выявляется у новорожденных как результат пороков развития: внепеченочной или внутривнутрипеченочной атрезии желчных ходов, комбинированной внутри- и внепеченочной атрезии желчных ходов, как следствие поликистоза (наиболее часта киста общего желчного протока), перегибов, перекрутов желчного пузыря, дивертикулов желчного протока. Желтуха появляется при внутривнутрипеченочной гипоплазии желчных капилляров в результате замедленного их развития, а также при сдавлении желчных ходов опухолью.

Клиническая картина механической желтухи очень характерна, с выраженной гепатоспленомегалией, накоплением в крови конъюгированного билирубина, наличием интенсивно окрашенной в желтый цвет мочи и обесцвеченного стула.

Лечение во всех случаях механической желтухи направлено на устранение причины, вызвавшей желтуху. При врожденной атрезии желчных ходов проводят оперативное лечение в первые 1,5 года жизни ребенка. При синдроме сгущения желчи, нередко осложняющем гемолитическую болезнь новорожденных, назначают массаж области желчного пузыря, внутрь 5 % раствор магния сульфата и преднизолон, улучшающий желчевыделительную функцию печени.

Источником гипербилирубинемии могут быть также большие гематомы при гемофилии, болезни Виллебранда и других геморрагических диатезах, при этом необходимо лечение основного заболевания.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Общие вопросы. Система гемостаза — это биологическая система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния крови, с одной стороны, и предупреждение и остановку кровотечений — с другой, путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях. Эта система препятствует убыли крови из циркулирующего русла, способствует нормальному кровоснабжению органов, сохранению необходимого объема циркулирующей крови (З. С. Баркаган, 1985).

В здоровом организме человека кровеносные сосуды постоянно подвергаются «физиологической» травматизации, разрывам вследствие движения, растяжения, сдавления тканей, резких изменений внутрисосудистого давления

и многих других причин (В. П. Балуда и др., 1980), и система гемостаза играет важную роль в поддержании гомеостаза организма. В гемостазе принимают участие стенки сосудов, тромбоциты, плазменные факторы, эритроциты и лейкоциты, экстравазкулярные компоненты (табл. 5).

Табл. 5. Основные компоненты системы гемостаза (по В. П. Балуде и др., 1980)

Внутрисосудистые (кровь)	Сосудистые	Тканевые
Система свертывания крови	Стимуляторы процесса свертывания крови (коллаген, тканевой тромбопластин и др.) и его ингибиторы	Факторы, участвующие в свертывании крови, и ингибиторы этого процесса
Мегакариоцитарно-тромбоцитарный аппарат	Стимуляторы адгезии и агрегации тромбоцитов и их ингибиторы	Тромбоцитагрегирующие факторы
Фибринолитическая система	Активаторы и ингибиторы фибринолиза	Активаторы и ингибиторы фибринолиза
Эритроцитарные и лейкоцитарные факторы гемостаза		
Плазменные кофакторы агрегации тромбоцитов		

Большая роль принадлежит процессам взаимодействия клеток крови и плазменных факторов с коллагеном, биологически активными веществами, изменению ионных состояний в зоне повреждения, биопотенциалу стенки сосуда и другим механизмам.

Координацию системы гемостаза, во многом самоактивируемой, у места повреждения сосуда осуществляют нервная и эндокринная системы (В. А. Кудряшов, 1975).

Стенки сосудов, интима которых обладает высокой тромборезистентностью, прежде всего поддерживают жидкое состояние крови. Известна способность эндотелия синтезировать и выделять мощный ингибитор агрегации тромбоцитов — простациклин, антикоагулянт антитромбин III, активаторы фибринолиза, а также фиксировать на своей поверхности гепарин и активный комплекс гепарин — антитромбин III. С другой стороны, эндотелий синтезирует и выделяет вещества, реализующие гемостатические реакции, необходимый для нормальной адгезии тромбоцитов к коллагену фактор Виллебранда, субэндотелиально

расположенный коллаген, стимулирующий адгезию тромбоцитов и внутренний механизм свертывания крови. Коллаген запускает и фибринолитическую систему (З. С. Баркаган, 1980, 1985).

Участие тромбоцитов в гемостазе обусловлено следующими их функциями. Кровяные пластинки поддерживают нормальную структуру, резистентность и непроницаемость для эритроцитов стенок микрососудов (ангиотрофическая функция). «Подкормка» эндотелия тромбоцитами происходит, как только он истощается, поскольку известно, что клетки эндотелия не способны самостоятельно впитывать нужные им вещества, однако эти клетки активно поглощают тромбоциты со всем, что успели те накопить. Эндотелиальные клетки, лишённые тромбоцитарной подкормки, быстро дистрофируются, становясь повышено ломкими, и начинают пропускать через свою цитоплазму эритроциты. Далее тромбоциты способны прилипнуть к поврежденной стенке сосуда и друг к другу (адгезивно-агрегационная функция), образовывать тромбоцитарную пробку, а также транспортировать к месту повреждения собственные и адсорбированные факторы гемостаза (табл. 6).

Табл. 6. Гемостатические факторы тромбоцитов (по В. П. Балуде и др., 1980)

Фактор	Характеристика
1	Ускоряет превращение протромбина в тромбин
2	Ускоряет превращение фибриногена в фибрин
3	Мембранный или фосфолипидный компонент, участвует в образовании протромбиназы (3-й пластиночный фактор, 3 пф)
4	Антигепариновый
—	Тромбоцитарный фибриноген
—	Антифибринолитический фактор
—	Активатор фибринолиза, действие которого выявляется при активации лизиса сгустков стрептокиназой и урокиназой
—	Тромбостенин — тромбоцитарный актомиозин, обеспечивает движение и контрактильную способность тромбоцитов, ретракцию кровяного сгустка
—	АДФ — эндогенный фактор агрегации
—	Серотонин — сосудосуживающий фактор, стимулятор агрегации
—	Фибринстабилизирующий фактор — тромбоцитарная фибриназа или трансглутаминаза
—	Тромбоксан — производное арахидоновой кислоты, усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов

Агрегация тромбоцитов реализуется рядом стимуляторов: коллагеном, АДФ, арахидоновой кислотой и ее производными (тромбоксан), адреналином, тромбином.

Наиболее важным плазменным кофактором адгезии тромбоцитов к коллагену является циркулирующий в крови гликопротеин — фактор Виллебранда. Тромбоциты накапливают его и выделяют при «реакции освобождения» (З. С. Баркаган, 1985). Кроме того, тромбоциты поддерживают спазм поврежденных сосудов и влияют на свертывание крови и фибринолиз (см. табл. 6).

Безусловно, тромбоциты, являясь своеобразной губкой, адсорбирующей многие плазменные компоненты свертывания крови, активируют свертывание при освобождении этих компонентов. Однако есть собственные тромбоцитарные факторы, участвующие в свертывании крови. Это 3-й пластиночный фактор (3 пф), ускоряющий взаимодействие плазменных факторов свертывания; антигепариновый фактор (4 пф), обладающий высокой антигепариновой активностью, способный потенцировать агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Весьма выражено активирующее влияние тромбоцитов на фибринолиз.

Номенклатура и характеристика основных плазменных факторов свертывания крови представлены в табл. 7.

Табл. 7. Международная номенклатура плазменных факторов свертывания крови (по В. П. Балуде и др., 1980)

Фактор	Наименование	Краткая характеристика
1	2	3
I	Фибриноген	Образуется в печени, белок преципитирует при 56—60 °С, стабилен при хранении плазмы, свертывается тромбином, отсутствует в сыворотке. Время полужизни (ВПЖ) в кровяном русле реципиентов с дефицитом фибриногена 4—6 дней
II	Протромбин	Образуется в печени, гликопротеин, К-витаминозависим, термостабилен, сохраняется в плазме при хранении, отсутствует в сыворотке, трансформируется в активный фермент под влиянием фактора Ха. ВПЖ 3—4 дня
III	Тканевой тромбопластин	Гликопротеин, при взаимодействии с фактором VII активирует фактор X (протромбиназу)

1	2	3
IV	Ионы кальция	Участвуют в активизации ряда факторов свертывания, включаясь в состав их комплексов (кроме комплекса факторов XII + XI, контактная активация которых происходит и в декальцинированной плазме)
V	Проакцелерин, АС-глобулин, лабильный фактор	Образуется в печени, К-витаминозависим, термолабилен, малостоек при хранении плазмы, не обладает ферментными свойствами, но в комплексе с фактором Ха ускоряет в 1000 раз превращение протромбина в тромбин. ВПЖ 15—24 ч
VII	Проконвертин, сывороточный ускоритель превращения протромбина, стабильный фактор	Образуется в печени, К-витаминозависим, термолабилен, сохраняется в сыворотке, стабилен при хранении плазмы. ВПЖ 4—6 ч
VIII	Антигемофильный глобулин	Место синтеза точно не установлено. Белок, образующий комплексную молекулу с фактором Виллебранда. При хранении плазмы быстро инактивируется, в сыворотке отсутствует. Ферментным действием не обладает, резко усиливает влияние фактора IX на фактор X. ВПЖ 12—18 ч
IX	Плазменный тромбопластиновый компонент, фактор Кристмаса	Образуется в печени, К-витаминозависим, присутствует в плазме и сыворотке, в которых длительно сохраняется, термостабилен. ВПЖ 18—30 ч
X	Фактор Стюарта — Прауэр	Образуется в печени, гликопротеин, К-витаминозависим, присутствует в плазме и сыворотке, в которых длительно сохраняется, термостабилен. ВПЖ 48—60 ч
XI	Плазменный предшественник тромбопластина	Место синтеза не установлено, глобулин, инактивируется при 56 °С, сохраняется в плазме и сыворотке, активизируется и сорбируется каолином и целитом. ВПЖ 60 ч
XII	Фактор Хагемана, контактный фактор	Место синтеза не установлено. Спалогликопротеин, стабилен при 56 °С, сохраняется в плазме и сыворотке, подвержен контактной и ферментной активации, адсорбируется каолином и целитом. ВПЖ 60 ч
XIII	Фибринстабилизирующий фактор, фибриназа	Место синтеза неизвестно. Глобулин, термолабилен, стабилен при хранении плазмы, в сыворотке отсутствует. ВПЖ 3—4 дня

Механизмы гемостаза. В зависимости от размеров поврежденного сосуда различают два механизма гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный, или первичный, и коагуляционный, или вторичный. В первом случае ведущее значение в остановке кровотечения принадлежит сосудистой стенке и тромбоцитам, во втором — системе свертывания крови. В процессе остановки кровотечения оба механизма взаимосвязаны.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз осуществляется непосредственно после травмы мелких сосудов: вначале происходит спазм концевых сосудов в месте травмы, обусловленный нейрососудистым рефлексом, дальнейшее сужение сосудов обеспечивается адреналином, который рефлекторно выбрасывается в кровь.

В течение 1—3 с после травмы начинает формироваться гемостатический тромбоцитарный тромб: в месте повреждения сосуда происходит адгезия и агрегация тромбоцитов, они прилипают к поврежденным эндотелиальным клеткам, коллагену. Ведущая роль в первичном запуске агрегации принадлежит АДФ, поступающему из поврежденных сосудистой стенки и эритроцитов (З. С. Баркаган, 1985). Поврежденная стенка сосуда активирует высвобождение из тромбоцитов эндогенных факторов агрегации (АДФ, адреналин, серотонин, тромбоксан). Мощный агрегант тромбин завершает «реакцию освобождения» внутрипластиночных факторов, консолидацию и армирование тромба фибрином. Механизм этот не связан со свертываемостью крови, так как полная несвертываемость ее, вызванная введением гепарина, не нарушает взаимодействия тромбоцитов с коллагеном. Тромбоцитарный тромб останавливает кровотечение лишь в микрососудах с низким артериальным давлением. В сосудах же более крупных, с более высоким давлением крови тромбоцитарный тромб уже не в состоянии обеспечить надежный гемостаз. В таких случаях ведущая роль принадлежит свертывающей системе крови, коагуляционному гемостазу.

«Свертывание крови — многоэтапный каскадный ферментный процесс, в котором последовательно активируются проферменты и действуют силы аутокатализа, функционирующие как сверху вниз, так и по механизму обратной связи» (З. С. Баркаган, 1985).

В свертывающей системе различают внутренний и внешний механизмы, активирующие запуск гемостаза. Для первого из них (внутреннего) необходим контакт белков плазмы с коллагеном и другими субэндотели-

альными структурами, при этом активируется контактный фактор (фактор XII) с последующим запуском свертывания крови по внутреннему механизму. Для второго (внешнего) необходимо поступление из стенки сосуда и тканей в кровь тканевого тромбопластина (фактор III), который в комплексе с фактором VII образует активатор X. Оба механизма необходимы для нормального гемостаза.

В коагуляционном гемостазе выделяют четыре последовательные фазы: I — формирование активной протромбиназы; II — образование тромбина; III — образование фибрина и IV — послефаза, представленная процессами ретракции и фибринолиза (рис. 9).

Взаимодействие между ферментными и неферментными факторами происходит в сложных белково-липидных

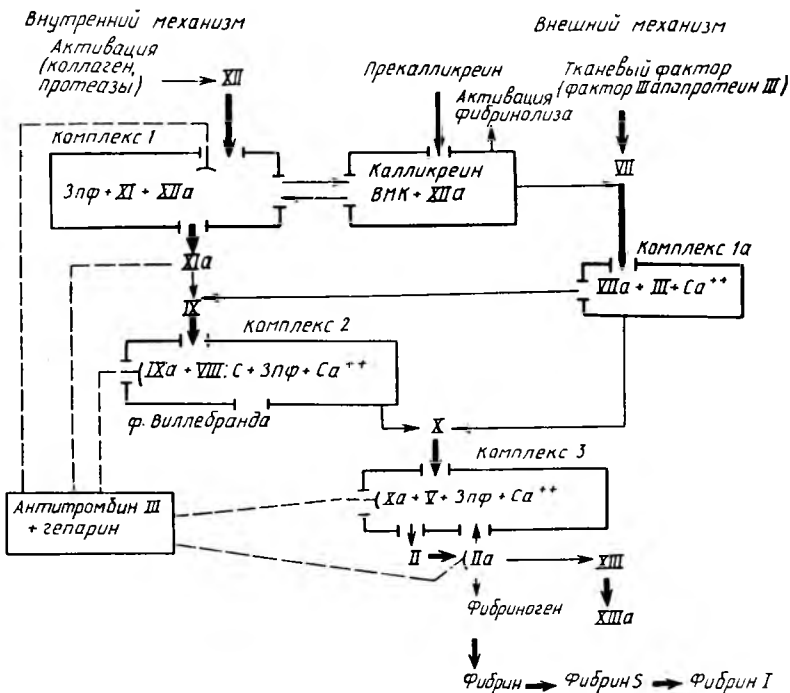


Рис. 9. Каскадно-комплексная схема свертывания крови (по З. С. Баркагану, 1985):

тонкие стрелки — активирующее влияние; толстые — превращение в активированные формы; пунктирные линии — ингибирование.

комплексах, которые образуются на разных ступенях коагуляционного каскада. В активации начальных этапов свертывания крови участвует калликреин-кининовая система.

При внутреннем механизме активации протромбиназы в контакте с коллагеном или какой-либо другой чужеродной поверхностью активируется фактор XII, который через калликреин-кининовую систему вступает во взаимодействие с XI фактором и превращает его в активную форму. Это начальная «контактная» фаза ускоряется фосфолипидным фактором тромбоцитов (3 пф) и не требует ионов кальция (фактор IV). Все последующие фазы коагуляционного каскада начиная с активации фактора IX нуждаются в ионизированном кальции.

В первом комплексе факторов внутреннего механизма «XIIa + XI + 3 пф» активируется фактор IX; в комплексе «фактор IXa + VIII Ca^{++} + 3 пф» — фактор X; в комплексе «фактор Xa + фактор V + Ca^{++} + 3 пф» — фактор V, действует энзиматически на протромбин, превращая его в тромбин (протромбиновый комплекс, протромбиназа).

Во внешнем механизме формирования протромбиназной активности образуется комплекс факторов «III + VII + Ca^{++} », направленный на активацию фактора X. Далее процесс свертывания переходит во вторую фазу — фазу превращения протромбина в тромбин. В третьей фазе тромбин отщепляет фибринопептиды А и В от молекул фибриногена, превращая их в фибрин-мономеры, которые спонтанно полимеризуются в волокна фибрина. Тромбин активирует фактор XIII, который укрепляет фибрин-полимеры (фибринстабилизирующий фактор), переводит растворимый фибрин S (Solubile) в нерастворимый фибрин I (Insolubile). В сгустке фибрина задерживается много форменных элементов крови — эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, последние вызывают уплотнение и ретракцию сгустка.

Фибринолиз. Свертывающая система крови функционально взаимосвязана с фибринолитической, кининовой и системой комплемента. Фибринолитическая система, обеспечивающая лизис фибрина в кровяном русле, запускается теми же факторами, что и свертывание крови. Фактор XIIa взаимодействует с прекалликреином и высокомолекулярным кининогеном плазмы (ВМК) и активирует пламиноген. Фибринолиз идет тем быстрее, чем выше локальная концентрация пламиногена в сгустках.

Кроме ферментной фибринолитической системы, в организме находится неферментативный фибринолиз, осуществляемый комплексом гепарин—антитромбин III—адреналин и функционирующий в физиологических условиях (Б. А. Кудряшов, 1977).

Ингибиторы свертывания крови. Существенная сторона гемостаза — ингибирование процессов свертывания крови. Ингибиторы сохраняют жидкое состояние крови в циркуляции, препятствуют переходу локального тромбообразования в распространенное (Б. А. Кудряшов, 1975). Известны две группы естественных ингибиторов свертывания крови: 1) первичные, предшествующие свертыванию крови, и 2) вторичные, образующиеся в процессе свертывания крови, протеолиза (З. С. Баркаган, К. М. Бишевский, 1978).

Антитромбин III является наиболее мощным ингибитором свертывания, действующим не только как анти-тромбин, но и как инактиватор факторов Ха, IXa, XIa, XIIa, VIIa, V. На антитромбин III и его кофактор — гепарин приходится $\frac{4}{5}$ физиологической антикоагулянтной активности. В семьях с наследственным дефицитом антитромбина III имеется выраженная склонность к тромбозам (тромбофилия). В процессе гемостаза образуются дополнительные антикоагулянты в виде «отработанных» факторов свертывания крови: мощный антикоагулянт фибрин («антитромбин I»), адсорбирующий и инактивирующий большие количества тромбина; продукты фибринолиза, также являющиеся антикоагулянтами, делают молекулы фибриногена недоступными воздействию тромбина. Поэтому определение в плазме продуктов расщепления фибриногена и фибрина (ПДФ) плазмином имеет значение в распознавании локального (регионального) и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома). В патологических условиях могут накапливаться мощные иммунные ингибиторы свертывания крови, специфические антитела против того или иного фактора, например ингибиторы факторов VIII и IX при гемофилии.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Геморрагические диатезы и синдромы — это склонность организма к кровоточивости системного характера. Классификация геморрагических диатезов, составленная

рабочей группой Международного комитета ВОЗ по геморрагиям и тромбозам, включает четыре группы болезней в зависимости от того, в каком звене гемостаза произошли главные нарушения: 1) в свертываемости крови и фибринолизе — коагулопатии; 2) в тромбоцитарном звене, включающем количественные (тромбоцитопении и тромбоцитемии) и качественные (тромбоцитопатии) нарушения тромбоцитов; 3) в сосудистом звене (вазопатии) — формы, при которых главная роль в развитии кровоточивости принадлежит системному поражению микроциркуляторного русла; 4) с одновременным нарушением в разных звеньях системы гемостаза: геморрагические диатезы, характеризующиеся коагуляционной, тромбоцитарной и сосудистой кровоточивостью. Из наследственных заболеваний к этой группе относят болезнь Виллебранда во всех ее вариантах, из приобретенных — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).

Несомненно, и в первых трех группах есть определенная взаимосвязь всех звеньев гемостаза. Например, при геморрагическом васкулите, относящемся к вазопатиям, ведущая патогенетическая роль принадлежит диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови (ДВС-синдрому). Каждой группе диатезов соответствуют свои анамнестические ориентиры, определенная клиническая картина, тип кровоточивости, которые помогают назначить необходимые лабораторные исследования и в конечном итоге прийти к правильному диагнозу и лечению.

Выяснение анамнеза наследственного или приобретенного диатеза влияет на объем диагностических тестов. Например, хроническая многолетняя рецидивирующая кровоточивость гематомного типа у лиц мужского пола, передающаяся женщинами, свидетельствует о том, что врач имеет дело с гемофилией. С другой стороны, приобретенная острая кровоточивость привязана к различным заболеваниям и диагностика ее носит ситуационный характер. Так, ДВС-синдром может развиваться при очень многих патологиях: шоке, сепсисе, остром внутрисосудистом гемолизе, синдроме массивных трансфузий, терминальных состояниях.

Важным в диагностике геморрагических диатезов является определение типа кровоточивости (З. С. Баркаган, 1980). Различают пять типов кровоточивости. Для *первого, гематомного, типа* характерны глубокие напряженные и болезненные кровоизлияния в суставы, в мыш-

цы, подкожную клетчатку, под фасции и т. д. Эти кровоизлияния вызывают расслоение и деструкцию тканей, сдавление нервов, запоздалые, возникающие не сразу после травмы длительные кровотечения. Гематомный тип кровоточивости бывает почти исключительно при гемофилии.

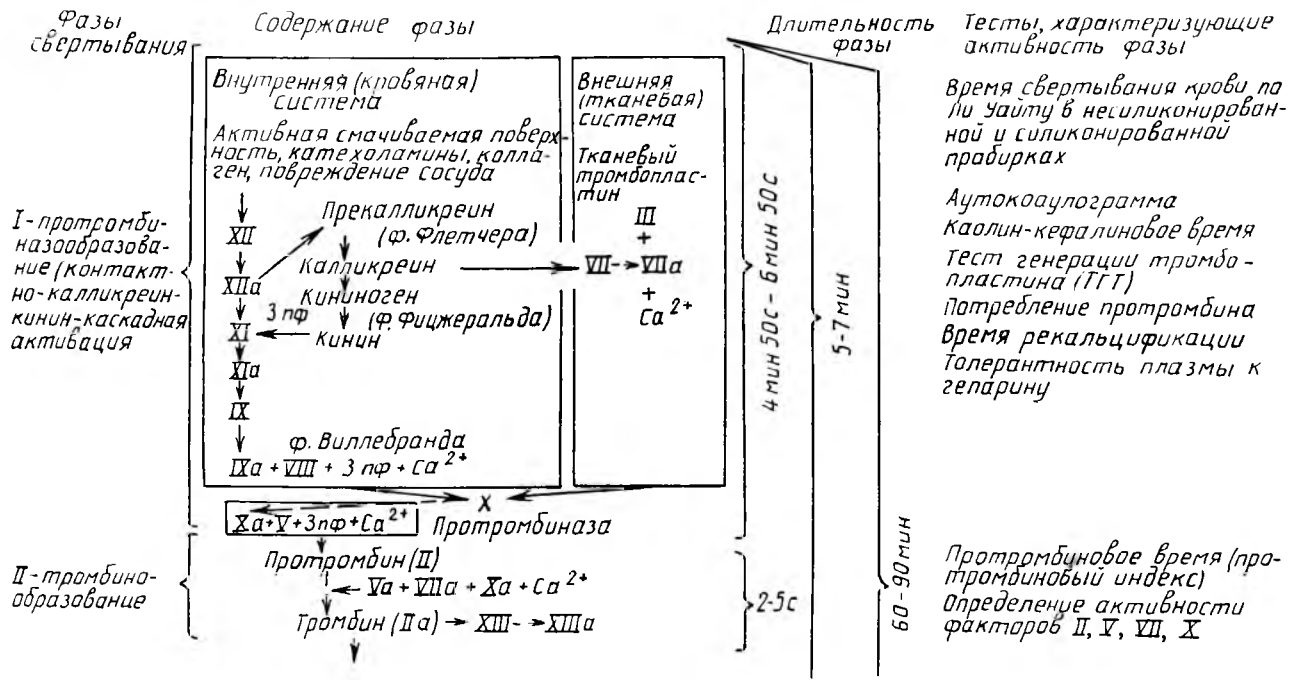
Второй тип — *петехиально-пятнистый, или микроциркуляторный*. На коже легко появляются безболезненные петехии и экхимозы и более крупные поверхностные кровоизлияния, развивающиеся незаметно для больного. Характерны десневые, носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения, анемизирующие больных. Микроциркуляторная кровоточивость характерна для тромбоцитопений и качественных дефектов тромбоцитов.

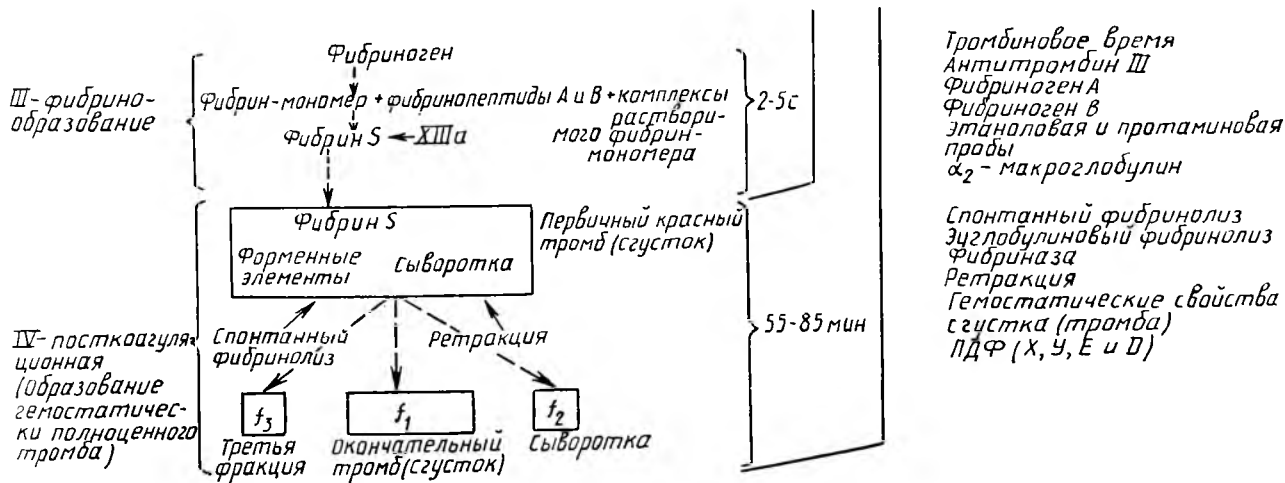
Третий тип — *микроциркуляторно-гематомный* (смешанный). Он свойствен болезни Виллебранда, а также ДВС-синдрому.

Четвертый тип — *васкулитно-пурпурный* — геморрагии, обусловленные множественным очаговым воспалением, чаще иммунного генеза в микрососудах кожи и внутренних органов (почек, кишечника, легких). Такие поражения характерны для геморрагического васкулита — геморрагические высыпания в основном на коже конечностей и ягодиц, симметричные; элементы сыпи четко отграничены от окружающей кожи, слегка приподняты из-за отека; часто высыпаниям предшествуют эритема, крапивница, зудящий дерматит, ангионевротический отек. В центре элементов сыпи возможно появление пузырьков и некрозов, затем корочек.

Пятый тип — *микроангиоматозный* — наблюдается при наследственной телеангиэктазии (болезнь Рандю — Ослера), проявляется упорными повторяющимися кровотечениями одной-двух локализаций, чаще носовыми. Источником кровопотери служат телеангиэктазы, которые обнаруживаются при осмотре губ, слизистых оболочек полости рта, носа и кожи (З. С. Баркаган, 1980). Руководствуясь данными анамнеза и зная тип кровоточивости, врач получает более полную ориентацию, в каком направлении следует вести лабораторные исследования.

Лабораторное исследование системы свертывания крови приводит к суммации данных в виде *гемостазиограммы* (Е. П. Иванов, 1983). Клиническая интерпретация гемостазиограммы, базирующейся на теории свертывания крови, позволяет выявить основное звено патологии





Тромбиновое время
 Антитромбин III
 Фибриноген А
 Фибриноген В
 Этиловая и протаминовая
 грады
 α_2 - макроглобулин

Спонтанный фибринолиз
 Эцглобулиновый фибринолиз
 Фибриназа
 Ретракция
 Гемостатические свойства
 сгустка (тромба)
 ПДФ (X, Y, E и D)

Рис. 10. Схема свертывания крови (по Е. П. Иванову, 1981):
 сплошные стрелки — активирующее действие; пунктирные — превращение факторов в активную форму.

гемокоагуляции и в связи с клиническим типом кровоточивости и анамнезом поставить диагноз, наметить правильное лечение (табл. 8, рис. 10).

В табл. 9 нормальные показатели гемостазиограммы сравниваются с показателями опасных зон гипо- и гиперкоагуляции. Коагулограммы у исследуемых больных включают девять типов. Тесты в коагулограмме располагаются в той последовательности, в какой протекают реакции свертывания и противодействующие им факторы противосвертывания крови. Интерпретация коагулограммы осуществляется следующим образом: в коагулограмме больного подчеркиваются все индексы, отклоняющиеся от нормы. Анализ их позволяет оценить состояние гемокоагуляции, нарушения свертывающего или противосвертывающего процесса. Сопоставив данные коагулограммы с клиническим состоянием больного, делают заключение о характере нарушения гемостаза, решают вопрос о диагнозе и намечают пути коррекции системы свертывания крови.

В *коагулограмме I* отмечаются укорочение времени свертывания крови, каолин-кефалинового времени, времени по показателям аутокоагулограммы, наличие фибриногена В. Кроме того, сокращено тромбиновое время, снижена активность антитромбина III, резко повышена толерантность плазмы к гепарину (значительно ускорена нейтрализация и возможно функциональное неиспользование добавленного извне гепарина). Данные коагулограммы I показывают ускорение протромбиназообразования и повышенную скорость образования тромбина в организме, в то же время снижение антикоагулянтных свойств. Коагулограмма отражает состояние гиперкоагуляции с признаками интенсификации внутрисосудистого свертывания крови (наличие фибриногена В). Такое состояние гемокоагуляции может вызвать тромбоз или перейти в коагулопатию потребления с развитием ДВС-синдрома. Тип коагулограммы I бывает у больных в 1—7-й дни послеоперационного периода, особенно с гнойно-септическими осложнениями, при гипертонической болезни. Для коррекции такого предтромботического состояния необходимо вводить гепарин и гепаринизированную плазму (замороженную), богатую антитромбином III. Показаны антиагреганты (аспирин, курантил, эскузан, трентал), а также активаторы фибринолитической системы (никотиновая кислота, папаверин).

Табл. 8. Гемостазиограмма (по Е. П. Иванову, 1983, сокращенный вариант)

Вид гемостаза	Тесты	Опасная зона гипокоагуляции (кровоточивость)	Норма	Опасная зона гиперкоагуляции (тромбоз)	Показатели у исследуемого
1	2	3	4	5	6
Первичный гемостаз	Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$	< 100	140—150	> 450	
	Длительность кровотечения, мин:				
	по Дьюку	> 4	1—3	—	
	по Айви	> 7	1—7	—	
	Адгезия тромбоцитов, %	< 20	30—40	> 40	
	Агрегация тромбоцитов, %	< 20	30—40	> 40	
Резистентность капилляров (количество петехий по манжеточной пробе)		> 5	5	—	
	I фаза (протромбиназообразование)	Время свертывания по Ли Уайту, мин:			
		в несилконовой пробирке	> 10	5—7	3—4
	в силиконовой пробирке	> 25	14—20	≤ 10	
Вторичный гемостаз (коагулограмма)	Аутокоагулограмма, с:				
	на 8-й минуте	> 13	7—11	≤ 6	
	на 10-й »	> 13	7—11	≤ 6	

1	2	3	4	5	6
	Каолин-кефалиновое время, с	>50	35—45	<30	
II фаза (тромбинообразование)	Протромбиновый индекс	<0,5	0,7—1,1	<1,1	
III фаза (фибринообразование)	Фибриноген А, г/л	<1,5	1,7—3,5	<4,0	
	Фибриноген В (продукты деградации фибрина, фибриногена)	—	—	++ и более	
Антикоагулянты	Толерантность плазмы к гепарину, мин	>17	10—16	<9	
Фибринолиз	Антитромбин III, с	<69	19—69	<18	
	Спонтанный фибринолиз, %	>20	10—20	<9	
	Эуглобулиновый фибринолиз, мин	<140	150—200	>250	
Гемостатические свойства кровяного сгустка	Ингибиторы фибринолиза, усл. ед.	<1,5	1,5—2,0	>2,0	
	Ретракция, %	<50	60—75	>80	
Клинический тип нарушения гемостаза	Фибриназа-XIII, с	<40	50—100	>100	
	Гематокрит, %	<0,32	0,35—0,5	>0,55	
		Кровоточивость, кровотечение, ДВС-синдром	Гемостаз не нарушен	Тромбозы, тромбоземблии, ДВС-синдром	

Табл. 9. Основные типы коагулограммы в клинической практике (по Е. П. Иванову, 1981)

Фаза свертывания	Тесты	Норма	Патология								
			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
I-протромбиназообразование	Время свертывания крови по Ли Уайту, мин:										
	в несилеконированной пробирке	5—7	4*	3*	6	5	14*	35*	9*	5	8
	в силеконированной »	14—20	5*	4*	12	6*	32*	85*	18	14	19
	Каолин-кефалиновое время, с	35—45	27*	20*	40	30*	60*	58*	52*	38	32
	Аутокоагулограмма, с:										
	на 6-й минуте	8—12	9	7*	9	8	14*	26*	14	12	11
8-й »	7—11	6*	6*	9	7	13*	23*	10	9	8	
10-й »	7—11	5*	6*	8	7	12*	21*	10	8	8	
II-тромбинообразование	Протромбиновый индекс	0,7—1,1 (70—110 %)	0,8	1,0	0,85	0,7	0,6*	0,85	0,35*	0,85	0,8
III-фибринообразование	Фибриноген А, г/л	1,7—3,5	1,8	2,2	3,8	1,2*	0,5*	2,5	2,8	3,2	3,6
	Фибриноген В	—	2+	3+	+	3+	4+	—	—	—	—
Антикоагулянтная система	Тромбиновое время, с	14—16	10*	8*	15	11*	25*	18	19*	20*	17
	Антитромбин III, с	19—69	14*	12*	64	18	10*	50	55	68*	52

Окончание табл. 9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
IV — посткоагуляционная	Толерантность плазмы к гепарину, мин	10—16	6*	3*	12	10	30*	35*	17	15	18*
	Спонтанный фибринолиз, %	10—20	12	0*	2*	28*	8*	12	16	65*	10
	Зуглобулиновый фибринолиз, мин	150—200	170	450*	600*	140	400*	200	140	40*	156
	Фибриназа, с	50—100	85	140*	80	55	45	30*	55	45*	40*
	Ретракция, %	60—75	65	85*	75	70	55*	65	60	58	25*
	Гематокрит, %	0,35—0,5	0,48	0,5	0,43	0,35	0,3	0,4	0,3	0,4	0,38
	Протамниновая проба	—	—	—	—	+	2+	—	—	—	—
	Этаноловая проба	—	—	—	—	2+	—	—	—	—	—

Примечание. Звездочкой обозначены показатели, существенно отклоняющиеся от нормы.

Коагулограмма II характеризуется более сильной активацией фазы свертывания крови, депрессией антикоагулянтной и фибринолитической систем, усилением плотности кровяного сгустка, ростом активности фибриназы. Эта коагулограмма отражает еще более резкую гиперкоагуляцию. Такой тип коагулограммы свойствен гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома, встречается также у больных с предтромбозами и тромбозами. При коагулограмме II показаны гепарин, гепаринизированная размороженная плазма, антиагреганты — реополиглюкин, компламин, курантил, трентал, введение активаторов фибринолиза (после создания гипокоагуляционного фона) — никотиновая кислота, но-шпа, папаверин, фибринолизин, плазмаферез.

В коагулограмме III снижен спонтанный фибринолиз в результате потребления активных факторов этой системы (задержан эуглобулиновый фибринолиз), имеются ПДФ (фибриноген В — +). При соответствующей клинической картине (геморрагический васкулит) для коррекции фибринолиза назначают сосудорасширяющие препараты, никотиновую кислоту, никошпан, вводят гепаринизированную плазму.

В коагулограмме IV резко укорочено время свертывания крови в силиконированной пробирке и по показателям аутокоагулограммы в крови появляется большое количество продуктов деградации фибрина и фибриногена (положительные протаминавая и этаноловая пробы и реакция на фибриноген В), снижается антитромбиновая активность, развивается умеренная гипофибриногенемия (снижен уровень фибриногена А), повышается спонтанный фибринолиз. Отмечается гиперкоагуляция с явлениями коагулопатии потребления. Если последнюю не прервать, гиперкоагуляция перейдет в гипокоагуляционную фазу со всеми клиническими признаками ДВС-синдрома. Коагулограмма IV встречается при гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома с признаками коагулопатии потребления.

Коагулограмма V отражает приобретенную гипофибриногенемию с расстройством всех фаз свертывания: значительно замедлено протромбинообразование, резко повышены антикоагулянтные свойства крови, имеется большое количество продуктов деградации фибрина и фибриногена, обладающих антикоагулянтным действием, снижены ретракция и фибринолиз. Выражена третья стадия ДВС-синдрома. При коагулограмме V необходимы

интенсивная инфузионная коррекция, требующая правильного сочетания гемостатических средств с гепарином, антипротеазами и антиагрегантами, частый контроль проводимого лечения, плазмаферез.

Коагулограмма VI свидетельствует о гипокоагуляции вследствие резкого нарушения протромбинаобразования. Такая коагулограмма характерна для гемофилии, гипергепаринемии. Гемофилия корригируется антигемофильными факторами (криопреципитатом фактора VIII), гипергепаринемия — протамином сульфата.

В коагулограмме VII снижен протромбиновый индекс, увеличено тромбиновое время. Изменения во второй фазе характерны для врожденного недостатка II, V, VII или X факторов свертывания крови. Такой тип коагулограммы наблюдается при геморрагической болезни новорожденных (К-гиповитаминоз), паренхиматозных поражениях печени. При этом эффективно введение викасола, плазмы, препарата PPSB, содержащего II, VII, X и IX факторы свертывания крови.

В коагулограмме VIII увеличено тромбиновое время и активирован фибринолиз. Такая гипокоагуляция бывает при шоке, при лечении фибринолитическими препаратами. Коррекция проводится ϵ -аминокапроновой кислотой, контрикалом, трасилолом, их сочетанием с гепарином (в зависимости от того, является фибринолиз первичным или вторичным), показан плазмаферез.

Коагулограмма IX отражает снижение ретракции. Это гипокоагуляция, возникшая вследствие уменьшения числа тромбоцитов или функциональной их неполноценности. Такой тип коагулограммы встречается при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях. Проводится соответствующая терапия — глюкокортикоидами, тромбоцитарной массой (Е. П. Иванов, 1983).

Таким образом, оценка анамнеза, типа кровотечения, структуры коагулограммы дает возможность врачу поставить диагноз геморрагического заболевания и наметить более полное обследование и лечение.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

О. Б., 9 лет, поступила в детское гематологическое отделение 26.08.82 г. с жалобами на носовое кровотечение, кровавую рвоту. Из анамнеза известно, что больная страдает тромбоцитопенической пурпурой с 4 лет. Обострения бывают до 4—5 раз в год в виде носовых кровотечений и тромбоцитопении. Неоднократно лечилась в областном гематологическом отделении, были клинические ремиссии. Последний раз в стационаре находилась в мае 1982 г., выписана по настоянию

родителей без геморрагий, но с пониженным числом тромбоцитов ($50,0 \cdot 10^9/\text{л}$). Родилась девочка от первой нормально протекавшей беременности с массой 3100 г. На искусственном вскармливании с месячного возраста. До года не болела. Физическое и нервно-психическое развитие нормальное. После года начала страдать частыми ОРЗ. При лечении аллергических реакций не наблюдалось. Матери и отцу по 32 года, отец страдает атопической аллергией. Материально-бытовые условия в семье удовлетворительные.

При поступлении состояние девочки средней тяжести. Активна, контактна. На коже туловища и конечностей «синяки» и отдельные мелкоточечные петехии. Незначительное носовое кровотечение. Зев чистый. Избыточно развит подкожно-жировой слой. Лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень выступает на 2 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание не нарушены, окраска стула, со слов девочки, обычная, раньше была черная. Обследование показало, что в периферической крови отмечаются стойкая тромбоцитопения, постгеморрагическая анемия и ретикулоцитоз.

Анализ крови до спленэктомии от 23.08: эритроциты — $2,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 74 г/л; цветовой показатель — 1,0; ретикулоциты — $45 \text{ }^0/\text{оо}$; тромбоциты — $4,6 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $9,0 \cdot 10^9/\text{л}$; палочкоядерные — 2 %, сегментоядерные — 56 %; лимфоциты — 26 %; моноциты — 7 %; СОЭ — 10 мм / ч;

от 06.09: эритроциты — $2,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 71 г/л; цветовой показатель — 0,89; ретикулоциты — нет; тромбоциты — $7,2 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $12,0 \cdot 10^9/\text{л}$; палочкоядерные — 3 %, сегментоядерные — 77 %; лимфоциты — 15 %; моноциты — 4 %; СОЭ — 4 мм / ч.

Анализ крови после спленэктомии от 22.09: эритроциты — $3,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 116 г / л; цветовой показатель — 0,94; ретикулоциты — $50 \text{ }^0/\text{оо}$; тромбоциты — $25,9 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $16,4 \cdot 10^9/\text{л}$; палочкоядерные — 5 %, сегментоядерные — 65 %; лимфоциты — 18 %; моноциты — 8 %; СОЭ — 21 мм / ч;

от 05.10: эритроциты — $3,66 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 108 г/л; цветовой показатель — 0,9; тромбоциты — $14,6 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $15,0 \cdot 10^9/\text{л}$; палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 69 %; лимфоциты — 17 %; моноциты — 10 %; СОЭ — 5 мм/ч;

от 12.10: эритроциты — $4,05 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 110 г / л; цветовой показатель — 0,82; тромбоциты — $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $17,9 \cdot 10^9/\text{л}$; палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 62 %; лимфоциты — 25 %; моноциты — 11 %; СОЭ — 2 мм / ч.

В гемостазиограмме удлиненное время кровотечения по Дьюку — 10, 25, 12 мин, снижена ретракция кровяного сгустка (53,3 %). Костный мозг от 30.08: умеренно богат клеточными элементами. Мегакариоцитов достаточное количество ($0,047 \cdot 10^9/\text{л}$), разной степени зрелости, тромбоцитов в мазках не обнаружено.

Биохимический анализ крови и анализ мочи — варианты нормы.

Поставлен диагноз: тромбоцитопеническая пурпура, хроническое рецидивирующее течение, постгеморрагическая анемия (средней степени тяжести).

В течение месяца проведено лечение преднизолоном из расчета 1, 2, затем 3 мг / кг массы тела в сутки, в результате кровотечения из носа уменьшилось, но не прекратилось, и количество тромбоцитов не увеличилось. Поэтому, учитывая длительность заболевания, стойкую анемию, кровоточивость и отсутствие эффекта от преднизолотерапии, больной 21.09 в детском хирургическом центре была удалена селезенка.

После спленэктомии, как видно из анализов крови, увеличения количества тромбоцитов по-прежнему не произошло, однако у больной прекратилось носовое кровотечение и не возобновлялось, остались единичные мелкие петехии на ногах. Продолжена консервативная терапия преднизолоном в малых дозах (0,5 мг / кг массы тела в сутки), про- дектином — 0,25 г внутрь 3 раза в сутки, карбонатом лития — по 0,15 г 3 раза в сутки внутрь. Нормальный уровень тромбоцитов у больной восстановился спустя 8 месяцев, обострений не было.

Больная О. Б. вошла в число больных, у которых не наблюдалось эффекта от спленэктомии сразу. Однако, как следует из литературы и результатов разработки историй болезни детей, лечившихся в Белорусском гематологическом центре, у этих больных, как правило, эффект отсрочен, тромбоциты восстанавливаются спустя 0,5 года и больше после спленэктомии (Т. А. Никифорова, 1986).

Тромбоцитопеническая пурпура относится к геморрагическим диатезам с нарушением тромбоцитарного компонента гемостаза и обусловлена уменьшением количества тромбоцитов крови (ниже минимальной нормы — $150 \cdot 10^9/\text{л}$), которое может быть вызвано усиленным их разрушением, повышенным потреблением и недостаточным образованием; чаще проявляется тромбоцитопения при повышенном разрушении тромбоцитов, хотя все эти механизмы могут сочетаться у одного больного.

Этиология. Тромбоцитопении в подавляющем большинстве приобретенные, т. е. в их основе не лежат генетически запрограммированные аномалии в мегакариоцитарно-тромбоцитарном аппарате или в системе, регулирующей тромбоцитопоз. В мировой литературе есть единичные наблюдения наследственных тромбоцитопений, связанных с нарушением синтеза тромбоцитопоэтинов в организме, а также с недостатком ферментов гликолиза или цикла Кребса (Л. И. Идельсон, 1985). Все приобретенные тромбоцитопении подразделяют на иммунные и неиммунные. Иммунные встречаются чаще, на их долю приходится 4 / 5 всех тромбоцитопений (В. П. Балуда и др., 1980).

Неиммунные тромбоцитопении могут быть обусловлены механической травмой тромбоцитов — при гемангиомах, спленомегалиях; угнетением пролиферации клеток костного мозга — при апластической анемии, химическом или радиационном повреждении миелопоэза; повышенным потреблением тромбоцитов — при ДВС-синдроме; дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты (Л. И. Идельсон, 1979, 1985).

Иммунные тромбоцитопении подразделяют на: 1) изоиммунные, обусловленные транспортом антитромбоцитарных антител от матери к плоду (в результате у ребенка наблюдается тромбоцитопения в течение первых недель

жизни) либо появлением в крови ребенка таких антител после гемотрансфузий; 2) гетероиммунные (гаптеновые), связанные с образованием антител в ответ на изменение антигенной структуры тромбоцитов под воздействием вирусов (после ОРЗ) или лекарственных препаратов; 3) аутоиммунные, к которым относится большинство форм так называемой «идиопатической тромбоцитопенической пурпуры» (термин «болезнь Верльгофа» не употребляется).

Аутоиммунные тромбоцитопении в свою очередь подразделяются на следующие группы с направленностью антител только против: 1) антигенов тромбоцитов; 2) антигенов тромбоцитов и мегакариоцитов; 3) мегакариоцитарного антигена и 4) против антигена, общего для тромбоцитов и эритроцитов либо тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов. Аутоиммунный тромбоцитоз может быть идиопатическим, когда причину аутоагрессии установить не удается, и симптоматическим. Аутоиммунные тромбоцитопении встречаются в основном у взрослых (и, возможно, у детей старшего возраста); для детей характерны гетероиммунные формы (Л. И. Идельсон, 1979).

Заболевание может возникнуть в любом возрасте начиная от периода новорожденности, однако чаще в 5—6 лет. После 10 лет заболевание чаще встречается у девочек, примерно в 3 раза.

В этиологии *гетероиммунных (гаптеновых) тромбоцитопений* ведущее место занимают инфекции и медикаменты, которые оказывают повреждающее воздействие на тромбоциты. В результате изменяется их антигенная структура, тромбоциты становятся «чужими» для иммунных клеток и последние образуют антитромбоцитарные антитела. У больной О. Б. тромбоцитопения возникла на фоне частых ОРЗ, возможно вирусный антиген воздействовал повреждающе на тромбоциты, в результате против них начали образовываться антитела (гетероиммунная форма тромбоцитопении).

Патогенез. В развитии тромбоцитопенической пурпуры имеет значение тромбоцитоз, гибель кровяных пластинок под воздействием антител. При этом продукция и количество мегакариоцитов в костном мозге увеличиваются, возрастает и продукция тромбоцитов; однако мегакариоциты интенсивно расходуются на образование тромбоцитов, которые быстро поступают в кровь и быстро гибнут, преимущественно в селезенке под влиянием антител, образующихся главным образом селезеночным пулом

лимфоцитов. Тромбоциты формируются внутри зрелого мегакариоцита — гигантской клетки костного мозга, достигающей 60—120 мкм и отличающейся еще большим, чем у промегакариоцита, ядром; цитоплазма клетки синеватая (сиреневая), в ней видна азурофильная красноватая зернистость. В нормальном мазке костного мозга можно встретить и распадающиеся мегакариоциты, окруженные кучками тромбоцитов.

При тромбоцитопениях тромбоциты, как правило, не обнаруживаются, но видно много мегакариоцитов, значительно больше, чем в нормальном мазке, отшнуровка тромбоцитов происходит и на стадии промегакариоцитов. Костный мозг может наполниться обилием молодых синих мегакариоцитов (их ошибочно называют недеятельными). При тромбоцитопенической пурпуре продолжительность жизни тромбоцитов сокращается с 7—10 дней до нескольких часов, а продукция их в костном мозге возрастает в несколько раз. Это так называемые *гиперрегенераторные тромбоцитопении*, у детей они составляют большинство клинических форм заболевания. Однако если антитела направлены и против мегакариоцитов, тогда этот росток представляется опустошенным. Это *гипорегенераторная тромбоцитопения*, она может быть не только иммунной. Гипорегенераторными являются тромбоцитопении при апластических анемиях, лейкозах, лучевой болезни, метастазах рака в кости. Если антитела направлены против общих антигенов разных клеток крови, тогда тромбоцитопении сочетаются с гемолитической анемией, иммунной лейкопенией.

В патогенезе тромбоцитопении имеют значение функциональные особенности тромбоцитов, участие их в гемостазе с выполнением ангиотрофической функции — тромбоциты питают эндотелий сосудов. Важна и вторая, адгезивно-агрегационная функция: тромбоциты способны приклеиваться к поврежденным участкам сосудистой стенки и друг к другу, образуя тромбоцитарную пробку.

Таким образом, в патогенезе кровоточивости при тромбоцитопенической пурпуре главное место занимает тромбоцитопения. Лишенные тромбоцитарной подкормки, стенки сосудов быстро дистрофируются и начинают пропускать через себя эритроциты, особенно при травмах, даже весьма незначительных, что вызывает длительную кровоточивость, при этом нарушен тромбоцитарный гемостаз.

Клиническая картина. Тромбоцитопеническая пурпура характеризуется петехиально-пятнистым типом кровоточивости, при больших травмах — экхиматозным. На местах инъекций появляются кровоизлияния, выражены кровотечения из слизистых оболочек. Часто за одну-две недели до появления кровоточивости у ребенка бывает какая-либо инфекция. Температура тела при появлении геморрагий, как правило, нормальная, редко субфебрильная. Кровоизлияния возникают чаще спонтанно либо после микротравм, единичные или множественные.

Кожа поражается асимметрично, петехии и экхимозы полиморфны, наряду с крупными экхимозами (до 8 × 12 см) бывает и мелкоочечная петехиальная сыпь. Характерна полихромность кровоизлияний, в зависимости от времени их появления от ярко-красной (пурпурной) или сине-зеленоватой до желтой. Полное рассасывание крупных экхимозов затягивается до 3 недель.

Отмечается неадекватность травмы и кровоизлияния — ничтожная травма может вызвать значительное подкожное кровоизлияние. Еще более характерны спонтанные, безо всяких травм кровоизлияния, как правило, происходящие ночью. Геморрагии чаще наблюдаются на конечностях и на туловище, особенно на передней поверхности, бывают и на лице. Е. Франк (1915) описал больного с кровоизлиянием в стекловидное тело глаза, с развившейся в последующем слепотой. Появление кровоизлияний в области головы считается серьезным симптомом, который указывает на возможность кровоизлияния в мозг.

Кровоизлияния на слизистых оболочках можно обнаружить более чем у половины больных. Различные по размерам, форме и количеству, они хорошо видны на слизистых ротовой полости, миндалинах, на задней стенке глотки. Характерны кровотечения в естественные полости, особенно носовые кровотечения, они обнаруживаются почти у каждого больного ребенка, упорные и обильные, ведущие к анемизации (в частности, у больной О. Б. к анемизации привели длительные носовые кровотечения). В полости рта наблюдаются десневые геморрагии, а также геморрагии из языка, миндалин, из лунки удаленного зуба. Описано кровотечение из ушей. Кровавая рвота бывает вторичной вследствие заглатывания крови при носовом кровотечении, однако у части больных имеют место кровотечения из желудка; может быть кровь в стуле вследствие желудочно-кишечного кровотечения, при этом носовое и желудочное кровотечение сопровождается черной

окраской стула, при кишечном кровотечении он бывает с примесью алой крови.

Гематурия при тромбоцитопенической пурпуре отмечается редко, нефриты не наблюдаются. У девочек старшего возраста нередки маточные кровотечения (меноррагии и метроррагии).

Может быть кровохарканье (Л. И. Идельсон, 1979). Описаны кровоизлияния в мозг и мозговые оболочки. В 1980 г. в детском республиканском гематологическом центре наблюдалась больная 10 лет с развившимся кровоизлиянием в мозг при уровне тромбоцитов $0-5 \cdot 10^9/\text{л}$. По жизненным показаниям ей была удалена селезенка, в результате через неделю количество тромбоцитов достигло $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$, а через 2 недели установились нормальные показатели ($250,0-300,0 \cdot 10^9/\text{л}$). Кровоизлияние претерпело обратное развитие с исчезновением периферической неврологической симптоматики, и больная была выписана в удовлетворительном состоянии. Отдаленные результаты — наблюдение в течение 8 лет, рецидивов не отмечалось. Если при тромбоцитопенической пурпуре и наступают смертельные исходы, то это, как правило, от кровоизлияния в мозг. А. М. Абезгауз, Г. К. Левский (1963) описали «кровавый пот» у больных при тромбоцитопении — кровь сочится из кожи *per diapedesin*. При тромбоцитопенической пурпуре отмечаются симптомы жгута и шипка. Увеличение печени и селезенки нехарактерно для этого заболевания, увеличенную селезенку можно наблюдать только при симптоматических тромбоцитопениях.

В периферической крови снижен уровень тромбоцитов, иногда до полного их исчезновения, но всегда определяется нормальное содержание плазменных факторов свертывания крови (или даже повышенное). Количество эритроцитов и уровень гемоглобина могут быть также нормальными или отмечается постгеморрагическая анемия (от ее выраженности зависит число ретикулоцитов), число лейкоцитов не нарушено, иногда выражен лейкоцитоз с эозинофилией. Лейкопения наблюдается при сочетанном поражении двух или трех ростков гемопоэза. У демонстрируемой больной О. Б., по данным анализов, до спленэктомии была постгеморрагическая анемия, после удаления селезенки прекратились носовые кровотечения, нормализовалось число эритроцитов и повысился уровень гемоглобина, однако тромбоциты остались на прежнем уровне.

Для костного мозга при тромбоцитопенической пурпуре

характерно увеличенное число мегакариоцитов или нормальное их количество — $0,05 \cdot 10^9$ — $0,15 \cdot 10^9$ /л (А. И. Воробьев, 1985), много молодых форм с круглыми ядрами и синей цитоплазмой; тромбоциты вокруг таких молодых мегакариоцитов не обнаруживаются или обнаруживаются очень редко из-за быстрого поступления их в кровь, а не из-за плохой их отшнуровки (Л. И. Идельсон, 1979). После спленэктомии число мегакариоцитов уменьшается до нормы, что нужно расценивать как положительный эффект лечения.

Диагностика. Тромбоцитопеническую пурпуру можно заподозрить по наличию несимметричной петехиально-пятнистой геморрагической сыпи на коже и, как правило, носовых кровотечений. Диагноз подтверждается сниженным числом тромбоцитов в периферической крови, нормальным содержанием основных плазменных факторов свертывания крови, нормальным или повышенным количеством мегакариоцитов в костном мозге, раздражением красного ростка, если были кровопотери.

При исследовании гемостазиограммы получают характерное увеличение времени кровотечения по методу Дьюка (30 мин и более), которое в норме составляет не более 4 мин, и уменьшение ретракции кровяного сгустка (менее 60 %). Свертываемость крови по Ли Уайту, как правило, нормальная, 7—10 мин.

Дифференцировать тромбоцитопеническую пурпуру с наследственными тромбоцитопатиями (с тромбоцитопенией) помогает семейный анамнез. При наследственных тромбоцитопатиях сокращена жизнь кровяных пластинок в связи с неполноценностью мембран или дефицитом ферментов в самих пластинках.

Лечение. При подозрении на тромбоцитопеническую пурпуру больной госпитализируется. Обязателен строгий постельный режим до восстановления минимального физиологического уровня тромбоцитов ($150 \cdot 10^9$ /л). Терапевтические мероприятия делятся на три этапа. Первый из них включает кортикостероидную терапию длительностью до 3 месяцев, второй — спленэктомию и третий, если удаление селезенки не дало эффекта, лечение малыми дозами преднизолона (если преднизолон не ускоряет восстановление числа тромбоцитов, то уменьшает опасность кровоизлияния в мозг). Применяется плазмаферез.

Преднизолон назначается в первоначальной дозе 1 мг / кг массы тела больного в сутки в 3 приема внутрь, в первой половине дня. В тяжелых случаях через 5—7 дней

дозу преднизолона повышают в 1,5—2 раза. Эффект терапии сказывается в течение первых дней лечения. Первые «порции» кровяных пластинок почти полностью уходят на «подкормку» эндотелия. Вначале прекращается геморрагический синдром, затем начинается рост числа тромбоцитов (Л. И. Идельсон, 1979). Лечение продолжается до восстановления нормального уровня тромбоцитов. Затем дозу преднизолона постепенно снижают под «прикрытием» делагила или плаквенила. Если на фоне снижения преднизолона уровень тромбоцитов падает, вновь назначают его исходные высокие дозы. Около 10 % больных не реагируют на терапию преднизолоном вообще или наблюдается частичный эффект: кровоточивость прекращается, а тромбоцитопения остается. При отсутствии эффекта от преднизолонотерапии через 2—3 месяца от начала лечения встает вопрос о спленэктомии. После удаления селезенки, если спленэктомия оказалась нерезультативной сразу, эффект может оказаться отсроченным, тромбоциты восстанавливаются до нормальных цифр спустя 0,5 года и больше, ранее неэффективные кортикостеронды могут дать хороший результат при назначении их в малых дозах прерывистыми курсами длительно. Здесь показан и плазмаферез.

Местно при кровотечениях, особенно носовых, применяют *гемостатическую губку, тромбин, ε-аминокапроновую кислоту (ε-АКК), адроксон*. Рационально внутрь назначать ε-АКК, эстрогены, прогестины, адроксон. Не рекомендуется внутривенно вливать тромбоциты при иммунных тромбоцитопениях, поскольку это усугубляет тромбоцитоллиз. При глубокой анемизации на фоне кровопотерь можно переливать отмытые эритроциты (лучше отмытые размороженные) из расчета 8—10 мл / кг массы тела больного. Нельзя назначать лекарства, нарушающие агрегационные свойства тромбоцитов: аспирин, бутаднон, индоцид, барбитураты, кофенн, карбенициллин.

После выписки из стационара больной находится на диспансерном учете в поликлинике у гематолога. Ему проводят санацию всех очагов инфекции, особенно полости рта, дегельминтизацию. Родственников информируют о том, что ОРЗ и обострения очаговых инфекций могут провоцировать у ребенка заболевание. Постепенно вводят закаливающие процедуры и лечебная физкультура, тщательно контролируется пищевой дневник с устранением аллергических продуктов.

Стойкая тромбоцитопения без кровотечений нуждается

в малых дозах прерывистой преднизолонотерапии, иногда длительной. Школьникам в этот период показаны учеба на дому, щадящий от травм режим. При выздоровлении диспансерное наблюдение за ребенком осуществляется не менее 2 лет. Прогноз, как правило, благоприятный.

ГЕМОФИЛИЯ

В. Ш., 14 лет, поступил в гематологическое отделение 23.03.85 г. с болями в левом коленном суставе и увеличением его в объеме, которые обнаружены утром после сна. Со 2-го года жизни мальчик страдает гематомным типом кровоточивости, в основном в суставы, чаще в левый коленный, были и межмышечные. Возникали обильные кровотечения после экстракции зубов, после малых травм — из слизистых десен, носа. Родился мальчик от первой беременности с массой 3900 г, ростом 50 см, развитие на первом году жизни нормальное. В 1,5 года стали появляться «синяки», в это же время обследован в БелНИИПК и был установлен диагноз «гемофилия А».

Матери 36 лет, отцу 40 лет, оба здоровы, брат матери страдает гемофилией А. Материально-бытовые условия в семье удовлетворительные. Мальчик учится в школе. Ежегодно весной и осенью при эпизодах кровоточивости лечится в детском гематологическом отделении.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести. Жалуется на боли в левом коленном суставе, невозможность активных движений. Левый коленный сустав резко увеличен в объеме, горячий на ощупь, движения ограничены. Правый коленный сустав также утолщен, но в данный период безболезнен и в нем сохраняются активные движения. На коже голеней, бедер «синяки» разной давности. Зев чистый. Зубы санированы. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца чистые, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, печень на 1,5 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание не нарушены. Менингеальных симптомов нет. Температура тела 36,6 °С.

Анализ крови от 25.03.85 г.: эритроциты — $3,43 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 107 г/л; цветовой показатель — 0,94; лейкоциты — $5,6 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 1%; сегментоядерные — 65%; лимфоциты — 42%; моноциты — 1%; СОЭ — 10 мм/ч;

от 04.04.85 г.: эритроциты — $4,32 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 142 г/л; цветовой показатель — 0,99; лейкоциты — $4,9 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 1%; палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 52%; лимфоциты — 42%; моноциты — 4%; СОЭ — 2 мм/ч. Группа крови больного 0 (I), время свертывания крови по Ли Уайту от 25.03.85 г. — 30 мин, от 04.04.85 г. — 5 мин.

Анализ мочи в пределах нормы, в кале яйца глистов не обнаружены.

На основании жалоб, объективных данных и данных лаборатории поставлен диагноз: обострение гемофилии А, гемартроз левого коленного сустава. Назначено лечение криопреципитатом антигемофильного фактора (VIII). Всего введено 5 доз (струйно внутривенно). На область сустава назначены токи УВЧ (5 сеансов), затем 10 сеансов фонофореза с гидрокортизоном, с последующими массажем и ЛФК.

Состояние больного улучшилось и это видно по анализам крови: исчезла анемия I степени, нормализовалось свертывание крови.

Этиология. Гемофилия относится к коагулопатиям с наследственным нарушением гемостаза, для которых ха-

рактерна изолированная недостаточность одного какого-либо фактора свертывания крови. Различают гемофилию А (классическая гемофилия), обусловленную дефицитом фактора VIII, и гемофилию В (болезнь Кристмаса), связанную с дефицитом фактора IX. По частоте гемофилия А составляет 70—78 %, гемофилия В — 6—13 %. На дефицит этих двух факторов свертывания приходится 96—98 % всех наследственных коагулопатий. От 0,3 до 1,5 % составляет дефицит факторов VII, V, X. Все остальные коагулопатии относятся к редчайшим формам (З. С. Баркаган, 1985).

О том, что гемофилия — наследственное заболевание, было известно еще до V в. н. э. Уже тогда знали о женщинах-передатчицах гемофилии сыновьям. Женщины-кондукторы могут передавать гемофилию не только своим детям, но через дочерей-кондукторов внукам, правнукам и более позднему потомству, по этой причине наследственность гемофилии в клинике не всегда распознается. Вместе с тем гемофилия в семье может возникать и спорадически.

Заболевание описано в 1784 г. Фордайсом. Термин «гемофилия» предложил Ф. Хопфф (1928), ученик И. Шенлейна.

На увеличение времени свертывания крови у больных гемофилией указал наш соотечественник А. А. Шмидт в середине 19 в., в дальнейшем это было подтверждено исследованиями И. Х. Райта (1906), Х. Сали (1910) и др. Частота гемофилии в разных странах колеблется от 6,6 до 18 на 100 000 жителей мужского пола.

У людей, как известно, женский пол определяется парой хромосом XX, а мужской — Ху. Гены, регулирующие синтез факторов VIII и IX, локализуются в X-хромосомах половых клеток. Хромосомы в результате мутации могут утратить гены, ответственные за биосинтез факторов свертывания крови. Считают, что заболевание вызывается мутацией расположенного на X-хромосоме гена, обуславливающего биосинтез антигемофильного фактора. Этот ген рецессивен и хромосома, ответственная за гемофилию, обозначается X^h . Кондукторы заболевания — женщины, имеющие вторую нормальную X-хромосому, как правило, не страдают кровоточивостью, так как активность X^h -хромосомы замаскирована доминантными генами, находящимися в хромосоме X. У мужчин же, получивших от матери-кондуктора X^h -хромосому, эта болезнь проявляется, поскольку в X^h -хромосоме нет генов, обуславливающих биосинтез факторов VIII и IX, так же

как и в у-хромосоме. Однако активность фактора VIII у женщин-кондукторов гемофилии снижена наполовину по сравнению с нормой, и у них может наблюдаться кровоточивость во время родов, при операциях, травмах. У женщин-гомозигот, унаследовавших две пораженные X-хромосомы — от больного гемофилией отца и от матери-носителя патологического гена, возникает неприкрытая гемофилия в тяжелой форме. Имеются данные о возможном участии в регуляции синтеза фактора VIII и аутомных локусов.

Причиной гемофилии могут служить количественные и качественные изменения факторов свертывания крови. Наследственность гемофилии не всегда удается установить. Кроме наследственной, различают спонтанную (спорадическую) форму, которая является следствием вновь возникших мутаций и составляет около 28 % для гемофилии А и 9 % для гемофилии В. В настоящее время известно, что мутации при сперматогенезе в 30 раз выше, чем при овогенезе. Поэтому мутация генов в X-хромосоме может с большей вероятностью первоначально произойти в организме отца, нежели матери. Носительство гена гемофилии обнаруживается при детальном изучении семейного геморрагического анамнеза, расспросе обо всех кровных родственниках больного (пробанда) по материнской линии. По правилам наследования гена, сцепленного с X-хромосомой, все дочери больного гемофилией являются гетерозиготными его носителями и передатчицами болезни. Сыновья же больного гемофилией, получившие X-хромосому от здоровой матери, здоровы сами и не могут передать болезнь своему потомству, а сыновья передатчиц гемофилии имеют равные шансы получить от матери нормальную или поврежденную X-хромосому, родиться здоровыми или больными. Точно также дочери кондукторов в равной мере бывают или не бывают носителями гена гемофилии.

Патогенез. Развитие кровоточивости происходит в связи с нарушением свертывания крови вследствие недостатка факторов VIII, IX или XI.

Клиническая картина. Для гемофилии характерны периодически повторяющиеся эпизоды кровоточивости, очень выражена сменяемость устойчивости и повышенной чувствительности к травмам. Гемофилия характеризуется прежде всего гематомным типом кровоточивости — большими межмышечными, внутримышечными гематомами, повторяющимися острыми кровоизлияниями в суставы, на

фоне которых возникают хронические артриты. Могут быть носовые, желудочно-кишечные кровотечения. Наблюдаются возрастные особенности характера кровоточивости. Так, у новорожденных, как правило, бывают обширные кефалгематомы, поздние кровотечения из пупочного канатика, подкожные и внутрикожные кровоизлияния. У большинства детей не наблюдается геморрагий, пока они не начинают ползать и ходить (у больного В. Ш. они проявились в 1,5 года).

Относительно ранние признаки гемофилии — массивные гематомы на волосистой части головы, возможны внутричерепные кровоизлияния, к 1,5—2 годам характерны кровоподтеки на лбу, конечностях, десневые кровотечения, кровотечения из прикушенного языка, массивные межмышечные гематомы на ягодицах (наши наблюдения). Вакцинация на первом году жизни также не обходится без кровоточивости.

Кровоизлияния в суставы у детей первых 2 лет жизни редки, а если бывают, то, как правило, в голеностопный. Кровотечениями при прорезывании и смене зубов, из лунки удаленного зуба, из пульпы кариозных зубов (кариес у больных гемофилией можно найти в 100 % случаев) страдают дети в преддошкольном и младшем школьном возрасте. Присоединяются и начинают преобладать кровоизлияния в разные суставы, чаще коленные.

Характерна определенная сезонность обострений гемофилии с двумя «пиками» или «месяцами риска», из них первый приходится на весенний период, с марта по май, второй на осенний и частично зимний — ноябрь, декабрь. В остальное время года отмечается довольно равномерная частота обострений, без особых спадов и подъемов. Каждому больному нужно знать о «месяцах риска», поскольку профилактика травматизма в этот период может надолго уберечь больного от кровоточивости.

По тяжести течения, которая строго коррелирует со степенью дефицита фактора VIII или IX в плазме больного, гемофилию подразделяют на следующие группы: а) с уровнем фактора VIII или IX 0—1 % — крайне тяжелая форма; б) 1—2 % — тяжелая форма; в) 2—5 % — форма средней тяжести; г) выше 5 % — легкая форма, но с возможностью возникновения тяжелых и даже смертельных кровотечений при травмах и хирургических вмешательствах, проводимых без достаточной заместительной терапии криопреципитатом VIII или IX фактора (З. С. Баркаган, 1985).

Кровотечения при гемофилии бывают длительные. *Подкожные гематомы* образуют различной величины безболезненные «опухоли», которые рассасываются долго (до 2 месяцев) с «цветением» от сине-фиолетовой до желтой окраски. Кожные кровотечения вызываются небольшими травмами, порезами, царапинами, могут длиться до 16 дней и более и привести к большим кровопотерям.

Кровотечением из слизистых оболочек страдает 3/4 больных гемофилией. Наиболее часты кровотечения из носа, десен.

Кровотечения из желудочно-кишечного тракта бывают в связи с травмой живота, почечные кровотечения могут начаться при наличии почечных камней.

Внутримышечные гематомы возникают после ушибов и наблюдаются главным образом при тяжелой форме гемофилии. Они ежегодно могут рецидивировать в одной и той же области, сопровождаться лихорадкой, недомоганием, желтушностью, уробилинурией, анемией. При гематомах икроножных мышц образуется конская стопа, требующая ортопедического вмешательства, мышцы склерозируются и атрофируются, отмечаются остеоидные изменения мышц.

Ушиб глаза может вызвать ретроорбитальное кровотечение, экзофтальм, сдавление нерва и слепоту (А. М. Абезгауз, 1963).

Цереброспинальные гематомы редки, но очень опасны для жизни. При *кровоизлиянии в спинной мозг* развивается тетраплегия, однако покой и лечение (криопреципитат) способствуют полному восстановлению функции конечностей, а если кровоизлияние организуется в спинномозговом канале и длительно сдавливает спинной мозг, то долго держатся явления тетра- и параплегии с парезом тазовых органов, анестезией кожи, атрофией мышц.

Наиболее часто, почти у всех больных детей, приходится иметь дело с *поражением суставов*, которое в классических случаях проходит определенную этапность: гемартроз → гемартрит → анкилоз. Кровоизлияние в сустав проявляется быстрым увеличением объема сустава (чаще коленного). Пальпация сустава безболезненна, но при большом кровоизлиянии напряжение суставной сумки вызывает сильные боли, наступает затруднение движений, нога принимает полусогнутое положение.

При рассасывании излившейся крови может повыситься температура, увеличиться СОЭ. При рецидивах на рентгенограмме отмечается *остеопороз* суставных поверхностей вследствие декальцинации. Обратное развитие ге-

мартроза происходит за 2—3 недели. Нередко это первый и единственный признак проявления гемофилии, рецидивирующего затем в один и тот же сустав. Возникает гемартроз от внешних небольших травм (неловкое движение, усиленная ходьба). Кровоизлияние поражает преимущественно крупные суставы: коленный, локтевой, голеностопный, тазобедренный, плечевой, лучезапястный. Излившаяся в полость сустава кровь может полностью рассосаться без каких-либо остаточных явлений, но повторные кровоизлияния в этот же сустав ведут к нарушению его функции.

Гемартрит — присоединение воспаления синовиальных оболочек к кровоизлиянию в сустав — приводит к хроническому течению процесса в суставе, который остается припухшим и не уменьшается в объеме. Определяется зыбление при пальпации. При ограничении подвижности сустава развиваются атрофия и слабость мышц. На рентгенограмме видна деформация суставных концов, помимо остеопороза, наблюдаются метафизарные поперечные полосы склероза, напоминающие рахитические изменения. Эпифиз большеберцовой кости утолщается, к этим изменениям присоединяется подвывих, и процесс переходит в III стадию — *анкилоз* (неподвижность сустава). Гемофильный анкилоз может наступить, если не лечить сустав. Последний анкилозируется в порочном положении, в результате больной ребенок становится инвалидом. По данным разработок историй болезни Белорусского гематологического центра, у 99 % детей, больных гемофилией, наступают кровоизлияния в тот или иной сустав. При кровоизлиянии в костное вещество из сосудов, питающих кость, появляются кистоподобные изменения структуры костей, которые хорошо видны на рентгенограмме и которые могут иметь сходство с разрушениями кости опухолью (остеосаркома). Осложнения, обусловленные кровопотерей, сдавлением и деструкцией тканей гематомами, при гемофилии в 5—20 % случаев усугубляются развитием ауто- и изоиммунных нарушений, когда приобретает высокий титр иммунных ингибиторов фактора VIII (или IX). Такую гемофилию называют *ингибиторной*. Повторные введения криопреципитата и других антигемофильных препаратов повышают титр ингибитора. Чем тяжелее форма гемофилии, тем выше титр ингибитора.

Диагностика. Большое значение имеет семейный анамнез. Однако примерно у $1/3$ больных он отрицательный и гемофилию можно заподозрить при наличии гематомного

типа кровоточивости, длительных кровотечений при травмах и операциях и на основании поражения суставов. Вопрос окончательно решается при оценке гемостазиограммы, которая обнаруживает гипокоагуляцию вследствие резкого нарушения протромбинаобразования. Тесты, характеризующие первую фазу свертывания крови (образование внутреннего, кровяного тромбoplastина или протромбиназы), нарушены в сторону увеличения времени свертывания крови по Ли Уайту, каолин-кефалинового времени, времени аутокоагуляционного теста (АКТ). Наиболее чувствителен АКТ по Беркарду (см. табл. 8). При дефиците VIII, IX, XI, XII факторов свертывания, участвующих в активации протромбиназы, этот тест обнаруживает резкую гипокоагуляцию.

Распознавание вида гемофилии может быть проведено с помощью «тестов смешивания»: к плазме крови исследуемого больного последовательно в разных пробирках добавляют образцы плазмы больных с известной формой гемофилии, с почти нулевым содержанием факторов VIII и IX. Если смешиваются плазмы с дефицитом одного и того же фактора свертывания, то коррекции нарушенной свертываемости не наблюдается. При смешивании плазмы с нарушениями различных факторов происходит взаимная компенсация дефектов и нормализация свертывания крови. Форма гемофилии устанавливается по той плазме, которая не исправляет у исследуемого больного времени свертывания крови (З. С. Баркаган, 1980).

В завершение диагностики гемофилии устанавливают количество дефицитного фактора, что имеет значение для ориентации в тяжести заболевания и проведения коррекции.

В периоде новорожденности гемофилию приходится дифференцировать с *геморрагической болезнью новорожденных*, для которой характерно снижение в крови ребенка уровня К-витаминзависимых факторов II, VII, X, IX до 30—70 % нормы. В отличие от гемофилии — это приобретенный дефицит факторов протромбинового комплекса на коротком промежутке времени (до восстановления синтеза витамина К в кишечнике новорожденного на 5—7-м днях жизни). При этом отсутствует семейный геморрагический анамнез и выявляются нарушения в показателях протромбинового и аутокоагуляционного тестов. Кровоточивость устраняется трансфузией донорской плазмы (до 50 мл) с одновременным внутривенным введением 3—5 мг викасола. К внутривенным введе-

ниям концентрата PPSB следует прибегать редко, только по особым показаниям, так как этот препарат провоцирует у новорожденных ДВС-синдром.

Лечение. Осуществление гемостаза при гемофилии состоит в замещении дефицитного фактора, а также в устранении последствий кровоизлияний, главным образом в суставы. Наиболее эффективно в лечении гемофилии применение *криопреципитата* VIII фактора. Это белковый концентрат, в котором много фактора VIII, выделяемого из донорской плазмы при охлаждении (криоосаждении). Низкое содержание альбумина в препарате позволяет вводить его в кровоток больных в значительных количествах, повышать концентрацию фактора VIII до 100 %, не опасаясь перегрузки системы кровообращения и отека легких (при операциях, травмах и пр.).

Как правило, во флаконе (одна доза) содержится 25 мл криопреципитата, в которых не менее 200 ЕД препарата. Идеальным было бы определить накануне инфузии криопреципитата количество дефицитного фактора (VIII), а кроме того, постинфузионный его уровень. Однако назначают криопреципитат в зависимости от тяжести геморрагических проявлений: умеренные гемартрозы, небольшие кровотечения; удаление 1—2 зубов требуют 10—15 ЕД препарата на 1 кг массы тела в сутки. При тяжелых гемартрозах, больших гематомах, удалении нескольких зубов, полостных операциях необходимо 20—40 ЕД. При профузных кровотечениях после больших травм, травматических операций (на легких, печени, тонзиллэктомия), кровотечениях почечных, из желудочно-кишечного тракта, гематомах в области шеи и дна полости рта, угрожающих асфиксией, назначают антигемофильные препараты в больших дозах, до 60—100 ЕД/кг массы тела.

Лечение криопреципитатом проводится в течение 3—6 дней, за этот срок, как правило, удается осуществить гемостаз. При значительной анемизации больного в эти же дни назначают инфузии отмытых эритроцитов. Применяют криопреципитат с учетом совместимости по АВ0-группам и резус-принадлежности крови.

Хранится криопреципитат при температуре -30°C . Фактор IX в чистом виде не выделяется, а вместе с факторами II, VII и X, в комплексе PPSB (по первым буквам названий факторов P — протромбин (II), P — проконвертин (VII), S — фактор Стюарта (X), B — антигемофильный фактор (IX)). В 1 мл комплекса содержится 10—60 ЕД фактора IX, который более устойчив, чем

фактор VIII, хранится до года при температуре около -4°C . Перед введением криопреципитат согревают до комнатной температуры, а затем до температуры тела, вводят шприцем медленно внутривенно. Важно соблюдать частоту введения препарата, которая зависит от биологического периода полураспада антигемофильного фактора. Так, для фактора VIII этот период составляет 17—18 ч и вводить его следует каждые 8—12 ч.

С гемостатической целью показаны также ингибиторы фибринолиза, 5 % раствор ϵ -аминокапроновой кислоты внутривенно 150—250 мл в сутки или 1—2 г сухого порошка внутрь.

Противопоказанием для назначения ингибиторов фибринолиза является почечное кровотечение. Местно, после экстракции зубов, гемостаз осуществляется тампонами, пропитанными раствором аминотромбина (0,25 сухого тромбина + 0,5 порошка ϵ -АКК + 3 мл 0,1 % раствора адреналина + 10—15 мл дистиллированной или кипяченой воды с добавлением гемостатической губки, все перемешать, пропитать этим раствором тампон). Аминотромбин в прописи Н. Г. Терехова можно назначать внутрь при желудочно-кишечных кровотечениях (0,25 тромбина + 0,5 ϵ -АКК + 150 мл дистиллированной воды; раствор хранить в холодильнике в течение суток, давать больному перед едой по 15—20 мл через каждые 2 ч; пища должна быть полужидкая, полухлажденная, диета из первых столов по Певзнеру).

Лечение суставов при гемофилии представляет трудную задачу. Осуществление гемостаза в полости сустава при «старых» гематомах в нем, длительных гемофилических артритах, анкилозах нуждается в патогенетически обусловленной специфической терапии дефицитными факторами гемостаза с целью прекратить имеющееся кровотечение и не допустить повторного на фоне «рассасывающей» терапии, массажей, ЛФК.

Лечение в острый период гемартрозов проводится на фоне введения криопреципитата фактора VIII фонофорезом с гидрокортизоном, курсами по 10 сеансов, 3—4 курса в год. Эти процедуры весьма эффективны, особенно в тех случаях, когда дети своевременно поступают для повторных курсов лечения. Ультразвук способствует внедрению гидрокортизона в полость сустава. Гидрокортизон наносят на область сустава в виде жировой эмульсии (125 мг суспензии гидрокортизона + 35 г ланолина + 15 г вазелина) в зоне воздействия ультразвука, а после про-

цедуры оставляют на теле больного еще какое-то время. С успехом применяют фонофорез с гидрокортизоном при негемофильных остеоартрозах (В. С. Улащик, А. А. Чиркин, 1983).

В «холодный» период, вне эпизодов кровоточивости, больной поступает также для лечения суставов под прикрытием введения криопреципитата фактора VIII не менее 3 раз в год (лучше 4 раза) для получения 10 сеансов фонофореза, а также для проведения курса массажей и ЛФК. При полном ограничении подвижности суставов примерно через год такого лечения восстанавливается подвижность суставов и конечностей (больной А., 12 лет, начал лечение при полном ограничении движения в обоих коленных суставах, которые были деформированы и согнуты под углом 90°; через год стал самостоятельно ходить в школу).

Очень важно, чтобы больной ребенок регулярно, не менее 4 раз в год, проходил санацию зубов. При ранней санации зубов у детей, страдающих гемофилией, значительно уменьшается число эпизодов кровоточивости в связи с экстракциями зубов и кариесом и значит они меньше получают криопреципитата, что вдвойне выгодно: экономический эффект сочетается с профилактикой развития ингибиторной формы гемофилии.

Трудно лечить осложненные формы гемофилии при появлении высокого титра антител против фактора VIII или IX, трансформирующих гемофилию в ингибиторную форму. Назначение самых больших доз криопреципитата в таких случаях только увеличивает титр антител. Гемостаз при ингибиторной форме гемофилии осуществляют с помощью плазмафереза, с заменой удаленной плазмы свежей антигемофильной вместе с введением мегадоз (500—1000 ЕД / кг) криопреципитата фактора VIII.

Профилактика. При хронических гемофилических остеоартрозах большое значение имеет предупреждение травм конечностей. Для этих целей в одежду вшивают поролоновые щитки, которые окружают коленные, локтевые, голеностопные суставы. Запрещаются все виды спорта, связанные с прыжками, падениями, ударами, в том числе езда на велосипеде, мотоцикле. Очень важно возможно более раннее лечение острых гемартрозов. Необходимо также лечение кариеса, еще более важна его ранняя профилактика, санация зубов не менее 4 раз в год. Профилактика геморрагий у больного гемофилией ребенка состоит также в организации режима и осведомленности

окружающих людей о его болезни, в предупреждении получения травм, порезов и т. п.

Профилактика гемофилии как болезни пока не разработана. Проводится медико-генетическое консультирование больных гемофилией мужчин и женщин-кондукторов: перед вступлением в брак их предупреждают о возможности рождения больного ребенка, о том, что для них желателен брак без детей.

При гематологических детских стационарах должна проводиться диспансеризация детей, больных гемофилией, активное динамическое наблюдение за ними прежде всего в целях профилактики инвалидизации.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

К *тромбоцитопатиям* относят нарушения гемостаза, обусловленные качественной неполноценностью тромбоцитов и дисфункцией плазменного генеза. Для тромбоцитопатий характерен микроциркуляторный петехиально-пятнистый и экхиматозный тип кровоточивости. При этом содержание тромбоцитов, как правило, нормальное или нерезко сниженное. Проявляются тромбоцитопатии чаще всего носовыми кровотечениями.

По современной классификации (З. С. Баркаган, 1985), тромбоцитопатии делятся на наследственные и приобретенные. В свою очередь наследственные подразделяют по типам дисфункции тромбоцитов, морфологическим и биохимическим их нарушениям, приобретенные — по обусловленности заболеваниями и патогенными воздействиями.

К *наследственным* формам относят: 1) тромбоцитопатии с преимущественным нарушением агрегации (дизагрегационные) — тромбоцитоастения Гланцманна, аномалия Мея-Хегглина, аномалия Пирсона — Стоба, синдром Хежманского — Пудлака, синдром Чедиака — Хигаси; 2) тромбоцитопатии с преимущественным нарушением адгезии тромбоцитов к коллагену и стеклу — болезнь Виллебранда, макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара — Сулье, синдром Виллебранда — Юргенса; 3) тромбоцитопатии с дефицитом и снижением доступности фактора 3; 4) сложные аномалии и дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими генетическими дефектами — синдром Вискотта — Олдрича; 5) недостаточно идентифицированные формы.

К *приобретенным*, симптоматическим, тромбоцитопатиям относят: тромбоцитопатии при гемобластозах —

дизагрегационные гипорегенераторные, формы потребления с развитием ДВС-синдрома, смешанного типа; тромбоцитопатии при миелодепрессивных заболеваниях; при V_{12} -дефицитной анемии, уремии, циррозах, опухолях, паразитарных заболеваниях печени с развитием ДВС-синдрома и при других видах ДВС-синдрома; при цинге (нарушение АДФ-агрегации); гормональных нарушениях, гипо- и дистиреозах, гипоэстрогении; лекарственные и токсогенные, при лечении ацетилсалициловой кислотой, пиразолоновыми производными, бруфеном, курантилом, папаверином в больших дозах, некоторыми антибиотиками (карбенициллин, пенициллин, нитрофураны), антигистаминами, цитостатиками; при лучевой болезни; массивных гемотрансфузиях; при больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

В процессе дифференцирования неясных геморрагических диатезов микроциркуляторного петехиально-пятнистого типа наиболее часто выявляются болезнь Виллебранда, тромбоцитоастения Гланцманна, синдром Виллебранда — Юргенса. Наследственные геморрагические диатезы, в том числе тромбоцитопатии, занимают скромное место среди диатезов приобретенных, однако наследственные тромбоцитопатии среди наследственных геморрагических диатезов составляют значительный процент — 36 (З. С. Баркаган, 1974, 1980). Одно из первых мест занимает болезнь Виллебранда.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

С. М., 7 лет, поступил в детский республиканский гематологический центр 13.09.78 г. с диагнозом «гемофилия». Мальчик жаловался на слабость и головокружение, появившиеся в результате довольно длительного кровотечения из верхней губы, травма которой произошла 5 дней назад, и к моменту поступления кровотечения еще продолжалось. В районной больнице гемостаз пытались осуществить трансфузией крови от матери и назначением ϵ -аминокапроновой кислоты, но безуспешно.

Из анамнеза известно, что мальчик родился от четвертой нормально протекавшей беременности массой 3300 г. После рождения в течение трех недель кровоточила пупочная ранка. Затем кровоточивость появилась в 1,6 года в виде обильного носового кровотечения, в возрасте 6 лет — из мест инъекции пеницилина, который больному назначили для лечения пневмонии. В последний год, перед поступлением в стационар, стали появляться кровоподтеки на коже живота и спины, а затем больной упал и травмировал губу, с чем и поступил в гематологический центр. Из анамнеза известно, что матери больного 30 лет и она также страдает длительными кровотечениями, что менструальный цикл у нее длится более 10 дней; отцу — 32 года, переболел бруцеллезом, страдает полнартритом. Двое старших детей в семье умерли от гематологических заболеваний: мальчик — в 2,5 года от кровотечения не-

установленного генеза, девочка в 4,5 месяца от лейкоза. Брат больного здоров. О болезнях дедушек и бабушек родители ничего не знают.

При поступлении состояние больного тяжелое. Выражены бледность, вялость. На верхней губе ссадина со сгустком, из-под которого сочится кровь. Кожа туловища с наличием единичных кровоподтеков петехиального типа разной давности. Снижен подкожно-жировой слой. Лимфоузлы (0,3×0,5 см) безболезненны, не спаяны с подлежащей клетчаткой, обычной консистенции. Скелет без деформаций. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, 112 сердечных сокращений в минуту, выслушивается слабый (функциональный) систолический шум на верхушке и в V точке. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и мочеиспускание не нарушены. Менингеальных симптомов нет. Предварительный диагноз: гемофилия (?).

В день поступления больному перелит криопреципитат фактора VIII, а кроме того, 200 мл антигемофильной плазмы (однотипной, A (II) Rh⁺). Через 6 ч кровотечение из ранки прекратилось и больше не возобновлялось. Больной обследован в коагулологическом центре при БелНИИПК. Коагулограмма С. М. от 28.09.78 г.

Тест	Норма	У больного
Количество тромбоцитов, · 10 ⁹ /л	140—450	254
Длительность кровотечения по Дьюку, мин	1—3	15
Адгезивные свойства тромбоцитов, %	45—50	20
Время свертывания крови (в несиликонированной пробирке), мин	4—10	7
Время свертывания крови (в силиконированной пробирке), мин	10—18	10
Время рекальцификации плазмы, с	60—120	250
Протромбиновый индекс, усл. ед.	0,7—1,0	1,0
Фибриноген, г/л	2,0—3,0	3,0
Ретракция сгустка, %	60—80	77
Спонтанный фибринолиз, %	10—20	20
Гематокрит, л/л	0,4—0,45	0,26

Анализ крови от 22.09.78 г.: эритроциты — 1,9 · 10¹²/л; гемоглобин — 72 г/л; цветовой показатель — 1,0; тромбоциты — 254 · 10⁹/л; лейкоциты — 4,15 · 10⁹/л; эозинофилы — 6 %; нейтрофилы палочкоядерные — 4 %, сегментоядерные — 58 %; лимфоциты — 23 %; моноциты — 3 %; СОЭ — 15 мм/ч;

от 30.09: эритроциты — 2,73 · 10¹²/л; гемоглобин — 62 г/л; цветовой показатель — 0,71; тромбоциты — 200 · 10⁹/л; лейкоциты — 5,0 · 10⁹/л; базофилы — 1 %; эозинофилы — 1 %; нейтрофилы палочкоядерные — 3 %, сегментоядерные — 62 %; лимфоциты — 23 %; моноциты — 10 %; СОЭ — 17 мм/ч;

от 09.10: эритроциты — 3,9 · 10¹²/л; гемоглобин — 85 г/л; цветовой показатель — 0,81; тромбоциты — 250 · 10⁹/л; лейкоциты — 5,4 · 10⁹/л; эозинофилы — 1 %; нейтрофилы палочкоядерные — 2 %, сегментоядерные — 60 %; лимфоциты — 30 %; моноциты — 7 %; СОЭ — 10 мм/ч. Анизо- и пойкилоцитоз — ++, +++, +.

На основании того, что кровоточивость имеет наследственное происхождение (мать больного страдает длительными кровотечениями) и что она проявилась в раннем детском возрасте (пупочное кровоте-

ние) и сохраняется в течение всей последующей жизни больного, а также на основании лабораторных данных (увеличение времени кровотечения и уменьшение процента адгезивности тромбоцитов при нормальном их количестве и нормальном времени свертывания крови), можно поставить диагноз — болезнь Виллебранда.

Этиология. *Болезнь Виллебранда* — аутосомно-доминантно-наследуемый геморрагический диатез, обусловленный нарушением синтеза в стенках сосудов и поступления в кровотоки аутосомного компонента VIII фактора свертывания крови, фактора Виллебранда (VIII — ФВ), ответственного за адгезию тромбоцитов. Болезнь у детей по частоте проявления занимает второе место после гемофилии.

Точных данных о распространенности болезни Виллебранда нет, известно только, что встречается она среди жителей всех континентов. Считают, что первое описание семейной кровоточивости с увеличением времени кровотечения принадлежит Майноту и Ли (1920), а подробное изучение с публикацией — финскому врачу Е. Виллебранду (1926). У жителей Аландских островов в Балтийском море в семьях — естественных изолятах, с частыми родственными браками, Виллебранд описал заболевание, характеризующееся кровоточивостью, и назвал эту болезнь «псевдогемофилия». Он же установил, что в отличие от истинной гемофилии этот диатез наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Патогенез. Р. Юргенс показал, что при этом заболевании увеличено время кровотечения (как при тромбоцитопении), хотя количество тромбоцитов, как и ретракция кровяного сгустка, остается неизменным. Он предположил, что это заболевание обусловлено нарушением функции тромбоцитов. Р. Макферлейн (1941) обнаружил нарушение архитектоники сосудов при болезни Виллебранда и назвал болезнь «ангиогемофилией». В 50-е годы было обнаружено снижение VIII фактора свертывания крови при этом заболевании. Однако от классической гемофилии его отличали два признака: болезнь Виллебранда в равной мере встречается как у мужчин, так и у женщин и при этой патологии отчетливо увеличено время кровотечения, тогда как при классической гемофилии оно нормальное. В 1959 г. И. Нильсон с сотрудниками установили, что при ангиогемофилии дефицит фактора VIII устраняется и время кровотечения сокращается, если больному с Аландских островов перелить фракцию человеческой плазмы, даже если она лишена фактора VIII (от больного

гемофилией А). Тогда пришли к выводу, что увеличение времени кровотечения не связано ни с нарушением функции тромбоцитов, ни с аномалией капилляров, а вызвано дефицитом плазменного фактора свертывания крови. Начиная с этого времени изучаемый геморрагический диатез стали называть болезнью Виллебранда, а плазменный фактор, сокращающий время кровотечения,— фактором Виллебранда. Установлено также, что этот фактор является необходимым для адгезии тромбоцитов к краям раны.

Антигемофильный глобулин (фактор VIII) представляет собой молекулярный комплекс из двух диссоциирующих элементов. Меньшая молекула обладает коагуляционной активностью (активностью фактора VIII), большая является фактором Виллебранда, обуславливающим адгезию тромбоцитов и одновременно играющим роль «носителя» фактора VIII в циркулирующей крови.

Синтез фактора VIII (место его синтеза не установлено) зависит от X-хромосомы, в то время как синтез фактора Виллебранда (в стенках сосудов) находится под влиянием аутосомной хромосомы.

При классической гемофилии продукция фактора VIII снижена или вообще отсутствует, в то время как содержание фактора Виллебранда нормальное и длительность кровотечения не увеличена. При болезни Виллебранда снижено или отсутствует образование самого фактора Виллебранда и время кровотечения увеличено. Кроме того, в кровотоке не определяется и VIII фактор: из-за отсутствия белка-носителя, т. е. фактора Виллебранда.

Передается болезнь Виллебранда по аутосомно-доминантному типу, поэтому болезнь могут унаследовать и сын, и дочь. Ребенок-гомозигота обладает более тяжелой формой болезни, чем его гетерозиготные родители, и поэтому более выраженная кровоточивость встречается у детей, рождающихся от кровнородственных браков.

Почему же тромбоциты прикрепляются именно к краям раны фактором Виллебранда? В кровотоке предполагают замкнутую молекулу этого фактора, которая разворачивается при контакте со стенками раны, из нее высвобождаются некоторые структуры, к которым и прикрепляются тромбоциты.

Таким образом, генез кровоточивости при болезни Виллебранда обусловлен нарушением адгезивности тромбоцитов при отсутствии фактора Виллебранда в плазме больных.

В лабораторной диагностике отчетливо выражены два теста: увеличение времени кровотечения по Дьюку и нарушение адгезивности тромбоцитов (к стеклу и коллагену).

Клиническая картина. Болезнь Виллебранда характеризуется прежде всего кровоточивостью из слизистых оболочек. Эпизоды кровоточивости начинаются уже при рождении и проявляются большими, напряженными и болезненными подкожными и межмышечными гематомами (у больного С. М. после рождения была длительная кровоточивость из пупочной ранки). Наиболее часты при болезни Виллебранда носовые кровотечения, внутрикожные и подкожные кровоизлияния. Тяжесть болезни может нарастать, увеличиваться частота и продолжительность спонтанных и посттравматических кровотечений из полости рта (экстракция зуба, тонзиллэктомия). У девочек описаны меноррагии, нередко начинающиеся при первой же менструации, а также тяжелые желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг. При тяжелой форме болезни наблюдались кровоизлияния в крупные суставы, но они очень редки и не заканчиваются развитием остеоартроза, как при гемофилии. С возрастом кровоточивость имеет тенденцию к стиханию, возможно малосимптомное течение болезни в виде редких носовых кровотечений. Под нашим наблюдением находился ребенок, у которого единственным признаком кровоточивости при этой болезни были кровавые слезы.

В 1963 г. в гематологическое отделение г. Минска на консультацию поступили двое детей вместе с матерью, причем все трое страдали кровоточивостью. У матери были длительные маточные кровотечения (не было их только в период беременности). У девочки с рождения желудочно-кишечные кровотечения, всегда черный стул, у мальчика — кровавые слезы. В день поступления гемоглобин у матери составлял 30 г/л, у дочери — 50, у сына — 80 г/л. Длительность кровотечения у всех — более 15 мин. Из анамнеза известно, что бабушка по линии матери также страдала длительными маточными кровотечениями. На основании наличия семейной кровоточивости, страдания лиц обоего пола, нормальных показателей гемостаза, за исключением длительного времени кровотечения и клинических проявлений заболевания, был поставлен диагноз болезни Виллебранда.

Диагностика и дифференциальная диагностика. В типичных случаях распознать болезнь Виллебранда несложно. Она может быть заподозрена на основании семейной

кровоточивости у лиц обоего пола. Диагноз подтверждают лабораторные данные: увеличенное время кровотечения по Дьюку, снижение адгезивности тромбоцитов, нормальное число тромбоцитов, нормальное время свертывания крови по Ли Уайту и процент ретракции сгустка, нарушение теста образования тромбопластина за счет недостаточности фактора VIII.

Дифференцируют болезнь Виллебранда прежде всего с тромбоцитопенической пурпурой, от нее болезнь Виллебранда отличается наследственной отягощенностью и нормальным числом тромбоцитов; с тромбастенией Гланцманна, в отличие от которой болезнь Виллебранда имеет нормальную ретракцию кровяного сгустка и пониженное содержание фактора VIII. От гемофилии болезнь Виллебранда отличается нормальным временем свертывания крови, увеличением длительности кровотечения и аутосомно-доминантным характером наследования.

Тромбоцитоастения (тромбастения) Гланцманна — геморрагический диатез, которому свойственны удлинение времени кровотечения (по Дьюку), отсутствие или резкое ослабление ретракции кровяного сгустка при нормальном содержании тромбоцитов, нормальном приклеивании пластинок к волокнам коллагена (с нормальной реакцией освобождения внутритромбоцитарных факторов — АТФ, АДФ, серотонина, фактора 4 и др.) и не наступающей последующей агрегацией тромбоцитов.

Тромбоцитоастения Гланцманна — наиболее яркая представительница наследственных дизагрегационных тромбоцитопатий, известная с 1918 г. как передающаяся по рецессивно-аутосомному или доминантному с неполной пенетрантностью типу. В дальнейшем было установлено, что основную роль в патогенезе тромбастении Гланцманна играет наследственный дефицит гликопротеидов в оболочках тромбоцитов, в результате чего нарушается их взаимодействие с агрегирующими агентами.

Для клинической картины болезни Гланцманна характерен петехиально-пятнистый тип кровоточивости: часты кровоизлияния в слизистые, петехии, кровоподтеки и даже гематомы на коже, у девочек возможна сильная метроррагия. Болезнь протекает с периодами ремиссий и рецидивов.

Диагноз ставится на основании нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, снижения ретракции кровяного сгустка при нормальном количестве и размерах тромбоцитов.

Тромбоцитопатия, отличающаяся от болезни Гланцманна изолированным нарушением адгезивности тромбоцитов (*макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара — Сулье*), возникает в результате отсутствия в мембране тромбоцитов гликопротеина I, взаимодействующего с плазменными факторами (фактор Виллебранда). Кроме того, при аномалии Бернара — Сулье причиной появления геморрагического диатеза служат гигантские размеры тромбоцитов, достигающие в диаметре 6—8 мкм, иногда умеренная тромбоцитопения. Нарушена адгезия тромбоцитов к коллагену и стеклу.

В отличие от болезни Виллебранда, при которой адгезия тромбоцитов не наступает в связи с отсутствием фактора Виллебранда, тромбоцитодистрофия Бернара — Сулье связана с дефектными тромбоцитами, не способными к адгезивности, так как они лишены рецепторов, взаимодействующих с фактором Виллебранда.

Добавление нормальной плазмы, корригирующей гемостаз при болезни Виллебранда, не устраняет патогенетических нарушений при тромбоцитодистрофии Бернара — Сулье.

Лечение. Терапевтические мероприятия сводятся к осуществлению гемостаза и восполнению кровопотери. Вводится *криопреципитат фактора VIII* (с которым сцеплен фактор Виллебранда, VIII-ФВ) в дозе не менее 15 ЕД/кг через день, назначают также *ε-АКК* — 0,1 г (кг · сут), *адроксон* — 0,025 % по 1 мл внутримышечно 2 раза в день.

Профилактика. В целях предупреждения кровоточивости, так же как и при гемофилии, необходимо исключить травматизм и прием аспирина. В медико-генетических консультациях лицам, страдающим болезнью Виллебранда, рекомендовать брак без потомства, во всяком случае они должны быть предупреждены о возможности рождения в семье ребенка, страдающего кровоточивостью. Диспансерное наблюдение за ребенком должно осуществляться все время, до передачи его терапевту.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Т. К., 3 года 10 месяцев, направлена в гематологическое отделение 08.06.82 г. с диагнозом «геморрагический васкулит, рецидивирующее течение». При поступлении девочка жаловалась на боли в животе и кровонезлияния на руках, ногах, туловище.

Больна с февраля 1981 г. Заболевание началось остро, с появления обильной пятнистой сыпи красного цвета на руках, ногах, туловище, ягодицах. Видимой причины заболевания родители не отметили,

известно только, что у девочки до этого был левосторонний острый гнойный отит. Лечилась дважды в стационаре: получала пипольфен, аскорутин, делагил, трентал, аспирин. Выписывалась с улучшением. Мать девочки отмечала волнообразность течения заболевания, с короткими периодами полного исчезновения сыпи. Временами бывали прожилки алой крови в стуле. Третий раз в стационаре девочка была в мае 1982 г. наблюдались обильная, местами сливная сыпь, яркая и затухающая, лилово-коричневого цвета, пастозность голеней, бедер. При лечении ремиссии достигнуто не было, больная еще некоторое время получала лечение дома. В связи с ухудшением состояния была направлена в гематологическое отделение г. Минска. Из анамнеза жизни известно, что девочка от третьей беременности, родилась с массой 3 250 г, рост 49 см, на грудном вскармливании находилась до года. Первые зубы прорезались в 8 месяцев, сидеть стала также в 8 месяцев, ходить на 2-м году жизни. Страдала экссудативным диатезом, рахитом и избыточной массой тела. Перенесла левосторонний острый гнойный отит; привита по возрасту. Матери и отцу по 42 года, оба здоровы. Первый ребенок умер от менингита, старшая девочка здорова. Материально-бытовые условия в семье удовлетворительные.

При осмотре состояние тяжелое. На стопах, голенях, бедрах, плечах и предплечьях, на спине, животе геморрагии васкулитно-пурпурного типа разной степени давности. В области левого голеностопного сустава поверхностные некрозы кожи размерами $0,5 \times 0,7$ см. Лицо пастозное. В легких с обеих сторон пуэрильное дыхание, число дыханий 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные, достаточно громкие, число сердечных сокращений 105 в минуту. Зев розовый, есть кариозные зубы. Аппетит понижен, язык несколько обложен белесоватым налетом. Живот при пальпации мягкий во всех отделах, отмечается болезненность при надавливании в области пупка; печень выступает на 1 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Поколачивание в области почек безболезненно. Стул и мочеиспускание не нарушены. Менингеальных симптомов нет.

На основании жалоб (боли в животе, геморрагическая сыпь), данных анамнеза и осмотра (длительно протекающее геморрагическое заболевание с характерной пурпурно-васкулитной сыпью) поставлен диагноз: геморрагический васкулит, смешанная форма, кожно-абдоминальный синдром, активная фаза, хроническое рецидивирующее, тяжелое течение, кариес зубов.

Диагноз подтверждается лабораторными исследованиями гемограммы и гемостазиограммы, а также биохимическими данными крови.

Данные гемограммы от 09.06.82 г.: эритроциты — $3,5 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 118 г/л; цветовой показатель — 1,0; ретикулоциты — 13 %; тромбоциты — $480,0 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $9,1 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — нет; нейтрофилы палочкоядерные — 6 %, сегментоядерные — 61 %; лимфоциты — 26 %; моноциты — 7 %; СОЭ — 5 мм/ч;

от 17.06: эритроциты — $3,2 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 93 г/л; цветовой показатель — 0,93; ретикулоциты — нет; тромбоциты — $244,6 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $2,0 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 3 %; нейтрофилы палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 28 %; лимфоциты — 66 %; моноциты — 1 %; плазматические клетки — 1 %; СОЭ — 3 мм/ч;

от 29.06: эритроциты — $3,5 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 107 г/л; цветовой показатель — 0,92; ретикулоциты — 6 %; тромбоциты — $354,0 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $6,0 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 1 %; нейтрофилы палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 25 %; лимфоциты — 67 %; моноциты — 5 %; плазматические клетки — 1 %; СОЭ — 9 мм/ч.

Данные гемостазиограммы от 12.06: время свертывания крови по Ли Уайту — 3 мин 30 с; протромбиновый индекс — 1,2; толерантность плазмы к гепарину — 5 мин 20 с; фибриноген — 2,66 г/л; фибриноген В — отрицательный; спонтанный фибринолиз — 7,57 %; ретракция — 93,3 %; гематокрит — 0,35 л/л;

от 20.06: время свертывания крови по Ли Уайту — 5 мин; протромбиновый индекс — 1,15; толерантность плазмы к гепарину — 4 мин 02 с; фибриноген В — отрицательный; спонтанный фибринолиз — 6,8 %.

Биохимические исследования: СРБ — +; сиаловая кислота — 330 ед. Протеинограмма: альбумины — 41,5 %; глобулины, %: α_1 — 6,9, α_2 — 12, β — 13,8, γ — 25,8.

Общий анализ мочи без особенностей, анализ мочи по Нечипоренко также вариант нормы: лейкоциты — $1,24 \cdot 10^9$ /л; эритроциты — $0,24 \cdot 10^9$ /л; цилиндров нет. В кале яйца глистов не обнаружены.

По данным гемограммы, у больной понижено число эритроцитов (норма $4,2 \cdot 10^{12}$ /л) и гемоглобина (норма 110 г/л), что соответствует анемии I степени тяжести. Имеются изменения в гемостазиограмме: снижены время свертывания крови — 3 мин 30 с (норма 5—7 мин), толерантность плазмы к гепарину 5 мин 20 с и 4 мин 02 с (норма 10—16 мин), спонтанный фибринолиз 7,5 и 6,8 % (норма 10—20 %) и повышена ретракция сгустка — 93,3 % (норма 60—75 %), что свидетельствует о наличии гиперкоагуляции.

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха) — самое распространенное геморрагическое заболевание в детском возрасте. В его основе лежит множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов (капилляры, артериолы, вены).

Синонимов заболевания много. По предложению В. А. Насоновой (1954), его чаще называют геморрагическим васкулитом. Есть данные, что геморрагический васкулит описал Heberden еще в 1801 г. В 1837 г. Schönlein выделил заболевание (*peliosis rheumatica*), сопровождающееся высыпаниями на коже ног. В 1861 г. Wayt указал на возможность развития при этом заболевании лихорадки и полиартрита. Непосл (1868) описал абдоминальную пурпуру с приступообразными болями в животе, рвотой и кишечным кровотечением и обратил внимание на частое поражение почек при этом заболевании. Он описал также молниеносную пурпуру.

Васкулитом болеют одинаково часто мальчики и девочки преимущественно осенью и весной. Так, в 1984 г. в республиканский гематологический центр по поводу васкулита из 133 детей $\frac{2}{3}$ поступило в апреле и ноябре, причем наибольшее число больных пришлось на возраст 5—12 лет (70 мальчиков и 63 девочки).

Геморрагический васкулит — полиэтиологическое заболевание, развитию которого способствуют аллергизи-

рующие факторы: стрептококковая и респираторная инфекции, с чем, по-видимому, связана наибольшая заболеваемость в холодную пору года, а также прививки, пищевая и лекарственная аллергия. Все эти факторы выступают в роли антигенов, принимающих участие в формировании антигенной части комплекса антиген — антитело.

Из пищевых продуктов большая роль как аллергенам отводится цитрусовым, землянике, клубнике, шоколаду; могут быть инициаторами аллергических проявлений яйца, мясо, рыба, грибы, икра, фасоль и другие продукты. В. А. Насонова подчеркивает, что после пищевой аллергии или интоксикации болезнь дебютирует абдоминальной пурпурой. Анализ заболеваемости больных васкулитом в Белорусском гематологическом центре показал, что при кожном и кожно-суставном синдромах могут иметь место аллергизирующие факторы в виде респираторных и стрептококковых инфекций (ОРЗ, ангина, хронический тонзиллит, гайморит, отит, кариес зубов). Больная Т. К., как следует из анамнеза, перед тем, как у нее развился васкулит, перенесла гнойную инфекцию (острый гнойный отит). При абдоминальном синдроме болезнь развивается чаще после употребления в пищу апельсинов, на фоне глистной интоксикации и лямблиоза кишечника, а также ОРЗ и кариеса зубов. Почечный синдром во всех случаях манифестирует после острых заболеваний (ОРЗ, ангина), переохлаждения, или (и) на фоне хронических очагов инфекции (тонзиллит, синусит, кариес зубов, холецистит), нередко с исходом в хронический гломерулонефрит. У 25 % детей болезнь может возникать без видимых причин.

Патогенез. Развитие геморрагического васкулита сложное, нарушен иммунитет. О том, что комплексы антиген — антитело повреждают эндотелиальные клетки сосудов, а это ведет к отеку, геморрагиям и тромбозу, предположили Vernier и соавторы в 1961 г. В дальнейшем эта гипотеза подтвердилась. В 1967 г. Stringa выявил в стенке сосудов кожи, пораженной васкулитом, γ -глобулин и комплемент. В. И. Ленчик (1968) иммунофлюоресцентным исследованием почек у больных геморрагическим васкулитом и гломерулонефритом получил отложения IgG и комплемента в мезангии клубочка и вдоль базальной мембраны. В 1969 г. Feizi и Gitlen наряду с иммунофлюоресцентными находками обнаружили циркулирующие криоглобулины.

В настоящее время нет убедительных данных о том, что геморрагический васкулит — аутоиммунное заболевание. Антигены различного происхождения и неспецифическая реакция антиген — антитело повреждающе воздействуют на капилляры, артериолы и вены. Нарушенная поверхность стенки сосуда является инициатором процесса внутрисосудистого тромбообразования (В. П. Балуда и др., 1980). Структурные элементы стенки сосуда при повреждении начинают способствовать адгезии тромбоцитов, активировать реакцию высвобождения из них эндогенных факторов агрегации, участвовать в агрегации тромбоцитов и активировать контактную фазу процесса свертывания крови. Фибринстабилизирующий фактор стенки сосудов способствует образованию окончательного фибрина I. Развивается микротромбоз с гиперкоагуляцией, которая преобладает на всех этапах заболевания. Это видно из анализов демонстрируемой больной Т. К., у которой отмечены гипертромбоцитоз, повышенная свертываемость крови, низкий процент фибринолиза.

Наряду с комплексом антиген — антитело с компонентом на стенку кровеносных сосудов воздействуют гистамин и гистаминоподобные вещества, которые избыточно накапливаются в крови больных. Важное значение имеет нейрососудистый механизм, способствующий развитию микротромбозов с фибриноидным некрозом, периваскулярному отеку и блокаде микроциркуляции; развиваются глубокие дистрофические нарушения стенки сосудов, локальные некрозы и геморрагии.

Для геморрагического васкулита характерна системность поражения кровеносных сосудов. Клинические и патологоанатомические данные свидетельствуют о более частом вовлечении в процесс микрососудов кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек. Массивный диапедез эритроцитов препятствует вначале выходу из русла крови лимфоцитов и моноцитов, но в дальнейшем по ходу пораженных микрососудов появляются мононуклеары (лимфоциты, плазмциты, макрофаги) и отдельные тучные клетки; в этот период значительно уменьшается отек дермы. При васкулитах, когда диапедез эритроцитов умеренный или отсутствует, лимфоидно-макрофагальная клеточная реакция выражена более отчетливо. Если при васкулите наблюдаются деструктивные (некротические и язвенные) изменения, то преобладают отек, геморрагическая инфильтрация и фибриноидные

изменения соединительнотканной основы кожи. Все это осложняется гнойной инфекцией, вследствие чего среди клеток иммунного воспалительного инфильтрата начинают преобладать нейтрофильные лейкоциты. В пищеварительном тракте часто обнаруживаются изменения в тонком кишечнике, где на фоне геморрагических инфарктов слизистой оболочки и подслизистого слоя развиваются обширные некротические и язвенные изменения. Воспалительный и деструктивный процессы могут переходить на мышечную и серозную оболочку, что приводит к перфорации кишечника, к разлитому фибринозно-гнойному перитониту.

Поражение почек при геморрагическом васкулите, по данным пункционной биопсии, может возникнуть в начале, середине и в конце заболевания, когда другие признаки его исчезают или исчезли. Прогрессирование почечной патологии как бы ослабляет тяжесть сосудистых изменений в других органах, в желудочно-кишечном тракте, коже. В почках отмечается очаговая или диффузная пролиферация эндотелия сосудов с накоплением полиморфно-ядерных лейкоцитов в просветах. Часть капиллярных петель подвергается тромбозу и фибриноидному некрозу. Может развиваться подострый и хронический гломерулонефрит с исходом в сморщенную почку и азотемию, однако чаще всего по исчезновении клинических признаков острого гломерулонефрита клубочки почек приобретают нормальную структуру (Н. Е. Ярыгин и др., 1980). Реже у детей находят диффузное поражение микрососудов головного мозга и его оболочек. При летальных исходах на секции выявляются множественные кровоизлияния и очаги размягчения мозговой ткани. Грубой патологии со стороны сердца не наблюдается, хотя отмечается очаговый микроваскулит в миокарде и эпикарде, а если геморрагический васкулит сочетается с гиперергическим панартериитом венечных артерий сердца, может развиваться инфаркт миокарда, чего у детей практически никогда не бывает.

Описан генерализованный васкулит с поражением эндокринных желез, скелетной мускулатуры, глаз, легких (Н. Е. Ярыгин, В. А. Насонова, Р. Н. Потехина, 1980).

В классификации геморрагического васкулита у детей А. А. Ильин (1984) отмечает клинико-анатомические формы, синдромы, тяжесть процесса, фазы активности, течение болезни (табл. 10).

Формы васкулита — невисцеральная, висцеральная, смешанная — зависят от обширности поражения сосудов, с ними связаны и синдромы — кожный, кожно-суставной,

Табл. 10. Классификация геморрагического васкулита у детей (по А. А. Ильину, 1984)

Клинико-анатомические формы	Синдромы	Тяжесть процесса	Фазы активности болезни	Течение болезни
1	2	3	4	5
Невисцеральная	Кожный Суставной	Легкая Средней тяжести Тяжелая	Актив- ная Стиха- ния	Острое (до 1,5— 2 мес.) Подострое (2—6 мес.) Хроническое рециди- вирующее (6 мес. и более)
Висцеральная	Абдоми- нальный Сердечный Почечный	Легкая Средней тяжести Тяжелая	Актив- ная Стиха- ния	Острое (до 1,5— 2 мес.) Подострое (2—6 мес.) Хроническое рециди- вирующее (6 мес. и более)
Смешанная	Кожный + + сус- тавной + + почеч- ный Кожный + + сус- тавной + + абдо- миналь- ный Почечный + + сус- тавной + сер- дечный + + абдо- миналь- ный Кожный + + сус- тавной + сер- дечный + + почеч- ный Кожный + + сус- тавной + сер- дечный +	Легкая Средней тяжести Тяжелая	Актив- ная Стиха- ния	Острое (до 1,5— 2 мес.) Подострое (2—6 мес.) Хроническое рециди- вирующее (6 мес. и более)

1	2	3	4	5
	+ абдо- миналь- ный + по- чечный Сердеч- ный + по- чечный + + другие сочетания			

абдоминальный, почечный и другие, которые могут сочетаться или сменять друг друга. Острота заболевания определяется тяжестью процесса, его активностью и длительностью течения. По тяжести каждая из клинических форм может быть легкой, средней тяжести и тяжелой. Фазы — активная и стихания — могут чередоваться, в этом заключается волнообразность течения васкулита, с короткими периодами исчезновения сыпи и появления ее вновь. У демонстрируемой больной Т. К. течение заболевания хроническое рецидивирующее, со сменами активной фазы фазой стихания.

Клиническая картина. Переходя к характеристике синдромов геморрагического васкулита, следует отметить, что это геморрагическое заболевание характеризуется васкулитно-пурпурным типом кровоточивости, с наиболее частым проявлением геморрагий на коже (кожный синдром); из-за воспалительной инфильтрации и отека элементы сыпи слегка приподняты и строго ограничены. Кровоизлияния могут вначале напоминать уртикарную сыпь, затем становятся багряными (красными, пурпурными) с центральными участками кровоизлияний, приобретают сливной характер, в тяжелых случаях осложняются центральными некрозами эпидермиса с образованием корочек. К концу первых-вторых суток элементы сыпи бледнеют и в дальнейшем проходят все стадии обратного развития кровоподтека. Появляются высыпания симметрично преимущественно на разгибательной поверхности голеней и рук, на ягодицах. Для детей одновременно с высыпаниями характерно возникновение ангионевротического отека на кистях и стопах, губах, ушах, в области глаз и волосистой части головы.

Высыпаниям может сопутствовать полиартрит —

кожно-суставной синдром. При этом наблюдается периартикулярный отек в крупных суставах (особенно часто в коленных и голеностопных), который сопровождается летучими болями разной интенсивности. Суставной синдром может возникнуть после кожного, но чаще бывает вместе с ним.

Абдоминальный синдром может появиться на фоне кожного или кожно-суставного синдрома, однако нередко он предшествует им, проявляясь изолированно кровоизлияниями в стенку кишечника или брюшину, отеком и дискинезией желудочно-кишечного тракта. Боли типа кишечной колики, приступообразные возникают внезапно, могут локализоваться вокруг пупка, в правом подреберье, подложечной или правой подвздошной областях. При тяжелых формах васкулита боли в животе настолько сильные, что дети мечутся в постели и кричат, принимают вынужденное положение, лежа на боку с поджатыми к животу ногами. В таких случаях возникают подозрения на аппендицит, инвагинацию кишечника, перитонит, острый панкреатит, язву желудка, холецистит, глистную инвазию. При «чистом» абдоминальном синдроме (без проявлений васкулита на коже) диагностика весьма затруднительна. Геморрагии на слизистой оболочке кишечника и желудка проявляются кровавой рвотой, меленой или свежей кровью в стуле, а также ложными позывами и учащенным стулом или, наоборот, задержкой его.

Абдоминальные боли могут повторяться в течение дня, нескольких дней, недели и больше. Синдром, как правило, сопровождается лихорадкой, повышением числа лейкоцитов в периферической крови и увеличением СОЭ, при больших кровопотерях может развиваться анемия, коллапс. В гемостазиограмме определяется гипертромбоцитоз и гиперкоагуляция.

Клиника почечного синдрома — это фактически острый гломерулонефрит, развившийся на фоне кожного, кожно-суставного или других синдромов. Поражение почек может протекать и по типу хронического гломерулонефрита. В любом случае наблюдаются микро- или макрогематурия, протеинурия, цилиндрурия. Артериальная гипертензия при этой форме нефрита у детей отмечается редко. Иногда развивается нефротический синдром. Признаки нефрита исчезают через несколько недель или месяцев, у части больных они не исчезают вовсе, быстро прогрессируя с исходом в уремию в первые 2 года заболевания

(З. С. Баркаган, 1980). В любом случае поражение почек при геморрагическом васкулите делает угрожающим прогноз заболевания.

Следует остановиться на злокачественном синдроме с молниеносным течением, который редко, но наблюдается у детей до 5 лет. В 60-е годы под нашим наблюдением находилась девочка двух лет с молниеносной пурпурой. Геморрагический васкулит развился у нее после употребления в пищу съедобных качественных грибов; спустя 2—3 ч все тело ребенка стало покрываться геморрагиями красновато-синего цвета, которые очень быстро распространились, покрывая и лицо, и волосистую часть головы. При поступлении девочка вела себя очень беспокойно, затем у нее начались судороги, она потеряла сознание и спустя 8 ч от начала высыпаний погибла. При вскрытии обнаружены множественные геморрагические инфаркты во всех отделах головного мозга.

При злокачественном синдроме с молниеносным течением не бывает кровотечений из слизистых оболочек, но весьма характерны экхимозы на коже, которые с невероятной быстротой появляются и распространяются вначале симметрично на ногах, затем по всему телу; окраска их может быть красновато-черной или синей; на коже образуются кровянистые уплотнения, кровянисто-серозные пузыри. Такие внезапные высыпания на коже могут сопровождаться лихорадкой, протрацией, судорогами, так как почти всегда васкулит с наличием подобного синдрома протекает с одновременным поражением сосудов головного мозга, при этом больной может погибнуть в течение нескольких часов от геморрагических инфарктов мозга, так что прогноз здесь весьма серьезен.

Диагностика. Для определения геморрагического васкулита большое значение имеет анамнез, выяснение аллергических ситуаций накануне заболевания: перенесенные ангины, ОРЗ, прием аллергогенных лекарств и пищевых продуктов, переохлаждение. Важно знать о раннем анамнезе, склонности к аллергии в виде экссудативного диатеза.

Информативен осмотр больного с определением васкулитно-пурпурного типа кровоточивости (кожный, кожно-суставной, абдоминальный, почечный и другие синдромы). При абдоминальном синдроме васкулит может протекать скрыто, что бывает редко, но геморрагический васкулит

может сочетаться или осложняться всеми острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Вопрос о причине болей в животе необходимо решать быстро с хирургом.

Заключают диагностику исследования гемограммы и гемостазиограммы. Для периферической крови характерны гипертромбоцитоз, лейкоцитоз с эозинофилией. В гемостазиограмме преобладает состояние гиперкоагуляции, основным патогенетическим фактором которого является значительное снижение антикоагулянтных свойств; сокращение тромбинового времени; ускорение нейтрализации (или функциональное неиспользование) добавленного извне гепарина — повышение толерантности плазмы к гепарину. Снижение общей антитромбиновой активности в крови проявляется нарастанием продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ).

Кроме того, наблюдаются начальные признаки коагулопатии потребления, о чем свидетельствует гиперкоагуляция в первой фазе — сокращение времени свертывания крови по Ли Уайту. Почти у всех больных отмечается угнетение фибринолитической системы: низкий процент спонтанного фибринолиза, имеется также значительное увеличение плотности кровяного сгустка. Такой тип гемостазиограммы характерен для гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома.

Так, у больной Т. К. до лечения гепарином и размороженной плазмой была выражена гиперкоагуляция: преобладало снижение толерантности плазмы к гепарину — 4 мин 02 с при норме 10—16 мин; обнаруживался фибриноген В (+ +); время свертывания крови по Ли Уайту составляло 3 мин 30 с при норме 7—10 мин; ретракция сгустка — 93 % при норме 60—75 %.

Дифференциальная диагностика абдоминального синдрома при геморрагическом васкулите. Геморрагический васкулит, как уже упоминалось, может нередко сопровождаться болями в животе, при этом, как правило, им сопутствуют рвота и стул с наличием крови. Боли носят приступообразный характер, в виде колики или постоянные, наступающие в связи с подсерозными кровоизлияниями в стенку кишечника и могут имитировать ряд заболеваний, особенно при наличии «чистого» абдоминального синдрома, так называемой кишечной пурпуры, описанной Генохом, когда на коже еще нет геморрагических высыпаний и клиническая картина не напоминает васкулит. Но в некоторых случаях последний может быть

причиной возникновения аппендицита, инвагинации, некроза и перфорации кишечной стенки с развитием перитонита.

Проводя дифференциальную диагностику, нужно помнить, что геморрагический васкулит у детей возникает, как правило, после 3 лет.

Абдоминальный синдром при геморрагическом васкулите, сопровождаемый рвотой и кровавым стулом, начинается прежде всего *инвагинацию кишечника*. Инвагинация является наиболее частой формой приобретенной кишечной непроходимости у детей и встречается у мальчиков в 2—3 раза чаще, чем у девочек; 70 % инвагинаций приходится на детей до 1 года жизни. Для инвагинации кишечника характерно острое внезапное начало, чаще во время сна ребенка, который вскрикивает от сильной боли в животе, или во время кормления, когда ребенок начинает беспокоиться, затем плакать, кричать, отказываться от груди; дети первых месяцев жизни «сучат ножками». Боли приступообразные. После первого приступа болей вскоре начинаются рвоты, а затем спустя несколько часов задержка стула и газов. Прожилки крови в испражнениях или чистая кровь, появляющиеся в первые 12 ч (в 70 % случаев), — важный, но поздний симптом. Наступает интоксикация организма, обезвоживание с нормальной или повышенной температурой тела. Может наступить шокоподобное состояние. Язык сухой, обложен, пульс частый, слабого наполнения, дыхание поверхностное и шумное.

В начале заболевания вне приступа болей живот у ребенка мягкий, не вздутый. При пальпации, чаще справа внизу или в пупочной области, реже под печенью, определяется колбасовидное плотное эластичной консистенции образование. Наличие крови на пальце после ректального исследования (прежде чем она появится в испражнениях) подтверждает диагноз.

Для уточнения диагноза используют обзорную рентгенографию, которая обнаруживает затемнение в правой половине живота; ирригоскопию с бариевой кашей или воздухом, при этом нередко видны внедрение одной части кишки в другую, подвздошной в ободочную, инвагинация в толстом кишечнике. На месте инвагината барий, встретив препятствие, образует «чаши», полукруги, «трезубцы».

При *кишечной форме муковисцидоза* секретлируемая слизь повышает вязкость мекония, он закупоривает про-

свет кишки и возникает мекониевый илеус. Рентгенологическое исследование обнаруживает уровни водно-воздушных теней. У детей более старшего возраста механическая кишечная непроходимость может развиваться от переплетенных в клубок аскарид, от задержки каловых масс, при сращении между кишечными петлями после операции. Острая кишечная непроходимость может быть вызвана заворотом, который преимущественно встречается у новорожденных. Кишечные кровотечения при геморрагическом васкулите распознаются по сопутствующим проявлениям со стороны кожи и суставов. Однако геморрагический васкулит может осложняться инвагинацией точно так же, как и другие заболевания, в частности дизентерия.

Меккелев дивертикул — редкая патология, встречается у мальчиков в 2—4 раза чаще, чем у девочек. В основном протекает бессимптомно, однако у детей до 2 лет в большинстве случаев отмечаются симптомы кровотечения, обильного, приводящего к анемии и кишечной непроходимости. При воспалении дивертикула (дивертикулит) появляется симптоматика, сходная с острым аппендицитом. Кишечная непроходимость при меккелевом дивертикуле обуславливается инвагинацией, которая возникает у детей более старшего возраста.

Острый аппендицит — заболевание, которое нужно исключить во всех случаях болей в животе. В возрасте до 1 года аппендицит встречается редко, возникая чаще у детей 7—14 лет. Воспалительные изменения аппендикса развиваются быстро (чем меньше ребенок, тем быстрее); стремительное развитие деструктивных изменений приводит к перфорации отростка и перитониту. Как и при инвагинации, первым признаком аппендицита является болевой синдром.

Боль возникает постепенно, но может быть и внезапной, носит постоянный ноющий характер. В первые часы дети старшего возраста могут отмечать ее по всему животу или в эпигастрии, с дальнейшей четкой локализацией в правой подвздошной области. Важно помнить, что боль интенсивна только в начале заболевания, затем она уменьшается в связи с гибелью нервных рецепторов в червеобразном отростке. Она может сопровождаться одно- или двукратной рвотой, свидетельствующей о раздражении брюшины. Дети занимают вынужденное положение на спине или на правом боку. При положении на левом боку боль усиливается, так как слепая кишка вместе с воспаленным

отростком провисает в брюшную полость. При пальпации живота можно обнаружить перитонеальные симптомы. При пальпации слева направо, против часовой стрелки, усиливается болезненность в правой подвздошной области — *симптом Филатова*. Этот очень важный признак локальной болезненности, как правило, подкрепляется другим ведущим симптомом острого аппендицита — пассивным мышечным напряжением в правой подвздошной области.

У детей самого раннего возраста при остром аппендиците судить о болях можно по беспокойному поведению, отсутствию сна. В этом возрасте имеется склонность к иррадиации нервных импульсов, ребенок не способен локализовать место наибольшей болезненности в связи с недостаточностью координирующей роли ЦНС. При диагностике аппендицита у этих детей, представляющей значительные трудности, ориентируются на те же симптомы, что и у детей старшего возраста. Важное значение имеет осмотр больного во время сна: ребенок отталкивает руку исследующего (симптом «отталкивания»), при этом и во сне сохраняются локальная болезненность, пассивное напряжение передней брюшной стенки. Температура тела в пределах $37,5-38^{\circ}\text{C}$, в периферической крови отмечаются гиперлейкоцитоз до $15-20 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилез со сдвигом формулы влево. У некоторых детей количество лейкоцитов остается нормальным, поэтому лейкоцитоз не является надежным признаком при диагностике аппендицита.

При геморрагическом васкулите абдоминальный синдром не сопровождается локальной болезненностью, хотя в 5 % случаев, по данным Готлиба, васкулит у детей осложняется острым аппендицитом. Атипичное расположение червеобразного отростка (ретроцекальное, подпеченочное и др.) еще более затрудняет диагностику острого аппендицита у детей, особенно в младшем возрасте, и потому в любом случае стойких болей в животе требуется наблюдение хирурга.

Для *гнойного перитонита* характерны боль, рвота, задержка газов и стула. Однако при этом боль разлита по всему животу, очень интенсивная и стойкая, усиливающаяся при кашле, глубоком вдохе. При исследовании прикосновение к животу болезненно, мышцы напряжены во всех отделах, живот не участвует в акте дыхания, легкая перкуссия вызывает сильные боли. Живот постепенно вздувается, прекращается перистальтика кишечни-

ка. В крови отмечается гиперлейкоцитоз с резким нейтрофильным сдвигом влево. При рентгенологическом исследовании обнаруживаются высокое стояние купола диафрагмы, высокий уровень жидкости в кишечнике, свободная жидкость в брюшной полости. Может определяться свободный газ под куполом диафрагмы — свидетельство прободения червеобразного отростка.

При *остром панкреатите* боли начинаются внезапно в эпигастральной области и носят опоясывающий характер, иррадиируют в левую руку и ногу, плечи, спину, поясницу, иногда в область сердца. В тяжелых случаях (острый панкреонекроз) боли могут приводить к потере сознания. Характерны неукротимая, не приносящая облегчения рвота, нарастание интоксикации. Диагноз подтверждается высокой активностью α -амилазы мочи и сыворотки крови — до 1000 ед. и более в моче и 500 ед. в сыворотке, при норме соответственно 16—128 ед. и 100—120 ед.

Развитие *почечного синдрома* с гематурией и гломерулонефритом при васкулите, как правило, происходит безболезненно. Однако при сочетании абдоминального и почечного синдромов необходимо исключать *мочекаменную болезнь*. У детей она проявляется почечной коликой. Младшие дети при этом беспокойны, старшие могут жаловаться на боли в пояснице, иррадиирующие по ходу мочеточника в подвздошную область, половые органы, в бедро. Обычно почечная колика возникает после физической нагрузки (бег, подвижные игры), при этом выявляется положительный симптом Пастернацкого и болезненность в области почек при пальпации. В моче отмечается макро- и микрогематурия.

Опухоль или перекручивание кисты яичника у девочек вызывают острую боль, которая также может иррадиировать в бедро, в область промежности и анального отверстия, может сопровождаться тошнотой, рвотой, задержкой стула и частым мочеиспусканием. При пальпации живота наблюдается болезненность в нижних его отделах и подвздошной области. Киста яичника выявляется ректальным исследованием в виде округлого плотного болезненного образования, перемещающегося кверху. У здоровых девочек в препубертатном возрасте боли над лобком могут быть перед менструацией.

Желчекаменная болезнь, которая редко встречается у детей, характеризуется очень сильной острой болью (коликой), боль начинается в правом подреберье и может

сопровождаться рвотой. При закупорке желчного протока развивается механическая желтуха. Диагноз уточняется холецистографией, исследованием желчи на стерильность, биохимического ее состава.

Схваткообразными болями в животе, которые могут локализоваться в левой подвздошной области, сопровождается тяжелая форма *дизентерии*. Характерны боли, предшествующие акту дефекации, тенезмы. При исследовании определяются спазмированная сигма, зияние и податливость ануса, частый стул с примесью зеленой слизи и гноя с прожилками крови. Температура тела, как правило, повышена.

Боли в животе могут возникать при остром *мезентериальном лимфадените* как осложнении инфекционных заболеваний. Характерны повышение температуры тела, рвота, редко понос или запор. При пальпации живота болезненность определяется в области пупка с выраженной мышечной защитой.

Туберкулез мезентериальных лимфоузлов, который, как правило, сопровождается туберкулезным процессом в легких и других органах, может дать выраженные коликообразные, но не постоянные боли в животе.

При *глистной инвазии* боли в животе не имеют постоянной локализации. Возникают они чаще по утрам натощак и проходят после еды. Диагноз подтверждается другими признаками гельминтозов, обнаружением самих паразитов или их яиц в кале, в дуоденальном содержимом, у окружающих ребенка лиц. После дегельминтизации боли, как правило, исчезают.

Повторяющиеся боли в животе в течение длительного времени беспокоят детей *при заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки, а также желчевыводящих путей*. *Гастрит* сопровождается болями, которые связаны с приемом пищи. Появляются они во время приема пищи или спустя 30 мин после еды, не очень интенсивные, ноющие, но упорные, с локализацией в эпигастрии над пупком, всегда сопровождаются диспепсией в виде отрыжки после еды, понижения аппетита, тошноты; возможно изменение стула. Глубокая пальпация определяет болезненность в области желудка. Уточняется диагноз исследованием желудочного сока, гастродуоденофиброскопией.

При *язвенной болезни желудка* боль и ее локализация определяются местом и длительностью язвенного процесса. В начале заболевания боли не имеют четкой локализации, наблюдаются «ранние» боли, сразу после

приема пищи, в эпигастрии по средней линии или справа от нее. Иррадиация отмечается в правое плечо, лопатку, поясницу. Тошнота предшествует появлению болей. После рвоты или приема молока, щелочного питья ребенок испытывает значительное облегчение. Характерны «ночные» и «голодные» боли, сопровождающиеся отрыжкой кислым. Устанавливается своеобразный ритм: голод → → боль → прием пищи → облегчение, голод → боль и т. д. Если язва локализуется в двенадцатиперстной кишке, возникают «поздние» боли, спустя 3—4 ч после приема пищи, в проекции пилородуоденальной зоны. Поверхностная пальпация в этой зоне сопровождается гиперестезией, глубокая — резко болезненна и затруднительна. Поколачивание также болезненно (положительный симптом Менделя). Справа, выше пупка, определяется мышечная защита.

Язвенная болезнь может осложниться *прободением* язвы, что бывает в подростковом возрасте, при этом резко изменяется характер болевого синдрома: появляется внезапная острая боль («кинжальная») в эпигастрии, нередко с шоком. Как правило, при этом наблюдаются тошнота, рвота, задержка стула, вскоре развивается картина перитонита («дискообразный» живот, положительный симптом Щеткина — Блюмберга). При такой ситуации показана срочная госпитализация в хирургическое отделение.

Сочетание гастрита с дуоденитом сопровождается поздними болями, спустя 1,5—2 ч после еды. Боли ноющие в пилородуоденальной области, кроме того, наблюдаются тошнота, отрыжка, рвота, изжога, понижение аппетита. Пальпация определяет болезненность в области пупка, обнаруживается положительный симптом Менделя.

Боли в животе отмечаются при *типичных формах холецистохолангитов*, которые встречаются у детей старшего возраста. Приступ болей начинается в правом подреберье с иррадиацией на всю правую половину живота в подключичную область и лопатку, обычно с повышением температуры, задержкой стула и газов, иногда субиктеричностью склер, диспепсическими расстройствами. Боль усиливается при глубоком дыхании, а также после приема жирной, жареной, холодной пищи, при физической нагрузке, переутомлении ребенка, при наложении интеркуррентных заболеваний. При исследовании отмечаются боль в правом подреберье, защитное напряжение мышц, некоторое вздутие живота, увеличение печени. Характерны

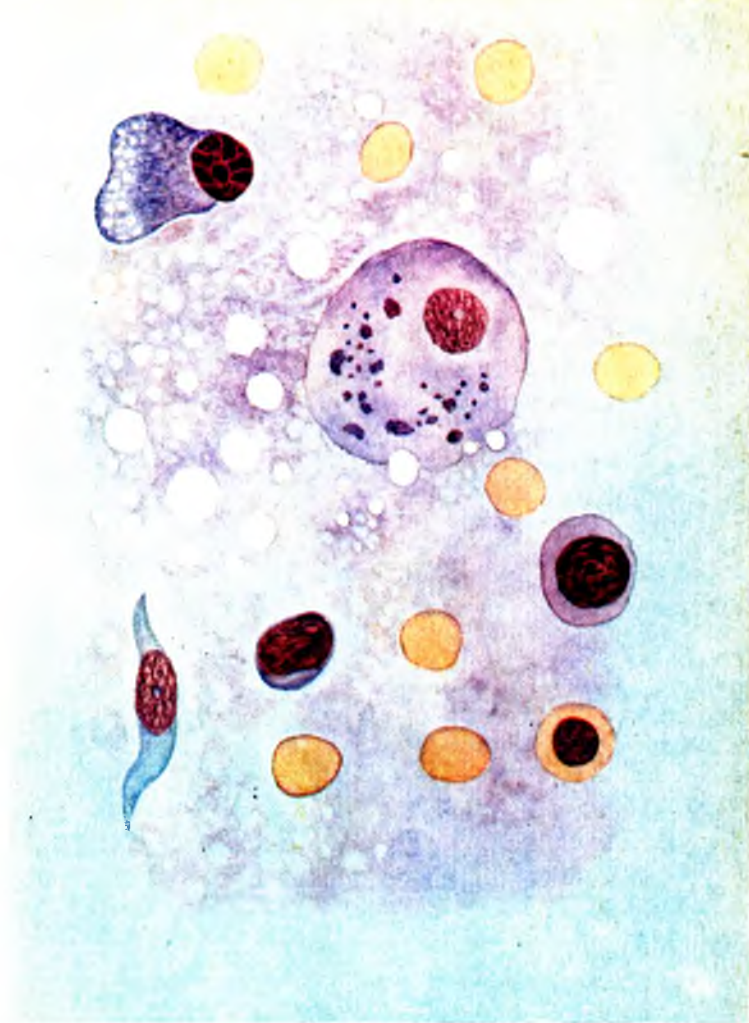


Рис. 1. Пунктат костного мозга при аплазии (по М. Г. Абрамову, 1979): костный мозг жировой с бедным клеточным составом — видны макрофаг, плазматическая клетка, фибробласт, два нормоцита, лимфонная клетка.

морфологически недифференцируемые клетки

I. класс полипотентных клеток-предшественников

II. класс частично детерминированных полипотентных клеток-предшественников



Клетка-предшественник лимфопоэза

III. класс унипотентных клеток-предшественников

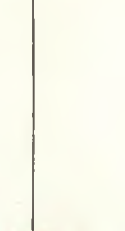
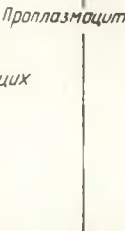


IV. класс морфологически распознаваемых пролиферирующих клеток

предшественник Т-лимфоцитов предшественник β-лимфоцитов



V. класс созревающих клеток



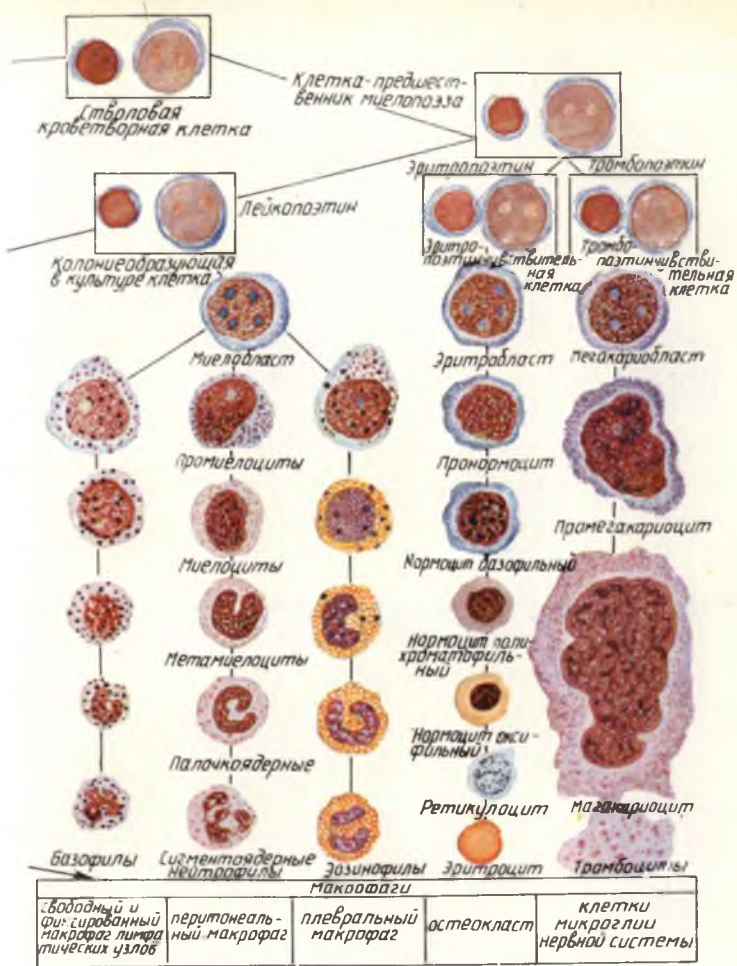
VI. класс зрелых клеток



Макрофаги

гистиоцит соединительной ткани	киллеры клетки печени	альвеолярный макрофаг легких	свободный и фиксированный макрофаг селезенки	свободный и фиксированный макрофаг костного мозга
--------------------------------	-----------------------	------------------------------	----------------------------------------------	---------------------------------------------------

Рис. 3. Схема кроветворения



(по М. Г. Абрамову, 1979).

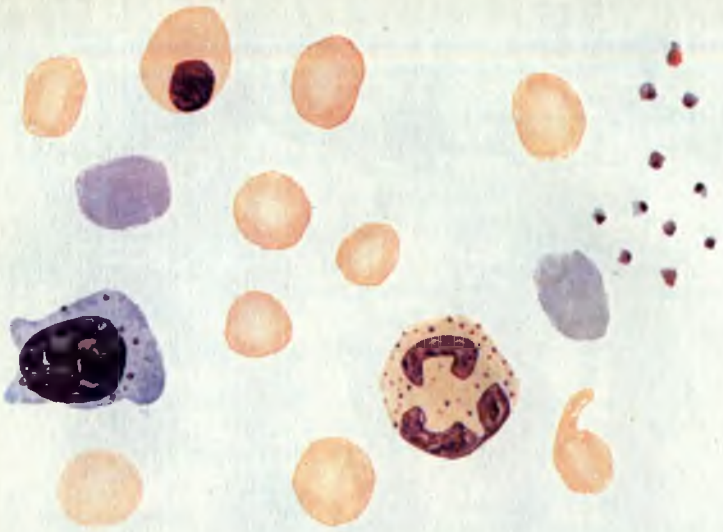


Рис. 4. Картина крови при железодефицитной анемии (по М. Г. Абрамову, 1979).

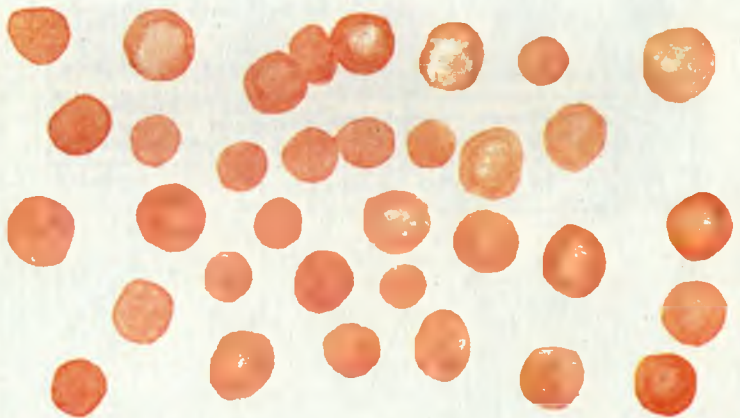


Рис. 5. Микросфероциты (по М. Г. Абрамову, 1979).

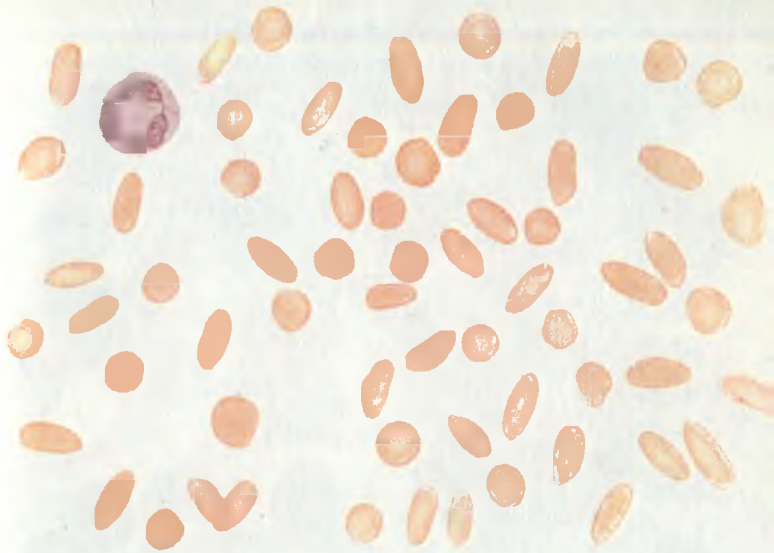


Рис. 6. Картина крови при овалоклеточной гемолитической анемии (по М. Г. Абрамову, 1979).

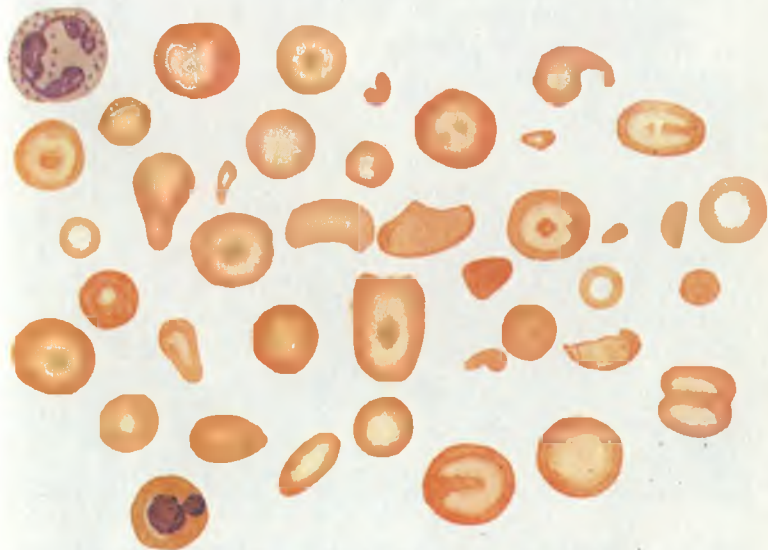


Рис. 7. Мишеневидные эритроциты (по М. Г. Абрамову, 1979).



Рис. 8. Серповидные эритроциты (дрепаноциты) (по М. Г. Абрамову, 1979).

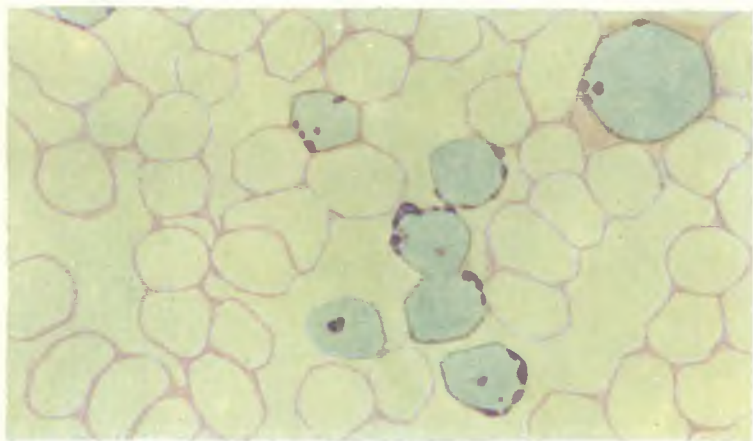


Рис. 11. Стернальный пунктат больного лимфобластным лейкозом. PAS-положительная реакция в лейкозных клетках (по Н. С. Кисляк, Р. В. Ленской, 1978).

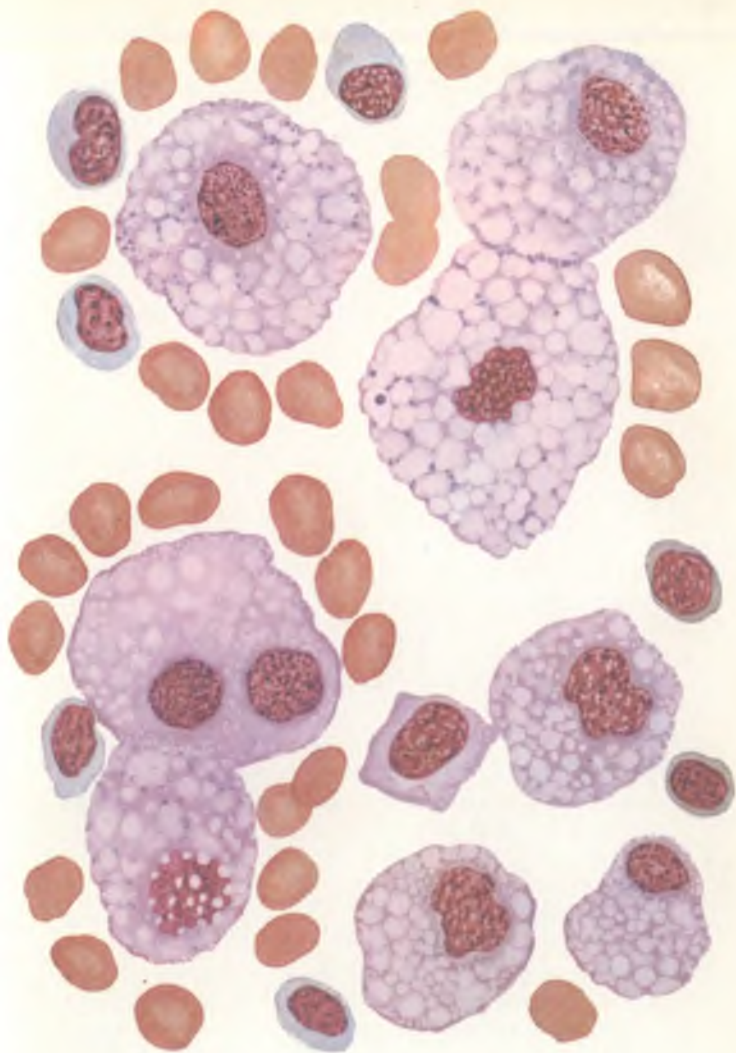


Рис. 14. Ксантомные клетки при болезни Ниманна — Пика в пунктате селезенки (по М. Г. Абрамову, 1979).

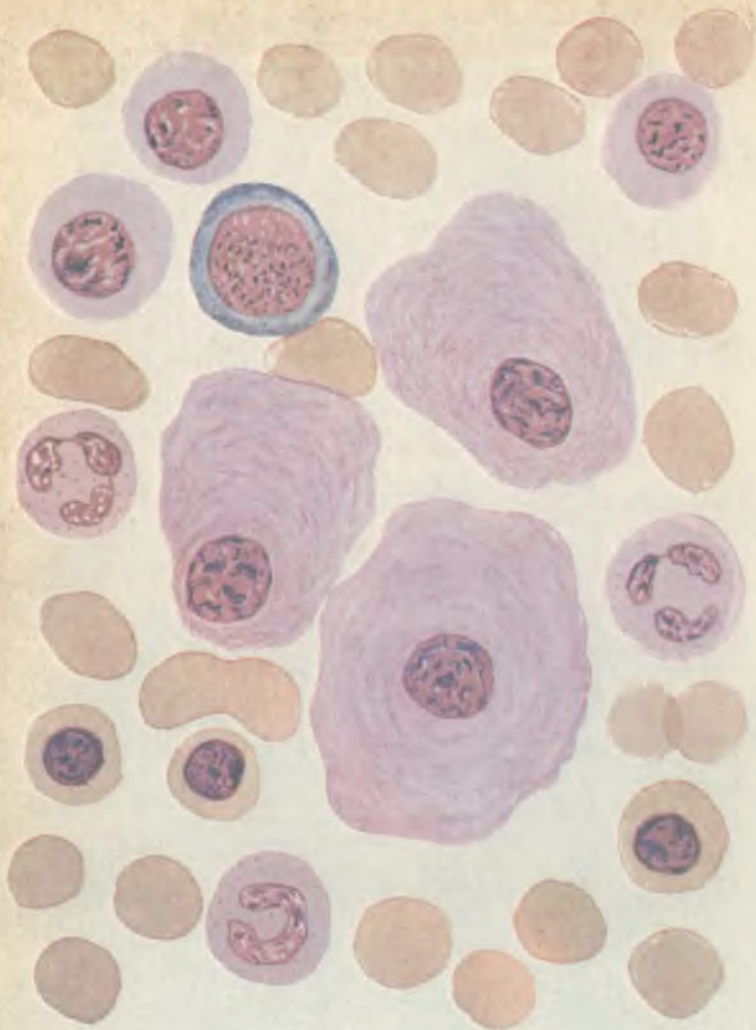


Рис. 15. Клетки Гоше в костномозговом пунктате (по М. Г. Абрамову, 1979). Три верхние клетки слева — лимфоциты, в которых цитоплазма должна быть голубая; клетки Гоше — в центре.

печеночно-пузырные симптомы Ортнера, Мёрфи, Кера, Егорова.

Более частой патологией у детей являются *дискинезии желчевыводящих путей* гипер- и гипокинетического типа. И в том, и другом случае наблюдается феномен болей, только при гиперкинетическом типе они носят более интенсивный характер, в виде схваткообразных, иногда иррадирующих в правое плечо и лопатку. При гипокинетических дискинезиях с застойным желчным пузырем боли в правом подреберье тупые, ноющие. Сориентироваться в диагнозе помогают холецистография с учетом показателей двигательной активности, фракционное зондирование и исследование желчи.

Боли в животе могут быть при *ревматизме, узелковом периартериите*, причем в последнем случае они также приступообразные, но не исчезают полностью в промежутках. Если это системное заболевание соединительной ткани, то обязательно будут другие его признаки, а также характерные биохимические показатели крови.

При *плеввропневмониях* у детей дошкольного, а иногда и школьного возраста боль нередко иррадирует в брюшную полость, в область правой ее половины, при этом всегда обнаруживается правосторонняя пневмония.

ОРЗ, лакунарная ангина, хронический тонзиллит могут также сопровождаться болями в животе; при пальпации живот всегда мягкий, но болезненный.

Важность дифференциальной диагностики абдоминального синдрома при геморрагическом васкулите состоит не только в том, что васкулит может протекать скрыто, что бывает очень редко, а в том, что он может сочетаться или осложняться всеми перечисленными заболеваниями, и если о них не думать, можно попасть в грозную ситуацию.

Причину болей в животе необходимо выяснять быстро, с помощью хирурга, с обязательным первоначальным исключением острых хирургических заболеваний органов брюшной полости ребенка.

Лечение. Терапия геморрагического васкулита представляет собой трудную задачу, особенно если болезнь протекает с наличием почечного синдрома. Больные нуждаются в строгом постельном режиме, не менее трех недель. Назначается щадящая диета с устранением аллергогенных продуктов. Из рациона исключаются какао, шоколад, кофе, цитрусовые, свежие ягоды, особенно земляника, клубника и соки из них, яичный белок,

экстрактивные и жареные блюда, а также все продукты, к которым у больного отмечена индивидуальная непереносимость. Лучше всего в первую неделю лечения назначить стол с исключением мясных и рыбных продуктов, а также яиц. Это будут в основном молочные и овощные супы, каши, картофельное пюре со сливочным маслом, кефир, хлеб. Оправдано обильное питье отваров шиповника, черной смородины, овощных отваров и соков. На второй неделе стол постепенно расширяется с добавлением отварного мяса, затем омлета, на третьей неделе можно давать и мясные бульоны. Пищевой дневник ведется тщательно, с отбором продуктов, не аллергогенных для данного больного, и полным устранением из рациона тех продуктов, которые вызывают очередную витку высыпаний на коже или абдоминальный синдром. Если при абдоминальном синдроме, кроме болей, развиваются желудочно-кишечные кровотечения, дается протертая полуохлажденная жидкая пища (стол Iа), опять же с отбором неаллергогенных продуктов и блюд.

При наличии почечного синдрома назначаются продукты из стола 7, яблочные дни. В первые два-три дня заболевания детям в возрасте до 3 лет ставят очистительные клизмы, детям старшего возраста, кроме очистительных клизм, полезно в первый день голодание с питьем кипяченой воды, на второй — дают сладкий чай с хлебом или кефир, затем назначают индивидуальный стол с ведением пищевого дневника.

Если геморрагический васкулит развился на фоне или после ОРЗ и других заболеваний, при очаговой инфекции, сразу же показаны антибиотики с обязательной санацией очагов инфекции, что имеет большое значение для профилактики рецидивов. При показаниях необходима тонзиллэктомия в остром периоде.

Канамицина моносульфат назначают по 1,0—1,5 г в сутки в 4—6 приемов внутрь в течение 4—5 дней; *полимиксин* в зависимости от возраста ребенка дают по 100 000—500 000 ЕД 3—4 раза также 4—5 дней («стерилизация кишечника») при тяжелых рецидивирующих формах васкулита и главным образом с наличием каких-либо желудочно-кишечных симптомов в начале заболевания.

При сопутствующих острых инфекционных заболеваниях, пневмонии назначают малоаллергизирующие антибиотики — *цепорин*, *рифамицин*.

Однако к антибиотикам различного вида и сульфаниламидам, а также к витаминам должно быть очень насто-

женное отношение при лечении любых геморрагических диатезов, особенно васкулита. В большинстве случаев следует избегать их назначений, поскольку они способны провоцировать обострение процесса.

Суставной синдром, повышение температуры тела, лейкоцитоз и увеличение СОЭ при геморрагическом васкулите обусловлены процессами иммунного асептического генеза и не служат показанием для назначения антибиотиков.

При выявлении у больных васкулитом криоглобулинемии и резко увеличенной СОЭ (до 50 мм/ч) рекомендуется курс лечебного плазмафереза в сочетании с гепаринотерапией, трансфузиями свежезамороженной плазмы и применением никотиновой кислоты (З. С. Баркаган, 1985). Как следует из опыта Белорусского детского гематологического центра, лечение любой формы геморрагического васкулита, особенно висцеральной и смешанной, может быть успешным, если его начинать с проведения 3—5 сеансов плазмафереза через день, с заменой удаленной плазмы размороженной криоплазмой и реополиглюкином. В каждый флакон инфузионной среды вводится предварительно 5000 ЕД гепарина; разовый объем удаляемой плазмы в зависимости от возраста составляет 250—400 мл, а вводимый — 300—450 мл.

Как базисный метод лечения васкулита рассматривается гепаринотерапия (З. С. Баркаган, 1980, 1985; А. В. Папаян, Н. П. Шабалов, 1982). О целесообразности лечения васкулитов гепарином писал А. М. Абезгауз (1963) более 20 лет назад. Назначается гепарин по 150—200 ЕД, а в тяжелых случаях 300—400 ЕД на 1 кг массы тела в сутки (5000—10 000 ЕД), разделенный на 4 инъекции, через каждые 6 ч, подкожно, по методике Йена — Весслера в переднюю брюшную стенку ниже пупочной линии.

Без антитромбина III гепарин неэффективен. Для пополнения организма больного антитромбином III и пламиногеном (он необходим для фибринолиза) переливается 150—200 мл *свежезамороженной плазмы*, лишенной алергизирующего действия. Плазму размораживают и вводят медленно струйно внутривенно из расчета 10—15 мл на 1 кг массы тела больного 2 раза в неделю. Кратность введений плазмы определяется степенью тяжести болезни. Чем обширнее поражение сосудов патологическим процессом при васкулите, тем скорее потребляется антитромбин III и тем меньшая его концентрация будет

в плазме больного, что требует корригирующей его добавки. Особенно эффективно лечение гепарином в сочетании с донаторами антитромбина III при раннем начале терапии и при абдоминальном синдроме, после плазмафереза.

Медленно и не у всех больных поддается лечению почечный синдром. При этом синдроме назначают *преднизолон* из расчета 1—1,5 мг/кг массы тела в сутки, короткими курсами. Для снятия спазма сосудов и блокады микроциркуляции агрегатами клеток крови вводят *реополиглюкин* (по 150—250 мл капельно внутривенно со скоростью 15—25 капель в минуту), обуславливающий улучшение реологических свойств крови и дезагрегацию форменных элементов. Доза и скорость введения зависят от клинического состояния больного. В сосудистом русле больного реополиглюкин циркулирует 2—3 суток. В тяжелых случаях вместе с реополиглюкином рекомендуют антиагреганты — *трентал*, *курантил*, сосудорасширяющие — *папаверин*, *но-шпу*, *эуфиллин*; *плазмаферез*.

В период затухания васкулитной сыпи и улучшения общего состояния больного под прикрытием делагила отменяют гепарин и инфузионную терапию, продолжая давать антиагреганты: *дипиридамол* (*курантил*) по 1—2 драже в день, или *ноотропил* по капсуле 3 раза в день, или *трентал* по 1—2 драже в день в течение 1—2 недель, до 1 месяца. После выписки из стационара лечение на дому проводят *метиландростенолоном* (*нероболом*) по 1 мг/кг массы тела 3 раза в день в течение месяца. Стероидные анаболические гормоны способствуют рассасыванию пигментированных следов васкулита, повышают синтез активаторов фибринолиза в эндотелии (З. С. Баркаган).

В поликлинике за ребенком, перенесшим геморрагический васкулит, ведет наблюдение участковый педиатр, а там, где есть, — педиатр-гематолог в содружестве с аллергологом и другими специалистами. Цель диспансерного наблюдения — оздоровление и предупреждение рецидивов болезни. Проводится лечение очагов инфекции (санация зубов, лечение хронического тонзиллита, синуситов, холецистита), дегельминтизация. Осуществляются закаливающие мероприятия (лечебная гимнастика, водные процедуры, аэротерапия), устраняются контакты путем лечения внутрисемейных инфекций (ангина, карлес и др.), организуется рациональное питание с ведением пищевого дневника, ограничением аллергогенных продуктов. Сроки диспансерного наблюдения от 2 до 5 лет с осмотрами

детей ежемесячно в первые 3 месяца после выписки из стационара, далее 1 раз в квартал в течение года (А. А. Ильин, 1984).

ДВС-СИНДРОМ

И. И., 8 месяцев, поступил в детское инфекционное отделение 1-й клинической больницы г. Минска 26.08.83 г. с кашлем, насморком, одышкой. Заболел 22.08.83 г., когда развились указанные явления. Ребенок от первой нормально протекшей беременности, роды срочные, физиологические. Родился с массой 3700 г, рост 55 см, закричал сразу. К груди приложили на вторые сутки, брал грудь плохо (плоские соски). Выписан на 9-е сутки. Пупочная ранка зажила в роддоме, были проявления экссудативного диатеза и мастит новорожденного. Находился на грудном вскармливании, прикорм ввели в 4 месяца, витамин D ребенок не получал. Голову стал держать с 2 месяцев, сидеть в 6, стоять с поддерживанием в 8 месяцев. С 2-месячного возраста выражены проявления экссудативного диатеза. Не привит. В 4-месячном возрасте перенес ОРЗ.

Матери 21 год, отцу 25 лет, оба здоровы. Аллергических заболеваний в семье нет. Контакт с больными туберкулезом отрицают. Условия жизни удовлетворительные.

При поступлении общее состояние ребенка средней тяжести, температура тела 37 °С, активный. На коже щек, подбородка гиперемия и шелушение. Гнейс в области темени. Большой родничок — 2 × 2 см, края уплотнены, выражены рахитические бугры и облысение затылка. Зубов нет. Зев чистый. Грудная клетка уплощена в переднезаднем направлении, рахитические «четки» в области IV — VI ребер с обеих сторон. Выражена экспираторная одышка, дыханий 42 в минуту. В легких при перкуссии коробочный звук, при выслушивании — жесткое дыхание и сухие хрипы, в прикорневой зоне выслушиваются также крупнопузырчатые влажные хрипы. Тоны сердца громкие, число сердечных сокращений — 126 в минуту.

Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень выступает на 3 см, селезенка на 1,5 см ниже края реберной дуги. Стул и мочеиспускание не нарушены. Масса тела 9100 г. На рентгенограмме легкие без очаговых теней. Корни расширены и плохо структурны. Заключение — картина бронхита.

Поставлен диагноз: ОРЗ, острый обструктивный бронхит, экссудативный диатез, рахит I — II степени тяжести, подострое течение.

Анализ крови от 27.08.83 г.: эритроциты — $3,8 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 115 г/л; цветовой показатель — 0,9; лейкоциты — $7,8 \cdot 10^9/л$; тромбоциты — $250 \cdot 10^9/л$; эозинофилы — 1%; нейтрофилы палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 36%; лимфоциты — 36%; моноциты — 4%; СОЭ — 6 мм/ч;

от 06.09: эритроциты — $3,6 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 117 г/л; цветовой показатель — 1,0; лейкоциты — $8 \cdot 10^9/л$; тромбоциты — $350 \times 10^9/л$; эозинофилы — 3%; нейтрофилы палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 32%; лимфоциты — 56%; моноциты — 6%; СОЭ — 5 мм/ч.

Назначены линкомицин по 90 000 ЕД 3 раза внутримышечно, 10% раствор глюкозы с 1 мл 2,4% эуфиллина внутривенно, отхаркивающая микстура, димедрол с эфедрином внутримышечно. Состояние ребенка ухудшилось 05.09.83 г.: повысилась температура до 38 °С, появился частый кашель, началась одышка с затрудненным выдохом.

В легких — жесткое дыхание, единичные сухие хрипы. В лечении повторено внутривенное введение глюкозы с зуфиллином с добавлением 50 мг гидрокортизона. По окончании капельного введения растворов на туловище, особенно на передней поверхности грудной клетки, а также на конечностях появилась обильная геморрагическая сыпь петехиального характера. Кровь, взятая на свертываемость по Ли Уайту, свернулась за 1 мин 40 с, а в дальнейшем сворачивалась в игле.

Поставлен диагноз: ДВС-синдром, I стадия, острая форма, развившаяся на фоне ОРЗ.

Назначения: гепарин 200 ЕД/кг массы внутривенно, а затем под кожу живота по 0,25 мл 4 раза в сутки; размороженная плазма 3 мл/кг массы тела 1 раз внутривенно (медленно струйно с добавлением 0,25 мл гепарина); 0,5 мл 0,5 % раствора курантила внутривенно, а затем по 0,25 мл внутримышечно 3 раза в сутки; реополиглюкин — 10 мл/кг массы тела внутривенно капельно с добавлением 0,25 мл гепарина. Через 3 дня состояние ребенка значительно улучшилось, геморрагии поблекли, а в конце недели почти исчезли. Терапию ДВС-синдрома продолжали еще неделю, а затем постепенно отменили. Время свертывания крови по Ли Уайту сохранялось нормальным через 1—2—3 недели.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови относится к приобретенным нарушениям системы гемостаза. Синдром ДВС — сложный патологический процесс, в основе которого лежит распространенное свертывание крови в циркуляции с агрегацией клеток крови, что ведет к блокаде микроциркуляции, развитию тромбозов и геморрагий (З. С. Баркаган, 1980).

Впервые описание и объяснение в современном представлении ДВС-синдрома (отравление змеиным ядом) находим в трудах таджикского мыслителя и врача средневековой восточной медицины Зайнуддина-Абу-Ибрагима Джурджани, в 6-й книге «Сокровища Хорезмшаха» в 1110 г.: «...люди умирают от свертывания крови в сердце и сосудах, после чего из всех отверстий начинает течь жидкая кровь...» Внутрисосудистое свертывание крови с последующим кровотечением «жидкой», несвертываемой крови, экспериментально изучалось при внутривенном введении растертой ткани мозга, тканевого тромбопластина. В 1948 г. индийские исследователи Аһаја и Вгоокс впервые показали, что отравление змеиным ядом можно предотвратить предварительным или очень ранним (в первые минуты отравления) введением гепарина; аналогичные данные в 1957 г. получил З. С. Баркаган.

Этиология. ДВС-синдром неспецифичен, так как может возникать при самых разнообразных патологических состояниях. По нашим наблюдениям, среди детских заболеваний, в генезе которых имеет место ДВС крови, на первом месте стоит геморрагический васкулит.

Приводим перечень основных заболеваний и патологических состояний, при которых так или иначе может развиться ДВС крови (по данным З. С. Баркагана, 1980; М. Л. Уиллоуби, 1981): 1) геморрагический васкулит, нефриты и другие иммунокомплексные заболевания; 2) лейкозы; 3) гемолитические анемии (гемолитические кризы, в том числе тяжелый резус-конфликт); 4) гемолитически-уремический синдром (синдром Гассера); 5) сепсис в любых его проявлениях и у детей любого возраста, в том числе в периоде новорожденности, вирусные инфекции; 6) системная красная волчанка и другие коллагенозы; 7) шок, все его виды, переломы костей, синдром раздавливания; 8) ожоговая болезнь; 9) массивные гемотрансфузии; 10) трансплантация органов и тканей; 11) операции на паренхиматозных органах; 12) сочтанное применение концентратов факторов свертывания крови и синтетических эстрогенов или прогестинов; 13) введение больших доз адреналина, а также препаратов агрегирующего и коагуляционного действия (синтетические эстрогены и прогестины, простагландины); 14) тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошкович); 15) эритремия и эссенциальная тромбоцитемия; 16) множественные и гигантские ангиомы (типа Казабаха — Меритта); 17) недоношенность, синдром дыхательных расстройств, болезнь гиалиновых мембран; 18) асфиксия и ацидоз в периоде новорожденности; 19) тромбоз почечных вен и гипертоническое обезвоживание.

Таким образом, причинных (пусковых) факторов может быть много и они весьма разнообразны при различных заболеваниях. Это в основном тканевые тромбопластины, иммунные комплексы, лекарства, бактериальные токсины. Распадающиеся опухоли, в частности лейкозная, богаты тромбопластином, который поступает в кровь и запускает внутрисосудистое свертывание крови. При гемофилии ДВС крови может возникнуть вследствие массивных гемотрансфузий и комплексного применения криопреципитата фактора VIII и преднизолонa, причем исходная патология может длительное время маскировать синдром. При лейкозах начало этого синдрома часто просматривается из-за фонового геморрагического синдрома, обусловленного тромбоцитопенией и качественной неполноценностью кровяных пластинок. Болезни печени маскируют ДВС исходной гипокоагуляцией, геморрагические коагулопатии — отнесением кровоточивости за счет основного заболевания.

Патогенез. Главным в развитии ДВС-синдрома признают образование в сосудистом русле тромбина и истощение механизмов, препятствующих свертыванию крови и агрегации тромбоцитов. Инициатором свертывания является тканевой тромбопластин (фактор III). Непосредственно с фактором VII и через фактор IX он активирует фактор X как по внешнему, так и по внутреннему механизму.

Важным в патогенезе ДВС-синдрома является также процесс активации не только системы свертывания крови, но и фибринолитической, калликреин-кининовой систем. В результате возникло представление о ДВС-синдроме как о «протеолитическом взрыве», при котором кровяное русло больного наполняется большим количеством продуктов белкового распада. Являясь высоко токсичными, эти продукты дезорганизуют сосудистую стенку, нарушают микроциркуляцию, вторично запускают свертывание крови (З. С. Баркаган, 1985). В процессе развития ДВС-синдрома резко снижается уровень основного физиологического антикоагулянта — антитромбина III в плазме, который расходуется на инактивацию ферментных факторов свертывания крови (З. С. Баркаган, 1980).

Кровоточивость при ДВС-синдроме возникает в результате потребления VIII, V и других факторов, а также в связи с антикоагулянтным действием продуктов деградации фибриногена, нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (токсическое действие продуктов фибринолиза на сосудистую стенку и на тромбоциты). Тяжесть ДВС-синдрома зависит от нарушения микроциркуляции в органах. Гематокрит капиллярной крови при ДВС-синдроме повышается до 55 % и более (норма 30—35 %). Срыв капиллярной гемодилуции с тромбированием микрососудов вызывает стаз, гипоксию и глубокую дистрофию органов.

Клиническая картина. ДВС-синдром всегда вторичный, является следствием основного заболевания, поэтому клиника его складывается из симптомов основного заболевания и признаков, характерных для ДВС. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови может быть острым, рецидивирующим, затяжным и латентным (З. С. Баркаган, 1985) как у взрослых, так и у детей. Острые формы развиваются на фоне массивных гемотрансфузий, острого гемолиза, включая трансфузионные осложнения, в процессе инфекционных и гнойно-септических заболеваний. Для ДВС характерны признаки гемоко-

агуляционного шока, блокады микроциркуляции в органах, гипоксии и тканевого ацидоза, глубокой дистрофии органов, тромботические и тромбогеморрагические проявления с переходом от тромботических к геморрагическим и, наоборот, анемия. Все это делает весьма условным выделение схемы стадий ДВС-синдрома по коагуляционным параметрам (М. С. Мачабели, 1981, В. П. Балуда, 1970; Б. И. Кузник, 1979; Е. П. Иванов, 1986):

I стадия — гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов;

II стадия — переходная, с коагулопатией и тромбоцитопенией, разнонаправленными сдвигами в общих коагуляционных тестах;

III стадия — стадия глубокой гипокоагуляции (вплоть до полной несвертываемости крови);

IV стадия — восстановительная (при неблагоприятном течении — фаза осложнений, чаще всего заканчивающаяся летально).

При геморрагических васкулитах, гломерулонефритах и других иммунокомплексных болезнях активаторами, осуществляющими запуск ДВС, служат комплексы антиген — антитело, повреждающие стенки капилляров, артериол. В результате из поврежденных стенок сосудов выделяется тромбопластин и происходят процессы пристеночной гиперкоагуляции (запуск ДВС-синдрома с волнообразным, затяжным течением).

Внутривенные введения жидкостей и гемотрансфузии, к которым больные обнаруживают особую чувствительность, провоцируют ДВС с признаками гемокоагуляционного шока, происходит нарушение микроциркуляции; тромбирование сосудов наиболее выражено в легких (и почках), с явлениями острой легочно-циркуляторной недостаточности, застоем, инфарктами, в тяжелых случаях отеком легких.

Острая почечная недостаточность при ДВС протекает с развитием олигурии или анурии, появлением в моче белка, цилиндров, эритроцитов, повышением содержания мочевины и остаточного азота в сыворотке крови. При этом варианте ДВС часто наблюдается вторичный гемолиз как результат механической травмы эритроцитов отложившимся в капиллярах почек фибрином, при этом развивается иктеричность склер и повышается неконъюгированный билирубин в сыворотке крови. Микроскопическое исследование венозной крови обнаруживает феномен фрагментации эритроцитов, их осколки (шизоциты). В це-

лом поражение почек при ДВС крови похоже по своему развитию на все формы острой почечной недостаточности. Типичными формами ДВС по «почечному пути» считаются гемолитико-уремический синдром Гассера и все виды острого и внутрисосудистого гемолиза.

При поражении печени развивается паренхиматозная желтуха, а в сочетании с поражением почек возникает гепаторенальный синдром. Развитие ДВС в области надпочечников приводит к типичной картине острой надпочечниковой недостаточности с коллапсом и электролитными нарушениями.

Поражение сосудов мозга протекает с головной болью, головокружением, обмороками, спутанностью сознания.

Таким образом, тромбозы сосудов и инфаркты органов (легких, почек, печени, селезенки, мозга, иногда миокарда и др.) дают характерную локальную симптоматику. Тромбозы возникают на фоне резкого снижения в плазме антитромбина III и плазминогена в связи с потреблением их в первой стадии ДВС-синдрома.

Геморрагического синдрома при ДВС может и не быть, но он опасен и формируется во второй стадии при развивающихся гипокоагуляции и тромбоцитопении. Кровотечения и кровоизлияния происходят на фоне потребления фибриногена, но главным образом при активации фибринолиза и протеолиза, накоплении в плазме ПДФ. Важно подчеркнуть, что при ДВС фибринолитическая система крови так же истощается, как и свертывающая, поэтому ее состояние должно оцениваться по образованию продуктов фибринолиза. Ясное понимание патогенеза ДВС — важное условие правильного его лечения.

Диагностика. Диагноз ДВС-синдрома облегчается тем, что он выступает моносиндромом при целом ряде известных патологий и состояний. При всех ситуациях, где возможен ДВС-синдром, диагноз не вызывает сомнений, если отмечаются блокада микроциркуляции и тромбозы, недостаточность функции почек, легких, «капиллярная» кровоточивость и множественные геморрагии.

ДВС-синдром важно отличать от болезни Мошкович, при которой в плазме дефектен ингибитор агрегации тромбоцитов с развитием тромботической тромбоцитопенической пурпуры без существенного нарушения свертывания крови.

Тесты лабораторной диагностики должны соответствовать фазам свертывания крови. Анализ этих тестов помогает разобраться в направленности и интенсивности

процессов гемостаза и фибринолиза у каждого больного (см. табл. 8, 9).

Диагноз ДВС-синдрома больному И. И. поставлен на основании резкого ухудшения состояния и появления множественных геморрагий. Лабораторная диагностика оказалась скудной (резкое укорочение времени свертывания крови), поскольку кровь сворачивалась в игле, и не представилось возможным сделать полную гемостазиограмму. Однако этот диагностический тест говорит в пользу ДВС-синдрома.

Лечение. При ДВС-синдроме прежде всего проводится интенсивная терапия патологического процесса, на фоне которого развился (или начинается) ДВС-синдром. При связи ДВС-синдрома с инфекцией, о чем свидетельствуют гипертермия, токсигенная зернистость нейтрофилов при гиперлейкоцитозе со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, проводится антибактериальная терапия. Если ДВС-синдром развился на фоне шока, используют внутривенные инфузии солевых растворов, реополиглюкина, криоплазмы, до 60 мг внутривенно преднизолона при добавлении в каждую дозу плазмы 5000 ЕД гепарина. Показано раннее подключение препаратов α_1 -адреноблокаторов, способствующих уменьшению агрегации и сохранению тромбоцитов в кровотоке, улучшению микроциркуляции в органах. Детям назначают *фентоламин (дибазин, регитин)* по 0,025 г 2—3 раза в день после еды. Известно, что *адреналин* и *норадреналин* усугубляют течение ДВС-синдрома, усиливают свертываемость крови и агрегацию тромбоцитов (З. С. Баркаган, 1980). Основной терапией ДВС-синдрома является плазмаферез с переливанием размороженной плазмы с применением гепарина, чем раньше назначенной, тем лучше. Во всех стадиях ДВС-синдрома, особенно при плазмаферезе, показаны антиагреганты — *курантил* и *трентал*. *Курантил (дипиридамола)* назначают по 0,025 г 1—2 раза в день внутрь. Кроме сосудорасширяющего действия, важной особенностью дипиридамола является его способность тормозить агрегацию тромбоцитов и препятствовать образованию тромбов в сосудах. *Трентал (пентоксифиллин)* дают в тех же целях, что и *курантил*, внутрь, внутривенно и внутриартериально (внутри 1 драже после еды 1—2 раза в день). *Курантил* вводят внутривенно капельно по 1—2 мл 2% раствора в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы. Применяют также *продектин (пармидин, ангинин)*, обладающий ангиопро-

текторной активностью, способной уменьшать агрегацию тромбоцитов и стимулировать фибринолиз.

Вопрос о целесообразности введения гепарина при ДВС-синдроме дискутируется (З. С. Баркаган, 1985). *Гепарин* прерывает образование тромбина, внутривенное или подкожное введение его способствует инактивации факторов XIIa, XIa, IXa, IIa, в результате чего может прекратиться и не возобновляться в дальнейшем внутрисосудистое свертывание крови. Вместе с тем гепарин усиливает метаболизацию и снижает уровень в плазме крови антитромбина III, который и без того при ДВС-синдроме активно потребляется, и увеличивает убыль из кровяного русла функционально активных тромбоцитов, создавая тромбоцитопению и угрозу кровотечений. Однако не использовать гепарин при ДВС-синдроме — неоправданный риск. При угрозе развития ДВС-синдрома гепарин положено вводить под контролем гемостазиограммы. Однако назначать его нужно как можно раньше: суточная доза 300—400 ЕД/кг массы тела ребенка вначале внутривенно, затем подкожно 4 раза в сутки, в переднюю брюшную стенку на уровне пупочной линии.

При сепсисе и других тяжелых заболеваниях лечение ДВС-синдрома ведется с индивидуальным подбором дозы гепарина.

ДВС в стадии гипокоагуляции (во второй фазе) целесообразно лечить гепарином в дозе, наполовину меньшей, чем при гиперкоагуляции. Эффективно комплексное применение гепарина и контрикала. В фазе глубокой гипокоагуляции гепарин дают в малых дозах (2500 ЕД) каккрытие трансфузионной терапии, терапии антипротеазами (контрикал, гордокс). Назначают замороженную плазму (донатор антитромбина III) — 10 мл/кг массы тела ребенка внутривенно с гепарином; контрикал — 10 000—30 000 ЕД капельно в вену, дозы определяются тяжестью состояния. При кровотечениях, в третьей стадии ДВС-синдрома, гепарин противопоказан.

Большие дозы *контрикала* рекомендуется включать в терапию ДВС-синдрома в самом начале, так как этот препарат подавляет распад тканей, предотвращает поступление тромбопластина из тканей в кровь.

Плазмаферез при ДВС-синдроме — наиболее результативный способ лечения. Применяя эту терапию в сочетании с препаратами, улучшающими реологические свойства крови, и антиагрегантами (реополиглюкин, курантил, трентал), в последние годы осуществляют лечение даже

самых тяжелых форм ДВС-синдрома. Небольшой опыт Белорусского детского гематологического центра показал возможность успешного лечения с помощью плазмафереза геморрагического васкулита, тяжелых форм гломерулонефрита, развившегося на фоне геморрагического васкулита. Забирают 250—400 мл плазмы, замещая ее свежезамороженной, реополиглюкином или изотоническим раствором натрия хлорида, процедуры повторяются до 3—4 раз и более, через день. При этом из крови больного удаляются иммунные и белковые комплексы, частично агрегаты тромбоцитов, активированные моноциты и факторы свертывания крови.

Контроль за правильностью лечения осуществляется с помощью гемостазиограммы, которую необходимо делать 1—2 раза в неделю.

Таким образом, терапевтические мероприятия при ДВС-синдроме состоят из лечения основного заболевания (возможно, более раннего), курса плазмафереза, инфузии свежезамороженной плазмы с гепарином, введения α_1 -адреноблокаторов, ингибиторов протеаз и препаратов, улучшающих микроциркуляцию.

Профилактика. Предупредить развитие ДВС-синдрома у детей сложно. Однако при тяжелых инфекциях, сепсисе, геморрагическом васкулите и других заболеваниях, где есть угроза развития ДВС-синдрома, можно с помощью гемостазиограммы предусмотреть и предупредить его развитие введением криоплазмы с гепарином в малых дозах, назначением антиагрегантов, реополиглюкина и, главное, интенсивным лечением основного заболевания, поскольку ДВС-синдром — всегда вторичная патология.

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Гемобласты — это опухоли, появляющиеся из кроветворных клеток. Они включают лейкозы и внекостномозговые опухоли (гематосаркомы). Последние, как и лейкозы, возникают из одной мутировавшей кроветворной клетки, со временем метастазируют и могут поражать костный мозг (А. И. Воробьев, 1985). В отличие от гематосарком лейкозы являются первичными опухолевыми заболеваниями костного мозга, при которых опухолевые клетки распространяются не только по органам кроветворения, но и в ЦНС, и в другие органы и системы.

Гематосаркомы — это опухоли прежде всего лимфатической системы — В-клеточная лимфома Беркитта, другие лимфо-пролиферативные процессы, объединяющие лимфоцитомы и лимфосаркомы. Различают также гематосаркомы нелимфатической природы.

Общая классификация гематосарком (нелейкемических гемобластозов): 1) лимфоцитомы; 2) лимфосаркомы; 3) миелобластные саркомы; 4) эритробластные саркомы; 5) монобластные саркомы; 6) плазмобластные саркомы; 7) макрофагальные саркомы: а) собственно макрофагальная саркома; б) фиброзирующая злокачественная гистиоцитома; 8) недифференцируемые гематосаркомы.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

М. З., 5 лет, поступил в детское гематологическое отделение 22.12.80 г. с жалобами на необильные геморрагические высыпания на ногах, повышение температуры, плохой аппетит. Со слов родителей, мальчик заболел три недели назад, когда стал менее активным, поبلеднел, однако продолжал посещать детский сад. За 3 дня до поступления в стационар у него повысилась температура до $37,8^{\circ}\text{C}$ и появились геморрагии на ногах. Ребенок от нормально протекавшей беременности, родился с массой 3600 г, ростом 52 см, закричал сразу, к груди приложили на вторые сутки, выписан из родильного отделения на шестые сутки. Развитие на первом году жизни удовлетворительное. Вскармливался искусственно. Прививки сделаны вовремя. В 1,2 года начал посещать детские ясли, затем сад. Были редкие простудные заболевания, в 1979 г. перенес дизентерию. Матери 26 лет, отцу 28, оба здоровы. Материально-бытовые условия удовлетворительные.

При поступлении состояние ребенка тяжелое, выражены бледность, вялость, недомогание, на коже ног и в области ягодиц мелкоочечная петехиальная геморрагическая сыпь. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Лимфатические узлы размерами до $1 \times 1,5$ см. В легких везикулярное дыхание, тоны сердца достаточно громкие, на верхушке и в V точке выслушивается нежный систолический шум. Живот слегка вздут, болезнен при пальпации в области печени. Печень пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги, селезенка — на уровне пупка, плотная. Зев чистый, бледный. Стул и мочеиспускание не нарушены. Менингеальных знаков не выявлено.

Анализ крови от 23.12.80 г.: эритроциты — $3,43 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 110 г/л; цветовой показатель — 0,97; ретикулоциты — 2 %; тромбоциты — $6,8 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $11,2 \cdot 10^9/\text{л}$; бласты — 49 %; метамиелоциты — 1 %; нейтрофилы палочкоядерные — 4 %, сегментоядерные — 9 %; лимфоциты — 34 %; моноциты — 2 %; плазматические клетки — 1 %; СОЭ — 10 мм/ч; выражен анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов.

Миелограмма от 24.12.80 г.: бласты — 84 %; нейтрофильные промиелоциты — 0,5 %; миелоциты — 1,5 %; метамиелоциты — 1,5 %; палочкоядерные нейтрофилы — 4 %; лимфоциты — 1 %; моноциты — 0; плазматические клетки — 1,0 %; ретикулярные клетки — 3 %; нормоциты базофильные — 1 %, нормоциты полихроматофильные — 2 %, нормоциты оксифильные — 0,5 %; ФДБР — 0,5 %. Костный мозг

богат клеточными элементами, мономорфный, мегакариоциты не обнаружены. Цитохимическое типирование формы лейкоза показало, что бластные клетки дают отрицательную реакцию на миелопероксидазу и липиды и положительную на гликоген (PAS-реакцию) в гранулярной форме в 40 % бластов, что соответствует лимфобластному острому лейкозу.

На основании цитоморфологических, а также клинических данных (обнаружен высокий процент лимфобластов в миелограмме; в периферической крови — анемия, тромбоцитопения, 49 % бластных клеток; спленомегалия) поставлен диагноз «острый лимфобластный лейкоз, развернутая стадия».

Назначена терапия схемой ВПР (см. табл. 15). В результате через 4 недели от начала лечения установилась ремиссия, подтвержденная гематологическими данными. Проведена консолидация схемой винкристин + L-аспарагиназа.

Миелограмма от 21.01.81 г.: бласты — 0,75 %; миелобласты — 1 %; промиелоциты нейтрофильные — 3,25 %; миелоциты нейтрофильные — 7,5 %; метамиелоциты нейтрофильные — 9 %; палочкоядерные нейтрофилы — 6,25 %, сегментоядерные нейтрофилы — 7 %; миелоциты эозинофильные — 0,25 %; метамиелоциты эозинофильные — 0,25; сегментоядерные эозинофилы — 0,25 %; миелоциты базофильные — 0,25 %; метамиелоциты базофильные — 0,25 %; лимфоциты — 4,5 %; ретикулярные клетки — 0,25 %; эритробласты — 1,5 %; нормоциты базофильные — 5 %, полихроматофильные — 46 %, оксифильные — 0,5 %; миелокардиоциты — $130 \cdot 10^9/\text{л}$; мегакариоциты — $0,056 \cdot 10^9/\text{л}$.

Анализ крови от 21.01.81 г.: эритроциты — $4,11 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 118 г/л; цветовой показатель — 0,86; тромбоциты — $246,0 \cdot 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $4,6 \cdot 10^9/\text{л}$; эозинофилы — 1 %; метамиелоциты — 1 %; нейтрофилы палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 43 %; лимфоциты — 44 %; моноциты — 10 %; СОЭ — 7 мм/ч.

Профилактика нейрорлейкоза проведена краниальным облучением в дозе 24 Гр, за 3 недели на фоне «триады», с эндолюмбальным введением метотрексата. Затем мальчик получал поддерживающую терапию «триадой» (6-меркаптопурин + метотрексат + циклофосфамид). Регулярно проводились контроль рецидивов (стернальные и люмбальные пункции) и реиндукционная терапия.

Лейкозы в структуре заболеваемости гемобластозами составили 61,5 % случаев из зарегистрированных в 1968—1974 гг. 25 490 больных гемобластозами, у которых диагноз гемобластоза был установлен впервые (М. П. Хохлова и др., 1979). Заболевают лейкозами лица преимущественно детского и молодого возраста (до 30 лет).

За последние годы в лейкологии достигнуты значительные успехи: разработаны современная схема кроветворения и классификация лейкозов, введено понятие об опухолевой прогрессии и создано учение о патогенезе, предельно конкретизировано понятие о стадиях лейкоза и составлены программы патогенетической терапии различных его форм. В связи с применением новых методов лечения заметно возросла продолжительность жизни детей, больных острым лимфобластным лейкозом. По данным

М. П. Хохловой и соавторов (1977), почти для всех форм лейкозов и лимфом (гематосарком) показатели распространенности в 3—4 раза превышают показатели заболеваемости в связи с увеличением продолжительности жизни больных.

Согласно современной схеме кроветворения (см. рис. 3), острые лейкозы объединяет общий признак: субстрат опухоли составляют бластные клетки. Представлены острые лейкозы либо клетками-предшественниками 2-го и 3-го класса с недифференцированной формой бластов либо с морфологически распознаваемыми бластами, начинающими отдельные ряды кроветворения, т. е. клетками 4-го класса. При хронических лейкозах основным субстратом опухоли являются созревающие и зрелые клетки. В классификации лейкозов А. И. Воробьева отражены определенные формы острых и хронических лейкозов, в том числе и лейкозов у детей.

Классификация лейкозов (по А. И. Воробьеву, 1979).

Острые лейкозы.

Острый миелобластный лейкоз.

Острый монобластный (миеломонобластный) лейкоз.

Острый эритромиелоз (эритролейкоз).

Острый мегакариобластный лейкоз.

Острый промиелоцитарный лейкоз.

Острый лимфобластный лейкоз у детей.

Острый лимфобластный лейкоз у взрослых.

Острый плазмобластный лейкоз.

Малопрцентная форма острого лейкоза.

Острый недифференцируемый лейкоз.

Хронические лейкозы.

Хронический миелолейкоз (вариант с Ph-хромосомой и без Ph-хромосомы).

Сублейкемический миелоз (собственно сублейкемический миелоз, миелофиброз, остеомиелосклероз).

Хронический эритромиелоз (собственно хронический эритромиелоз, хронический эритромиелоз с миелофиброзом — форма Ваган).

Эритремия.

Хронический мегакариоцитарный лейкоз.

Хронический моноцитарный (миеломоноцитарный) лейкоз.

Хронический тучно-клеточный лейкоз.

Хронический лимфолейкоз.

Лимфоматоз кожи (болезнь Сезари).

Волосатоклеточный лейкоз.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Болезни тяжелых цепей

Болезни легких цепей

Миеломная болезнь

} Парапротеинемические
гемобластозы

К острым лейкозам у детей относят лимфобластный, плазмобластный, миелобластный, миеломонобластный, эритромиелоз (эритролейкоз), промиелоцитарный недифференцируемый лейкоз; к хроническим — хронический миелолейкоз, эритремию, миеломную болезнь. Практически у детей чаще наблюдается острый лимфобластный лейкоз.

С помощью цитохимического типирования бластных клеток у 1770 детей М. Ригсе и соавторы в 1969 г. установили частоту встречаемости различных типов лейкоза: острый лимфобластный — 77,96 %; острый миелобластный — 8,47; острый монобластный — 8,25; острый эритромиелоз — 0,67; хронический миелоидный — 1,24; лейкозная трансформация лимфосаркомы — 1,80; форма не установлена — 1,60 %. Спустя более 10 лет эти цифры мало изменились. Так, по данным Н. С. Кисляк (1982), острый лимфобластный лейкоз диагностируется у 82,3 %, острый миелобластный, в том числе миеломонобластный, — у 17,7 % детей. Л. А. Махонова и другие (1986) по морфологическим признакам клеток острый лейкоз у детей классифицируют как лимфоидный (лимфобластный) и миелоидный (миелобластный). К острому миелоидному лейкозу (кроме миелобластного) относят промиелоцитарный, эритромиелоз, миеломонобластный лейкоз, а также редкие формы (единичные случаи) острого эозинофильного, базофильного и мегакариоцитарного лейкозов. Острый недифференцируемый лейкоз выделяют в случаях затруднения морфологической и цитохимической идентификации клеток.

Следует отметить, что цитохимическое типирование лейкоза имеет значение в выборе терапии.

Для лейкозов, присущих только детскому возрасту, характерны такие особенности, как преобладание исключительно острых лейкозов, среди них лимфобластного, высокая эффективность лечения, опять же лимфобластного лейкоза, который дает наибольшее число долгожителей (с продолжительностью ремиссий 5 лет и более). Все исследователи отмечают формирование пика заболеваемости и смертности в возрасте 2—4 лет (так называемый младенческий пик). Полагают, что младенческий пик связан исключительно с ростом заболеваемости лимфобласт-

ным лейкозом. Отмечают преобладающее число больных мальчиков над девочками.

Этиология. По имеющимся данным, лейкозы «полиэтиологичны», так как не установлено одной какой-либо безусловно вызывающей лейкоз причины. Принято считать, что все факторы, которые могут влиять на возникновение лейкозов у здоровых до того времени животных, являются причинными факторами лейкоза человека. Это химические (экзо- и эндогенные) и физические (ионизирующая радиация) факторы, а также вирусы.

К экзогенным факторам, способным вызывать лейкоз, относят, в частности, бензол. Однако бензол не обладает безусловным первичным лейкозогенным действием, иначе среди лиц, контактирующих с бензолом, заболеваемость встречалась бы чаще, чем это есть на самом деле. Л. А. Зорина (1976) рассматривает бензол как коканцерогенный агент, способствующий развитию лейкоза лишь в сочетании с какими-то эндогенными причинами.

Придается значение и триптофану, М. О. Раушенбах с сотрудниками (1974) обнаружили у больных лейкозом людей некоторые вещества из метаболитов триптофана и тирозина, которые обладают лейкозогенными свойствами и способны индуцировать лейкозы и опухоли у мышей низколейкозных линий. Вирусная теория происхождения лейкозов доказана для большинства экспериментальных лейкозов птиц, грызунов, некоторых млекопитающих путем выделения вируса и воспроизведения с его помощью заболевания у здоровых животных (вирус Gross мышей, вирус Rouze кур, вирус Moloney лейкемии мышей).

У человека найден вирус лимфомы Беркитта и выявлена транскриптаза в лимфообластах больных острым лейкозом при отсутствии ее в лимфообластах здоровых людей. Транскриптаза способствует синтезу ДНК на вирусной РНК, что приводит к образованию эндосимбиоза онкогенного вируса и клетки. Это позволило некоторым исследователям считать обоснованной вирусную этиологию лейкозов (Н. М. Femin, Baltimore, 1970; G. Todaro, 1973; R. Gallo, 1976).

По гипотезе R. Huebner (1976), в геноме каждой клетки заложена информация в виде ДНК-провируса, равноценная информации в геноме онковируса. В норме ДНК-провирус (онкоген) находится в репрессированном состоянии, однако под воздействием канцерогенных факторов (химических, радиации) он разрепрессивруется, активизируется и вызывает клеточную трансформацию.

Провирус передается по наследству. Некоторые ученые допускают возможность существования систем, подавляющих вирусную лейкозную трансформацию в клетке хозяина, в частности системы, ответственной за иммунитет. Таким образом, в этиологии заболевания главную роль играет не инфицирование вирусом, а состояние контролирующих систем, стимулирующих факторов (В. М. Бергольц и др., 1978).

Радиационный этиологический фактор в последние десятилетия привлек внимание как реально существующий фактор внешней и внутренней среды человека, способный вызывать лейкоз. На фоне повышения уровня ионизирующей радиации в результате выпадения радиоактивных осадков после испытаний ядерного оружия, а также в результате применения в промышленности и медицине атомной энергии появились «радиационные» лейкозы. На основании многочисленных экспериментов на животных, а также наблюдений за людьми, перенесшими облучение, установлено, что лейкозы возникают как при остром, так и при хроническом облучении, в том числе инкорпорированными радионуклидами, являясь одним из характерных отдаленных радиобиологических эффектов. Радиация как этиологический фактор лейкозов, на наш взгляд, наиболее убедительна, так как «радиационные» лейкозы человека реально существуют. Это лейкозы у жителей Японии, возникающие много лет спустя после взрывов атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки; лейкозы у врачей-рентгенологов; у больных, которым в целях терапии применялись радиоизотопы и рентгеновское облучение. Для радиационного фактора как мутагена не требуется дополнительных условий и активаторов, он обретает наибольшую «самостоятельность». В нашей лаборатории получены данные, на основании которых сформулирована концепция об этиологической роли ионизирующей радиации в возникновении спонтанного лейкоза в обычных условиях жизни, без «облучения в анамнезе», при несостоятельности естественного внутреннего радиационного фона вблизи кроветворных клеток и в самих клетках, в результате внедрения в организм искусственных радионуклидов, в частности стронция-90, цезия-137 (М. П. Павлова, 1981).

Итак, этиология лейкозов находится в стадии изучения.

Патогенез. О патогенетической сущности лейкозов известно, что лейкоз — это опухоль. В основе его лежит первичная патология клеток кроветворения, сопровождаю-

шаяся нарушением процессов их пролиферации, дифференциации и возникновением клонов опухолевых (лейкозных) клеток. Прогрессирующая пролиферация этих клеток приводит к поражению облигатного и факультативных органов кроветворения и уменьшению плацдарма нормального гемопоэза. В настоящее время подтверждена роль мутации и определены признаки клоновости патологических клеток при лейкозах: первичная мутация возникает только в одной из родоначальных клеток кроветворения. При этом последняя утрачивает способность к нормальному созреванию, из нее возникает клон мутантных клеток, живущих по законам опухолевой прогрессии.

Учение о развитии лейкозного процесса, понятие об опухолевой прогрессии при лейкозах ввел А. И. Воробьев в 1965 г. В настоящее время это учение разработано применительно ко всем формам лейкоза с соответствующими патогенетическими методами их терапии. Определены характерные для гемобластозов этапы развития, составляющие суть их прогрессии в виде правил, в которых отражено прежде всего угнетение нормальных ростков кроветворения, в первую очередь того, из которого развился лейкоз. Предполагается возникновение подавления нормального кроветворения вследствие существующей обратной связи между коммитированными (зависимые, подчиненные) и стволовыми клетками; стволовые клетки вступают в дифференцировку только после снижения числа коммитированных до определенного уровня. При лейкозах же большинство бластов обладает свойствами нормальных коммитированных, ограниченно полипотентных или унипотентных клеток — предшественников кроветворения и, следовательно, может подавлять дифференцировку нормальных стволовых клеток. Отсюда понятно угнетение нормального кроветворения при нарастании бластоза (А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант, 1979).

Свойство бластных клеток при острых лейкозах и бластных кризов при хроническом миелолейкозе нашло отражение в виде утраты ферментной специфичности. Клетки становятся морфологически и цитохимически недифференцируемыми по принадлежности к тому или иному ряду кроветворения. Нашли отражение также: 1) изменение ядра и цитоплазмы лейкозных клеток (вместо круглых появляются клетки неправильной формы с увеличением площади ядра и цитоплазмы); 2) способность лейкозных клеток расти вне органов гемопоэза (пролифераты из лейкозных клеток находят в коже, почках, голов-

ном мозге и в мозговых оболочках), в различных органах пролифераты эти неравноценны, они представляют разные этапы прогрессии; 3) скачкообразный или постепенный уход опухоли из-под контроля цитостатического воздействия (а также лучевого, гормонального); 4) нарастание процесса в виде выхода бластных элементов в периферическую кровь, перехода от лейкопении к лейкоцитозу.

Этапы опухолевой прогрессии — это этапы злокачественности лейкоза. В основе данной прогрессии лежит нестабильность генетического аппарата лейкозных клеток, которым свойствен переход из неактивного состояния в активное (феномен разрепрессирования генов). Раскрытие этапов лейкозного процесса имеет большое практическое значение, ибо главный его смысл заключается в поисках цитостатических препаратов, адекватных каждому этапу злокачественности.

Клиническая картина. Начиная разбор клинической картины острых лейкозов, необходимо коснуться вопроса о стадиях. *Классификация клинических стадий острого лейкоза* предложена А. И. Воробьевым и М. Д. Бриллиант (1979). Это развернутая стадия болезни, полная ремиссия, выздоровление (состояние полной ремиссии на протяжении 5 лет и более), частичная ремиссия, рецидив с указанием, какой по счету, с уточнением очага локализации при локальном рецидиве, терминальная стадия.

Критерием диагноза *развернутой стадии* (первой атаки) острого лейкоза, как и начала его лечения, считается обнаружение в костном мозге 30 % и более бластных клеток. Если же диагноз острого лейкоза неубедителен (10—15 % бластных клеток), то, не начиная никакого лечения, необходимо повторно исследовать миелограмму через 3—4 недели.

В стадии полной ремиссии в пунктате костного мозга находят не более 5 % бластных клеток, а общее количество бластных и лимфоидных клеток в нем не превышает 40 %; в периферической крови бластных клеток не должно быть, в составе крови возможны умеренная лейкопения и тромбоцитопения, соответственно около $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ из-за цитостатического воздействия; должны быть нормальным состав спинномозговой жидкости и отсутствовать клинические признаки лейкозной пролиферации.

Частичная ремиссия может характеризоваться гематологическим улучшением, уменьшением бластных клеток в костном мозге, в спинномозговой жидкости при ликвида-

ции клинических признаков нейрорлейкоза и (или) при подавлении очагов лейкозной пролиферации в других органах, вне костного мозга.

Рецидив острого лейкоза бывает костномозговым (появление в пунктате более 5 % бластных клеток) или внекостномозговым с различной локализацией лейкозной инфильтрации (нейрорлейкоз, лейкозная инфильтрация селезенки, лимфоузлов, гайморовых пазух, яичек и пр.).

В *терминальную стадию*, клинически в значительной мере условную, вкладывается морфологическое понятие об исчерпании терапевтических резервов, о некурабельном этапе опухолевой прогрессии лейкоза. Вместе с тем отмечается условность этой стадии, поскольку она отражает лишь современный уровень терапевтических возможностей. В процессе лечения неизбежно наступает момент, когда все цитостатические средства не только оказываются неэффективными, но и на их фоне прогрессирует лейкоз, нарастает цитопенический синдром, прежде всего агранулоцитоз, появляются некрозы на слизистых оболочках, сепсис, кровоизлияния. Терминальная стадия свидетельствует о необходимости отмены цитостатической терапии с сохранением симптоматической.

Диагностика. Важно раннее распознавание острого лейкоза у детей. Ни у кого сейчас нет сомнения в том, что острый лейкоз начинается не остро, а исподволь, постепенно, и лишь его манифестация представляется острой. Пишут о «предлейкозе», но в предлейкозе диагноз лейкоза поставить нельзя, можно только наблюдать ребенка. Поставить же диагноз лейкоза разрешает морфологическая картина костного мозга (30 % бластов и более). У больного М. З. в течение 3 недель признаки лейкоза были неопределенными (плохо ел, побледнел, стал менее активным), пока не обнаружили геморрагические высыпания на ногах, которые заметили родители. А между тем мальчик все время посещал детский сад, и при более внимательном осмотре ребенка врачом, персоналом, можно было бы отметить бледность и геморрагии и назначить исследование крови.

Лейкоз может «прятаться» под маской анемии, и это часто служит причиной поздней диагностики. В литературе описано много случаев, когда до выявления лейкоза больные длительно наблюдались по поводу гипо- и апластического кроветворения. Там, где имело место явное гиперпластическое поражение органов кроветворения,

дети лечились, как правило, от различного рода лимфаденитов, ревматизма, туберкулеза.

Заболевания-«маски», по поводу которых больные лечились до поступления или направлены сразу с диагнозом-«маской» в клинику, сведены в табл. 11. Из 139 больных, направленных в республиканский гематологический центр, 90 были с диагнозами, отнесенными к «маскам» преимущественно цитопеническим и 49 — к «маскам» с преобладанием гиперпластического поражения органов.

Табл. 11. Заболевания-«маски», создающие трудности в диагностике острого лейкоза у детей

«Маски», преимущественно цитопенические	«Маски», связанные преимущественно с гиперпластическим поражением органов
Апластическая анемия	Ревматизм
Гемолитическая анемия	Лимфаденит
Тромбоцитопеническая пурпура	Эпидемический паротит
Геморрагический васкулит	Болезнь Боткина
Скарлатина	Травма
Краснуха	Туберкулезный спондилит
Острая дизентерия	Туберкулезный коксит
Брюшной тиф	Инфекционный мононуклеоз
Глистная инвазия	Бруцеллез
Грипп	Острый аппендицит
Ангина	Лимфогранулематоз
Сепсис	Лимфосаркома средостения
Пневмония	Тимома

Следует подчеркнуть, что для раннего распознавания острого лейкоза у детей во всех неясных случаях о лейкозе нужно думать чаще и прибегать к исследованию костного мозга. Пунктат костного мозга особенно необходимо исследовать в случаях, сопровождающихся цитопенией или увеличением лимфоузлов, либо тем и другим вместе, не применяя до этого никакого лечения (рентгеновское облучение, облучение токами УВЧ, назначение преднизолона), так как, с одной стороны, это может ускорить распространение лейкозного процесса, а с другой — миелограмма будет нехарактерной, и больной на долгое время останется без диагноза, а значит, и без лечения.

Для распознавания острого лейкоза у детей в начальных его проявлениях необходим тщательный анализ ретроспективных данных, ибо при любой форме острого лейкоза довольно рано внешне можно различить два ряда симптомов — симптомы, связанные с угнетением

большинства (или одного) ростков гемопоэза, и признаки гиперпластического поражения кроветворных органов. Нужна тщательная оценка всех непонятных анемий, геморрагических диатезов, лимфаденитов, лейкомоидных реакций. В таких случаях важно раннее обследование ребенка, главным звеном в котором является пункция костного мозга с последующим изучением его клеточного состава. Задача педиатра любого звена (клинициста, участкового, в яслях, саду, в школе) — выявить те признаки и лабораторные данные, которые приводят к необходимости исследования костного мозга. Не менее важны биопсия лимфоузла и трепанобиопсия.

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Развернутая стадия. *Острый лимфобластный лейкоз* называют типичным лейкозом детского возраста. Для манифестных клинических его проявлений характерно увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени, боли в костях и суставах, повышение температуры, бледность, быстрая утомляемость, недомогание, геморрагии. Реже появляются стоматит, головная боль, обмороки, изменения со стороны нервной системы.

В периферической крови находят либо алейкемическую картину, либо наличие бластных клеток, в костном мозге — 30 % и более бластов.

Анализ клинической картины развернутой стадии заболевания у 250 больных показал, что все они имеют увеличенные лимфоузлы, у одних узлы выражены повсеместно, размерами от $1,0 \times 2,0$ см до $3,0 \times 4,0$ см, у других — обнаруживаются изолированные конгломераты в области шеи, в подмышечной области, в области средостения, в брюшной полости размерами до $7,0 \times 15,0$ см. У отдельных больных находят опухолевые образования под кожей, в области костей черепа, лица, ребер.

Печень и селезенка увеличены у 90 % детей. Печень может выступать на 3—7 см, селезенка на 1,5—8 см ниже края реберной дуги. Боли в костях и суставах отмечаются более чем у 40 % детей, причем рентгенологически поражение костей обнаруживается в 82 % случаев. По данным В. Г. Бебешко (1977), в развернутой стадии острого лимфобластного лейкоза у детей частота оссалгий наблюдается в 79,7 % случаев.

Симптомы угнетения нормального кроветворения — анемия, тромбоцитопения, бледность — у наблюдаемых

больных выражены в 60 %, в том числе с желтушным оттенком — в 8 % случаев. Тахикардия и одышка, систолический шум над верхушкой сердца наблюдались у 54 % больных.

Геморрагический синдром в виде мелких кровоизлияний на коже и слизистых оболочках, десневых и носовых кровотечений отмечен у 28 % больных. У демонстрируемого больного М. З. геморрагии обнаружили спустя 3 недели после того, как были замечены симптомы анемии, в частности бледность. Нередки пониженное питание, анорексия, повышение температуры тела, реже отмечались ангина и некротические изменения на слизистой полости рта.

Для картины *периферической крови* первично поступивших больных в развернутой стадии острого лимфобластного лейкоза характерно наличие бластов, наряду с чем обнаруживаются в очень незначительных количествах или не обнаруживаются созревающие и зрелые клетки; возникает разрыв между бластами и зрелыми элементами в виде провала — «лейкемическое зияние». Иногда лейкозные клетки не выходят в периферическую кровь, тогда говорят об алейкемическом варианте крови, общее же количество лейкоцитов бывает весьма вариабельно, от глубокой лейкопении до значительного гиперлейкоцитоза. При остром лейкозе гиперлейкоцитоз всегда обуславливается высоким бластозом. Характерно уменьшение количества эритроцитов и тромбоцитов, понижение уровня гемоглобина и резкое увеличение СОЭ. Это общая картина гемограммы при остром лимфобластном лейкозе, цифровые данные которой представлены в табл. 12.

По данным табл. 12, оба варианта гемограммы 136 больных лимфобластным лейкозом характеризуются резким уменьшением количества эритроцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина с наличием бластов у 93 % больных (лейкемический вариант) или отсутствием бластов (алекемический вариант), резким уменьшением промежуточных созревающих и зрелых форм, высокой СОЭ, наличием большого количества лимфоцитов (до 92 %) при алейкемическом варианте.

Исследование миелограммы нелеченных детей в развернутой стадии острого лимфобластного лейкоза показало, что их костный мозг, как правило, богат клеточными элементами, мономорфный, преобладают клетки, напоминающие лимфобласты, с нежно-структурным ядром, имеющим круглое очертание, но контуры ядра могут быть и

Табл. 12. Гемограмма больных острым лимфобластным лейкозом в развернутой стадии заболевания

Клетки	Показатели крови здоровых детей по А. Ф. Туру, И. П. Шабалову (1970)	Показатели крови 136 больных в пределах колебаний	
		лейкемический вариант (59,3%)	алейкемический вариант (у 7%)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,2—4,6	0,9—3,8	1,16—2,8
Гемоглобин, г/л	120—132	25—110	48—106
Цветовой показатель	0,85—0,97	1,0—0,9	0,8—0,9
Ретикулоциты, ‰	6,7—6,0	1—34	9—68
СОЭ, мм/ч	7—8	13—89	20—80
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	280—290	0,3—27	6,3—9,4
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	8,9—7	1,1—266	0,7—33
Бласты, %	0	3—96	0
Промиелоциты, %	0	0,5—3 (у 14% больных)	0
Миелоциты, %	0	0,5—7 (у 1/2 больных)	0,5—4
Метамиелоциты, %	0—1,5	0,5—3 (у 1/2 больных)	0—0,5
Палочкоядерные, %	1,5—2	0,5—1,5 (у 70% больных)	0,5—3
Сегментоядерные, %	38—53	1—15	1—18
Лимфоциты, %	49—37	0—23	68—92
Моноциты, %	7—6	0—1	0
Эозинофилы, %	4—3	0	0

неправильные (уродливые), видны 1—2 ядрышка (не просматриваются они только в толстых или плохо окрашенных мазках), цитоплазма голубая в виде узкого ободка, не содержит зернистости. Ядерно-цитоплазматическое отношение в пользу ядра, высокое. Цитохимически в бластных клетках не обнаруживают пероксидазы и фосфолипидов, а гликоген, выявляемый PAS-реакцией, расположен в цитоплазме глыбками (рис. 11). Анализ миелограмм 110 наблюдаемых больных детей показал, что в развернутой стадии заболевания количество лимфобластов может составлять 42,5—99% с резким уменьшением числа промежуточных форм.

В миелограмме больного М. З. по сравнению с миелограммой здоровых детей наблюдаются большое число бластных клеток, 40% которых обнаружили положительную реакцию на гликоген в гранулярной форме (лимфобласты), почти тотальная инфильтрация костного мозга бластными клетками, и в то же время отсутствует множество промежуточных форм между миелобластами и зрелыми гранулоцитами («лейкемическое зияние»); резко понижено число палочкоядерных и сегментоядерных

нейтрофилов; страдает дифференциация и созревание миелоидного ростка; нарушена продукция (созревание) нормоцитов. В мазках совсем не обнаружено мегакариоцитов, уровень лимфоцитов снижен до 1%. Лейкоэритробластическое соотношение составило 31:1 вместо 3:1 в норме (табл. 13).

Табл. 13. Миелограмма больных острым лимфобластным лейкозом в развернутой стадии болезни

Клетки	Миелограмма здоровых детей старше 3 лет (М. П. Павлова, И. П. Емельянова, И. И. Гаврилова, О. В. Алейникова и др., 1984)	Миелограмма больного М. З., 5 лет	Миелограмма 110 нелеченных больных	
			клетки в пределах колебаний, %	больные, у которых обнаружены клетки, %
Ретикулярные	$0,9 \pm 0,13$	3,0	0,25—12,0	66
Бласты	$2,0 \pm 0,17$	84,0	42,5—99,0	100
Миелобласты	$1,8 \pm 0,15$	—	—	—
Нейтрофильные				
промиелоциты	$2,0 \pm 0,2$	0,5	0,25—6,0	33
миелоциты	$8,7 \pm 0,9$	1,5	0,25—9,0	47
метамиелоциты	$10,3 \pm 0,4$	1,5	0,25—5,0	52
палочкоядерные	$12,6 \pm 0,7$	4,0	0,25—9,0	56
сегментоядерные	$17,9 \pm 0,7$	—	0,25—5,0	56
Эозинофильные				
миелоциты	$1,5 \pm 0,2$	—	0,25—2,0	22
метамиелоциты	$0,8 \pm 0,12$	—	0,25—1,0	8,7
палочкоядерные	$0,5 \pm 0,03$	—	0,25—0,5	7,0
сегментоядерные	$1,9 \pm 0,18$	—	0,25—1,5	10,5
Базофилы	$0,3 \pm 0,4$	—	—	—
Лимфоциты	$18,0 \pm 1,0$	1,0	0,75—4,5	80
Моноциты	$3,4 \pm 0,3$	—	0—0,1	7
Плазматические	$1,4 \pm 0,1$	1,0	0,25—0,5	2,9
Эритробласты	$0,6 \pm 0,1$	—	0,25—10,0	56
Пронормоциты	$1,0 \pm 0,08$	—	—	—
Нормоциты				
базофильные	$3,0 \pm 0,2$	1,0	0,25—5,0	10
полихроматофильные	$8,0 \pm 0,5$	2,0	0,25—6,0	60
оксифильные	$2,0 \pm 0,2$	0,5	0,25—1,5	26
Мегакариоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$153 \pm 12,8$	—	5,0—350	100
Лейкоэритробластическое соотношение	$0,11 \pm 0,012$	—	единичные	19
Лейкоэритробластическое соотношение	4 : 1—5 : 1	31 : 1	7 : 1—67 : 1	—
Индекс созревания				
нейтрофилов	$0,71 \pm 0,06$	—	—	—
эритрокариоцитов	$0,71 \pm 0,07$	—	—	—

Ремиссия. С применением полихимиотерапии возросла частота и продолжительность ремиссии при остром лимфобластном лейкозе у детей. По данным различных авторов и нашим данным, ремиссия устанавливается у 85—95 % детей. Большое значение придается правильной, строго соблюдаемой терапии. По данным М. Уиллоуби (1981) и А. И. Воробьева (1985), 50 % детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих строгую терапию, живут 5 лет и более. По нашим данным, в пересчете на всех заболевших лейкозом, этот процент составил 17. Фактор выживаемости зависит от возраста ребенка. По данным Н. С. Кисляк, сравнение кривых выживаемости в различных возрастных группах демонстрирует наихудший эффект лечения у больных в возрасте до года и старше 12 лет. Длительные ремиссии и наибольшая выживаемость наблюдаются у детей 6—12 лет.

Низкую эффективность лечения у детей до года связывают с физиологическими особенностями постнатального развития и особой злокачественностью В-лимфолейкоза, характерного для этого возраста. После 12 лет относительно неблагоприятный прогноз, возможно, связан с пубертатным периодом, особенностями гормонального статуса больных. Интересно, что 0-T-вариант лейкоза, по данным Н. С. Кисляк и соавторов (1978), наблюдается преимущественно в возрасте 5—12 лет; допускается, что именно этот возрастной период обеспечен наилучшей регуляцией пролиферации и дифференцировки лимфоидной ткани.

К полной ремиссии относят состояние, при котором в периферической крови отсутствуют бластные клетки и сохраняется нормальный ее состав с умеренной лейкопенией (около $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопенией (около $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$) при тенденции к нарастанию количества гранулоцитов и тромбоцитов. Отсутствуют клинические признаки лейкозной пролиферации в органах, наблюдается нормальный состав спинномозговой жидкости, а в костном мозге — не более 5 % бластных клеток. Сумма бластных и лимфоидных клеток не должна превышать в нем 40 %. Ремиссия устанавливается при уменьшении числа лейкоцитов за счет исчезновения лейкозных клеток, наступает панцитопения, а затем наблюдается рост числа нормальных клеток. На рис. 12 представлена динамика гемограммы больного М. З. под влиянием терапии. Ее можно назвать типичной для острого лимфобластного лейкоза у детей. Как видно, самая значитель-

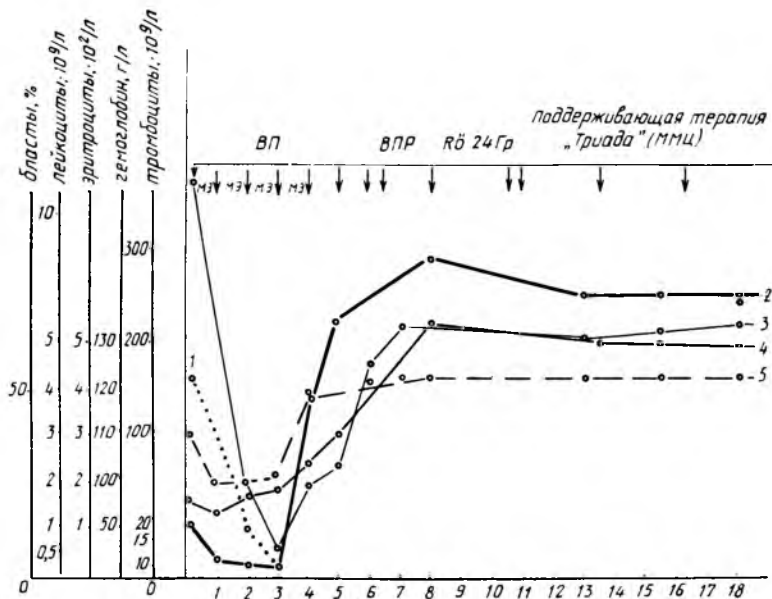


Рис. 12. Динамика гемограммы больного М. З. под влиянием лечения: 1 — бласты; 2 — лейкоциты; 3 — эритроциты; 4 — тромбоциты; 5 — гемоглобин.

ная цитопения совпадает с исчезновением бластов (к 3-й неделе), затем идет довольно интенсивное нарастание нормальных клеток и гемоглобина, поэтому уже к 6-й неделе полностью восстанавливается состав периферической крови. Чем выше степень уничтожения лейкозных клеток, тем лучше качество ремиссии (длительной, без рецидивов). Однако при самой полной клинико-гематологической ремиссии в организме больного остается еще 10^9 лейкозных клеток, сохраняются малые остаточные очаги лейкозных пролифератов примерно у $1/3$ больных (А. И. Воробьев, 1979). Ремиссию называют частичной, если уменьшен процент бластных клеток и увеличен процент нормальных клеток в костном мозге или подавлены лейкозные пролиферации вне костного мозга, нормализовались размеры лимфоузлов, селезенки, печени.

Рецидив. Объективные данные при лимфобластном лейкозе у детей во время рецидива заболевания включают те же симптомы, что и в развернутой стадии. Однако (и это, вероятно, самое важное в диагностике рецидива) объективных данных может и не быть, а рецидив диагно-

стируется только по обнаруженным бластным клеткам в спинномозговой жидкости либо по несколько большему их проценту (10—15) в костном мозге. Данные миелограммы 67 больных, поступивших с первым рецидивом острого лимфобластного лейкоза, показали, что 7—95 % лимфобластов в костном мозге обнаруживается у 26 % больных при отсутствии изменений со стороны других органов; наличие бластоза в костном мозге и периферической крови установлено у 30 % больных; бластоз в костном мозге, периферической крови и нейролейкоз — у 21 %; остальные 23 % рецидивов приходится на так называемые изолированные поражения нервной системы, лимфоузлов, яичка, селезенки. Нейролейкоз в 7 % случаев был «чистым», без инфильтрации других органов, в 6 % — вместе с увеличением лимфоузлов. Таким образом, нейролейкоз в целом при рецидиве лимфобластного лейкоза составил 34 %. По данным В. И. Курмашова (1983), развитие экстрамедуллярных рецидивов — нейролейкоза и поражение половых желез — встречается соответственно в 19,8 и 5,6 % случаев. Вообще же частота возникновения нейролейкоза у детей, по данным различных авторов, очень вариабельна, от 6,3 до 67 %.

Изменения со стороны периферической крови при первом рецидиве таковы, что в пределах нормальных показателей она сохраняется у 43 % больных, лейкопения ($1,2—3,1 \cdot 10^9/\text{л}$) обнаруживается у 50 %, в том числе лейкопения и тромбоцитопения ($2,7—109,0 \cdot 10^9/\text{л}$) — у 18 % больных. Анемия I—II степени тяжести (с гемоглобином 102—71 г/л) встречается у 39 % больных детей. При повторных рецидивах для периферической крови характерно нарастание цитопенического синдрома. Как при первом, так и при повторных рецидивах периферическую кровь по содержанию бластов можно разделить на два традиционных варианта: алейкемический — с преобладанием гиперлимфоцитоза и отсутствием бластов, с бластозом в костном мозге от 41 до 94 % и лейкемический — с наличием бластов в периферической крови от 3 до 80 % и в костном мозге — от 7 до 83 %.

Уже при первом рецидиве у 6 % детей развилась клиническая картина сепсиса с высевом золотистого стафилококка, чувствительного к канамицину, и у 15 % — геморрагический синдром. Лейкозные инфильтраты могут обнаруживаться в деснах, гайморовых пазухах, желудочно-кишечном тракте, легких (лейкозный пневмонит), почках, миокарде.

Особо выделяется *нейролейкоз*, который может присоединиться к любым локальным формам рецидива и стать самостоятельной формой, без проявления какой бы то ни было другой клиники заболевания. В последние годы нейролейкоз стал частым проявлением рецидива заболевания. Это связывают с увеличением продолжительности жизни больных и с тем обстоятельством, что противолейкозные препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, и для лейкозных клеток в центральной нервной системе создается определенное укрытие, благоприятные условия для появления лейкозных инфильтратов.

Нейролейкоз (лейкозное поражение нервной системы) развивается вследствие метастазирования лейкозных клеток в оболочки головного и спинного мозга, в вещество мозга и нервные стволы. Диагноз нейролейкоза ставится на основании обнаружения бластных клеток в ликворе. При нейролейкозе в ликворе может наблюдаться переменный цитоз, до нескольких тысяч клеток в 1 мкл, повышение уровня белка и снижение уровня глюкозы; цвет жидкости, как правило, сероватый, с положительной реакцией Панди.

Клинических проявлений при нейролейкозе, кроме обнаружения цитоза в ликворе, может и не наблюдаться; в то же время они могут быть самыми разнообразными, множественными и единичными. Это прежде всего изменение поведения ребенка: раздражительность, вялость, необщительность. Появляются головная боль, тошнота, рвота (при менингеальной форме), очаговая симптоматика в виде поражения черепных нервов, пирамидной недостаточности, мозжечковых симптомов, судорог, нарушения речи и сознания (при менингоэнцефалитической и энцефалитической форме), нижних парапарезов, нарушения походки и функции тазовых органов, корешковых симптомов (при менингомиелитической форме). Экзофтальм наблюдается, как правило, при хлорлейкозе (В. И. Курмашов, 1983).

Почти у половины больных при рецидиве лейкоза отмечается нормальный состав периферической крови, и поэтому большое значение приобретает внимательный осмотр больного, своевременные люмбальная и стеральная пункции при диспансерном наблюдении.

Терминальная стадия. Если применяемые цитостатические препараты неэффективны, а на их фоне прогрессирует лейкоз, диагностируется терминальная стадия. Происходит полное угнетение всех ростков кроветворения (миело-

депрессия) и нарастает бластоз, развиваются некрозы, сепсис, возникают лейкозные очаги в коже, миокарде, почках, появляются кровоизлияния, нарастает интоксикация. Терминальная стадия отражает современный уровень терапевтических возможностей и некурабельный этап опухолевой прогрессии (А. И. Воробьев, 1985).

Причины смерти детей при острых лейкозах, в том числе лимфобластном, — это сепсис, кровоизлияние в мозг, интоксикация.

При лейкозах выделяют прогностические благоприятные и неблагоприятные факторы, которые влияют на выживаемость больных (табл. 14). При этом учитываются морфологические критерии бластных клеток по ФАБ-классификации (франко-американо-британской, 1976 г.), в которой цитологические особенности лимфобластов разделены на три категории — L₁, L₂, L₃. Морфология бластов L₁ является одним из благоприятных прогностических признаков: преобладают клетки с малыми размерами, гомогенным ядерным хроматином, правильной формой ядра, в котором не видны или малы нуклеолы; количество цитоплазмы скудное, базофилия ее слабая или умеренная, редко интенсивная, вакуолизация цитоплазмы переменная.

Табл. 14. Прогностические признаки при остром лимфобластном лейкозе у детей (по Л. А. Махоновой и др., 1986)

Фактор прогноза	Благоприятный	Неблагоприятный
Период от начала болезни до постановки диагноза	< 3 мес.	> 3 мес.
Возраст больного	2—10 лет	до 2 лет и свыше 10 лет
Увеличение периферических лимфатических узлов	< 2 см	> 2 см
Увеличение печени	< 4 см	> 4 см
Увеличение селезенки	< 4 см	> 4 см
Поражение ЦНС	нет	есть
Лейкоцитоз	до $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$	свыше $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$
Гемоглобин	> 70 г/л	< 70 г/л
Тромбоциты	> $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$	< $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$
Иммуноглобулины	норма	снижены
Морфология бластов (по ФАБ-классификации)	L ₁	L ₂ , L ₃
Иммунология бластов	«общий» антиген	T- и B-клеточные
Цитохимические данные:		
кислая фосфатаза	отрицательная	положительная
ШИК-реакция	положительная	отрицательная

Цитологические особенности бластов L_2 , L_3 относятся к неблагоприятным прогностическим признакам: размеры клетки — L_2 — большие и переменные, L_3 — большие, ядерный хроматин — L_2 — переменный, гетерогенный, L_3 — тонкопетлистый и гомогенный; форма ядра — L_2 — неправильная, ядро расщепленное, вдавленное; L_3 — овальная правильная; нуклеолы — L_2 — часто большие, одна и более, L_3 — глубокие пузырковидные, одна и более. Количество цитоплазмы — L_2 — переменное, L_3 — умеренное, обильное; базофилия цитоплазмы — L_2 — переменная, иногда густая, L_3 — очень густая; вакуолизация цитоплазмы — L_2 — переменная, L_3 — часто выраженная.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Главной направленностью современной терапии острых лейкозов является максимальное уничтожение (эрадикация) лейкозных клеток, в результате чего наступает ремиссия. Достижение и продление ремиссии — основная цель лечения лейкозов. Наиболее эффективна полихимиотерапия, предусматривающая применение комплекса цитостатиков, действующих избирательно на лейкозные клетки.

Более чем за три десятилетия развития химиотерапии опухолей кроветворной системы отработаны наиболее результативные и наименее токсичные противолейкозные препараты, разработана тактика их применения и составлены программы в зависимости от морфологического варианта заболевания. К настоящему времени накоплен значительный опыт в лечении лейкозов (R. Aug, D. Pinkel, O. Hustu, 1974; J. F. Holland et al., 1976; J. Bernard et al., 1976; А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант, 1976, 1985, 1987; Л. Г. Ковалева, 1978; Н. А. Алексеев, И. М. Воронцов, 1979; И. В. Кошель, В. И. Курмашов, 1983; Л. А. Махонова и др., 1986).

Противолейкозные препараты и схемы. Применяемые противолейкозные препараты делят на шесть групп: антиметаболиты, алкилирующие соединения, алкалоиды растений, ферментные препараты, противоопухолевые антибиотики, гормоны.

Антиметаболиты — соединения, получаемые синтетическим путем, нарушают синтез в основном предшественников нуклеиновых кислот путем конкуренции с последними в лейкозной клетке. Из антиметаболитов в химио-

терапии острых лейкозов у детей широко применяются метотрексат, 6-меркаптопурин, цитозинарабинозид.

Метотрексат (аметоптерин) — антагонист фолиевой кислоты, оказывает цитостатическое действие в фазе S деления клетки, задерживает синтез ДНК (S. Farber et al., 1948; у. Nichol et al., 1976). Антилейкемический эффект метотрексата прямо пропорционален скорости клеточной пролиферации. Эффективен метотрексат в стадии разгара лейкоза (при небольшой общей массе лейкозных клеток) и в качестве поддерживающей терапии в ремиссии.

6-Меркаптопурин (пуринетол) — антагонист пурина, активно вмешивается в обмен нуклеиновых кислот лейкозной клетки также в фазе S клеточного цикла (B. Clarkson, E. Frei, 1971).

Цитозинарабинозид (цитозар, алексан, AraC) — синтетический аналог пиримидина, препятствующий превращению цитидина в дезоксицитидин, блокирует фазу S клеточного цикла (J. Kline et al., 1966; Y. Nichol et al., 1976). Цитолитический эффект цитозара используется при лечении плохо поддающихся терапии миелобластных форм острого лейкоза.

Алкилирующие соединения главным образом подавляют синтез ДНК и в меньшей степени РНК в лейкозной клетке. При острых лейкозах из алкилирующих препаратов, разрывающих связи в гуанине, инактивирующих нуклеиновые кислоты, широко используется циклофосфан, при хроническом миелолейкозе — миелосан (милеран), миелобромол, допан.

Циклофосфан (циклофосфамид) снижает синтез РНК, ингибирует процесс образования пуриновых рибонуклеотидов, подавляя фазы G₁, S (B. Lampkin et al., 1971; И. И. Переводчикова, 1976), клетки в митозе, действует цитостатически и цитолитически на клетки, находящиеся в любой фазе митотического цикла независимо от их морфологического типа (B. Clarkson, 1971). Это свойство циклофосфана позволяет включать его в различные схемы полихимиотерапии. Циклофосфан лизирует неделящиеся лейкозные клетки, быстро уменьшая большую лейкоэмическую массу (J. Hart, 1975).

Миелосан и миелобромол блокируют стволовые клетки, покоящиеся и пролиферирующие.

По механизму действия к алкилирующим соединениям относят и производные нитрозомочевины — 1,3-бис-2-хлорэтил-1-нитрозомочевина (BSNU), 1-2-хлорэтил-3-

циклогексил-1-нитрозомочевина (SSNU), которые повышают противоопухолевую активность препаратов и обеспечивают проникновение их через гематоэнцефалический барьер (J. Holland, O. Gliedewell, 1972).

К алкалоидам относится *винкристин (онковин)* — алкалоид растительного происхождения, блокирующий переход клеток из G_0 - в G_1 -период, действующий на M-период (митоз) клетки. Действие винкристина на покоящиеся клетки усиливается преднизолоном. Практически винкристин воздействует на все фазы жизненного цикла лейкозной клетки (Е. Б. Владимирская, Н. А. Торубарова, 1985).

Ферментный препарат L-аспарагиназа (краснитин) разлагает аспарагин, необходимый для синтеза протеина, на аспарагиновую кислоту и аммоний в лейкозной клетке, которая не способна к самостоятельному синтезу аспарагина и поэтому погибает от его эндогенного дефицита. L-Аспарагиназа блокирует вступление клеток в период синтеза ДНК, в G_1 — S-периоде (J. Sarna, 1973), разрушает лейкозные клетки при остром лимфобластном лейкозе. Применяется в комбинации с преднизолоном, винкристином и рубомицином.

Из *противоопухолевых антибиотиков* наиболее эффективен *рубомицин* — антибиотик с цитостатическими свойствами. Он подавляет синтез нуклеиновых кислот путем взаимодействия с ДНК- и РНК-полимеразами и с успехом применяется при лечении лейкозов у детей. Рубомицин блокирует клетки в S-периоде, меньше — G_1 - и, возможно, в G_0 -периоде, а также в фазе S — G_2 (В. А. Алмазов и др., 1974). Таким образом, рубомицин, как и циклофосфан, винкристин, действует на разные фазы клеточного цикла, подавляя их. Включается в схемы лечения острых лейкозов с быстрым ростом клеточной массы, опухолевыми разрастаниями (W. Vogler, 1977).

Прочно вошли в терапевтические схемы *гормональные препараты* из кортикостероидов, главным образом *преднизолон*, который действует цитолитически только на лейкозные клетки (лимфобласты и недифференцируемые бласты) и не вызывает разрушения нормальных лимфоцитов человека. Преднизолон блокирует переход клетки из фазы G_1 в S-фазу путем торможения синтеза РНК и ДНК (В. А. Алмазов и др., 1974; A. Segaloff, 1963; D. S. Rosenthal, W. C. Moloney, 1972). В определенных дозах он влияет на процессы созревания костномозговых

клеток при лейкозах, стимулирует нормальный гемопоэз (С. И. Рябов, 1971).

Клетки лейкозной опухоли всегда находятся в разных фазах своего жизненного цикла. При комбинированном введении цитостатических препаратов, действующих на разные фазы, достигается массированный удар по лейкозным клеткам (рис. 13).

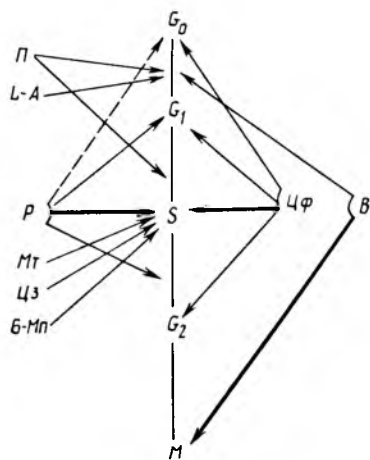


Рис. 13. Схема действия цитостатиков на разные фазы клеточного цикла.

На современном этапе лечения лейкозов цитостатиками не удается разрушить все лейкозные клетки, часть их переходит в функционально неактивную, покоящуюся субпопуляцию «дремлющих» клеток, на которые цитостатики не влияют. Поэтому продолжают поиски более совершенных препаратов, губительно воздействующих и на эти клетки, или стимуляторов, выводящих «спящие» клетки в митотический цикл в целях непосредственного и направленного их уничтожения (Л. Г. Ковалева, 1978).

Согласно теории «айсберга», цитостатическая полихимиотерапия может удалить лишь верхнюю, видимую, часть «айсберга» (опухоли), а остальная, фундаментальная, его часть остается незатронутой (Е. Fgei, 1972). У ребенка в стадии разгара острого лейкоза число лейкозных клеток теоретически составляет 10^{12} . Предполагают, что цитостатическая полихимиотерапия может уничтожить лейкозную популяцию лишь частично до 10^7 — 10^8 . Остальная ее часть остается в виде «дремлющих» клеток в ремиссии (невидимая часть «айсберга»). При таком положении необходима консолидирующая терапия, а также продолжение активной терапии в ремиссии, которая может редуцировать массу лейкозных клеток до 10^7 — 10^5 .

Лечение острых лейкозов цитостатиками начали в 1948 г., когда с помощью метотрексата получили ремиссию у ребенка, больного острым лейкозом, при тактике сдерживания лейкозного процесса (лечение лейкоза с

помощью одного цитостатика), которая затем сменилась тактикой уничтожения (эрадикация) лейкозной опухоли. Такое лечение (циклическое воздействие различными цитостатиками в комбинации) значительно продлило жизнь больных.

Одной из первых полихимиотерапевтических комбинаций была *ВАМП-схема* (винкристин + аметоптерин + +6-меркаптопурин + преднизолон) (E. J. Freireich et al., 1964). Затем эту схему, вытеснили непрерывные, при которых ремиссия наступает быстрее. Это комбинации винкристин + преднизолон (ВП), винкристин + преднизолон + рубомицин (ВНР), винкристин + преднизолон + L-аспарагиназа (ВПА). Для поддерживающей терапии в ремиссии широкое применение нашла «триада»: 6-меркаптопурин + метотрексат + циклофосфамид с цикловым введением других цитостатиков (реиндукционная терапия).

Схемы ЦАРТ (цитозар + L-аспарагиназа + рубомицин + тиогуанин), ЦОАП (циклофосфан + онковин + + арабинозид + преднизолон), а также сочетание «7 + 3», «5 + 2» (цитозар + рубомицин) и др. (J. F. Holland, O. Gliedewell, 1972; Л. Г. Ковалева, 1978; И. В. Кошель, В. И. Курмашов, 1972; Л. А. Махонова и др., 1983, 1986; А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант, 1987) применяют при лечении нелимфобластных лейкозов (табл. 15).

Краниальное облучение в суммарной дозе 24 Гр проводится в течение 3 недель для профилактики нейролейкоза.

Л. А. Махонова и соавторы (1986) составили программы лечения лейкозов у детей соответственно этапам (табл. 16—18).

Новые зарубежные программы лечения нелимфобластных лейкозов у детей рекомендуют А. И. Воробьев и М. Д. Бриллиант (1987). Одна из этих схем (ФРГ, 1985) включает индукцию ремиссии, состоящую из предварительной, первой и второй фаз; профилактику нейролейкемии и поддерживающую терапию (табл. 19).

По характеру лечебных мероприятий комбинированная цитостатическая терапия лейкозов делится на определенные периоды: индукция ремиссии; закрепляющая терапия (консолидация); профилактика нейролейкоза; лечение в периоде ремиссии, которое включает курсы реиндукционной терапии; терапевтические мероприятия при рецидивах, а также в терминальной стадии.

Индукция ремиссии. В период индукции ремиссии

Табл. 15. Схемы, применяемые в лечении острых лейкозов у детей (по данным J. F. Holland, O. Gliedewell, 1972; И. В. Кошеля, В. И. Курмашова, 1972; Л. Г. Ковалевой, 1978; Н. А. Алексеева, И. М. Воронцова, 1979; Л. А. Махоновой, 1983, А. И. Воробьева, М. Д. Бриллиант, 1985, 1987 и др.)

Схема, препарат	Доза и способ введения	День курса	Примечание	
1	2	3	4	
ВП				
Винкристин	1,4 мг/м ² внутривенно	1-й, 7-й	Первые три схемы рассчитаны на 4—6-недельное применение, преднизолон отменяется в течение 8—10 дней; 1 раз в 2 недели вводится эндolumбально 12,5 мг/м ² метотрексата	
Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	Ежедневно		
ВПР				
Винкристин	1,4 мг/м ² внутривенно	1-й, 7-й		
Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	Ежедневно		
Рубомицин	60 мг/м ² внутривенно	10-й, 11-й		
ВПЛ-А				
Винкристин	1,4 мг/м ² внутривенно	1-й, 7-й		
Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	Ежедневно		
Л-Аспарагиназа	100 ЕД/кг в день внутривенно	С 28-го по 37-й, если нет полного эффекта от ВП		
ЦОАН				
Циклофосфан	50 мг/м ² внутривенно 3 раза в день (каждые 8 ч) шприцем	1, 2, 3, 4-й		
Онковин	2 мг/м ² внутривенно	1-й		
Арабинозид	50 мг/м ² внутривенно 3 раза в день (каждые 8 ч) канюлью или шприцем	1, 2, 3, 4-й		
Преднизолон	60—200 мг/м ² внутрь	1, 2, 3, 4-й		

1	2	3	4
Цитозар	100 мг/м ² внутривенно капельно или шприцем	Ежедневно	в течение 7 дней
Рубомицин	45 мг/м ² внутривенно шприцем	1, 2, 3-й	
ЦАП			
Циклофосфан	100 мг/м ² внутривенно шприцем	1, 2, 3, 4-й	
Арабинозид	80 мг/м ² » »	1, 2, 3, 4-й	
Преднизолон	50 мг/м ² внутрь	1, 2, 3, 4-й	
ЦАМ			
Циклофосфан	1 г/м ² внутривенно капельно	1 раз	в 7 дней
Арабинозид	300 мг/м ² » »	1 раз	в 7 дней
Метотрексат	80 мг/м ² » »	1 раз	в 7 дней
ЦАПН-А			
Циклофосфан	50 мг/м ² внутривенно шприцем 2 раза	1, 2, 3, 4-й	
Арабинозид	50 мг/м ² » » » »	1, 2, 3, 4-й	
Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	1, 2, 3, 4-й	
L-Аспарагиназа	100 ЕД/кг внутривенно	С 5-го дня	в течение 30 дней
ПОМП			
Пуринетол (6-меркаптопурин)	500 мг/м ² внутрь	В течение 5 дней	
Онковин	2 мг внутривенно	В 1-й день	
Метотрексат	75 мг/м ² в день внутривенно	В течение 5 дней	
Преднизолон	200 мг в день внутрь	В течение 5 дней	
РАП			

Окончание табл. 15

1	2	3	4
Рубомидин	60 мг/м ² в день внутривенно		В 1-й день
Арабинозид	80 мг/м ² » »		В течение 4 дней
Преднизолон	50 мг/м ² в день внутрь		В течение 4 дней
РАМП			
Рубомидин	25 мг/м ² в день внутривенно		В течение 4 дней
Арабинозид	80 мг/м ² в день внутривенно		В течение 4 дней
6-Меркаптопурин	300 мг/м ² » »		В течение 4 дней
Преднизолон	60 мг/м ² » »		В течение 4 дней
ЦВАМП			
Циклофосфан	200 мг/м ² в день внутривенно		2, 4, 6, 8, 10-й
Винкристин	2 мг/м ² » »		2-й, 9-й
Аметоптерин	20 мг/м ² » »		1, 5, 9-й
6-Меркаптопурин	60 мг/м ² » »		В течение 10 дней
Преднизолон	40 мг/м ² » »		В течение 10 дней
АВАМП			
Алексан (цитозар)	30—50 мг/м ² в день внутривенно		1-й, 8-й
Винкристин	2 мг/м ² » »		3-й, 10-й
Аметоптерин	20 мг/м ² » »		2-й, 9-й
6-Меркаптопурин	60 мг/м ² в день внутрь		В течение 10 дней
Преднизолон	40 мг/м ² » »		В течение 10 дней

Табл. 16. Программа лечения острого лимфобластного лейкоза у детей (по Л. А. Махоновой и др., 1986)

Период	Препарат, метод введения	Доза, частота введения
Индукция ремиссии (4—6 недель)	Преднизолон внутрь	40 мг/м ² /д
	Винкристин внутривенно	1,5 мг/м ² /н × 6 раз
	Метотрексат эндолумбально	12 мг/м ² /н × 5 раз
	Рубомицин внутривенно	30 мг/м ² /н × 3—4
Консолидация ремиссии (7—10 дней)	Циклофосфан*	400 мг/м ² /н × 3—4
	А. L-Аспарагиназа, внутривенно	10000—20000 ЕД/м ² /д × 4
	Б. Цитозар внутривенно или подкожно	80—100 мг/м ² /д × 4
	L-Аспарагиназа »	10000—20000 ЕД/м ² /д × 4
	В. Метотрексат »	40 мг/м ² × 3 (1, 2 и 3/д)
	Рубомицин »	30 мг/м ² × 3 (4, 5 и 6/д)
Лучевая профилактика нейролейкоза (2,5 недели)	Циклофосфан »	400 мг/м ² × 1 (7 д)
	Дистанционная γ-терапия на область головы	2,5 Гр (суточная доза)
Поддерживающая терапия (5 лет)	6-Меркаптопурин внутрь	100 мг/м ² × 3 раза/н
	Метотрексат внутрь	20 мг/м ² /н
	Циклофосфамид внутрь* (или циклофосфан), внутривенно, внутримышечно	200 мг/м ² /н (400 мг/м ² /н)
Терапия реиндукции (7—10 дней)	Преднизолон внутрь	40 мг/м ² /д
	Винкристин внутривенно	1,5 мг/м ² /н × 2
	1 раз в 2 мес. Рубомицин*	30 мг/м ² /н × 2
	Циклофосфан*	400 мг/м ² /н × 2
1 раз в 6 мес.	См. консолидация ремиссии	

Примечание. *Препараты включаются в программу лечения больных острым лимфобластным лейкозом, имеющих факторы «повышенного» риска; д — день; н — неделя.

проводят курс полихимиотерапии по одной из указанных в табл. 15—19 схем или по программе в соответствии с формой лейкоза и особенностями его течения.

Ранее уже шла речь о диагностике лейкозов, тем не менее считаем необходимым еще раз напомнить условие начала лечения острого лейкоза у детей: его следует лечить при обнаружении в миелограмме не менее 30 % бластных клеток с наличием других, дополнительно свидетельствующих о лейкозе симптомов. Если есть хоть

Табл. 17. Программа лечения острого лимфобластного лейкоза у детей раннего возраста (по Л. А. Махоновой и др., 1986)

Период	Препарат, метод введения	Доза, частота введения
Индукция ремиссии (4—6 недель)	Преднизолон внутрь	40—60 мг/м ² /д
	Винкристин внутривенно	1,5 мг/м ² /н × 6 раз
	Рубомицин »	30 мг/м ² /н × 3—4 раза
	Метотрексат эндолюмбально	12 мг/м ² /н × 5 раз
Консолидация ремиссии (8—10 дней)	Цитозар »	20 мг/м ² /н × 4—5 раз
	Цитозар внутривенно капельно	80—100 мг/м ² /д × 3—5
	L-Аспарагиназа внутривенно капельно	10000 ЕД/м ² день × 5
Профилактика нейролейкоза (2,5 недели)	Дистанционная γ-терапия на череп	20—25 Гр, суммарно
	Химиопрофилактика:	
	Метотрексат эндолюмбально	12 мг/м ² × 2—4 раза в год (в период реиндукции)
Поддерживающая терапия (5 лет)	Цитозар »	20 мг/м ² × 2—4 раза в год (в период реиндукции)
	6-Меркаптопурин внутрь	100 мг/м ² × 3 раза/н
	Метотрексат »	20 мг/м ² /н
	Циклофосфан внутривенно, внутримышечно	200—400 мг/м ² /н
Терапия реиндукции (10 дней)	Преднизолон внутрь	40 мг/м ² /д
	Винкристин внутривенно	1,5 мг/м ² /н × 2
	Рубомицин »	30 мг/м ² /н × 2
	Преднизолон внутрь	40 мг/м ² /д
	Цитозар внутривенно, капельно	80—100 мг/м ² /д × 3—5
	L-Аспарагиназа внутривенно капельно	10000 ЕД/м ² /д × 5—7

один процент сомнения в лейкозе, терапию не проводят, а спустя 3—4 недели повторно исследуют костный мозг. Анемия, геморрагические проявления и глубокая тромбоцитопения, а также лейкопения не должны служить поводом для отсрочки лечения.

В принципе ремиссию у детей можно получить при помощи любой схемы полихимиотерапии, особенно если лейкоз лимфобластный. Наиболее часто в детской лейкологии используют первые три схемы.

Итогом индукции ремиссии должно быть максимальное уничтожение лейкозной популяции клеток, это способствует увеличению выживаемости больных. В первые 10 дней лечения больной получает фактически первую схему (ВП), а затем на 10-й и 11-й дни вводится

Табл. 18. Программа лечения острого нелимфобластного лейкоза у детей (по Л. А. Махоновой и др., 1986)

Период	Препарат, метод введения	Доза, частота введения
Индукция ремиссии (12 недель)	Цитозар внутривенно	80—100 мг/м ² /д × 5—7
	Рубомицин »	30 мг/м ² /д × 2—3 (1, 2 и 3-й день)
Консолидация ремиссии (3 недели)	Преднизолон внутрь	40 мг/м ² /д
	Цитозар внутривенно	80—100 мг/м ² /д × 5—7
Поддерживающая химиотерапия	Рубомицин »	30 мг/м ² /д × 2—3 (1, 2 и 3-й день)
	6-Меркаптопурин внутрь	100 мг/м ² /н × 3
Терапия реиндукции	Циклофосфамид »	200 мг/м ² /н
	Цитозар внутривенно	80—100 мг/м ² /д × 5—7
	Рубомицин »	30 мг/м ² /д × 3 (1, 2, 3-й день)
	Преднизолон внутрь	20 мг/м ² /д

Табл. 19. Программа лечения острых нелимфобластных лейкозов у детей (по данным А. И. Воробьева, М. Д. Бриллиант, 1987)

Препарат	Дозы, способ введения	День курса	Примечание
1	2	3	4

Индукция ремиссии (предварительная фаза)

Цитозар	40 мг/м ² внутривенно непрерывно или по 40 мг/м ² шприцем каждые 12 ч	С 1-го по 7-й день
Тиогуанин или 6-меркаптопурин	30 мг/м ² внутрь каждые 12 ч 25 мг/м ² » » »	С 1-го по 7-й день

Фаза 1-я

Тиогуанин или 6-меркаптопурин	60 мг/м ² внутрь каждые 12 ч 50 мг/м ² » » »	Ежедневно	Назначается на 4 недели без перерыва сразу после предварительной фазы
Преднизолон	60 мг/м ² внутрь	Ежедневно в течение 4 недель	
Винкристин	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг) внутривенно шприцем	В 1, 8, 15, 22-й день 1-й фазы	На 5-й неделе постепенно полностью отменяется

1	2	3	4
Рубомицин или адриамицин	40 мг/м ² внутривенно шприцем	В 1, 8, 15, 22-й	
Цитозар	25 мг/м ² 75 мг/м ² · (сут) внутривенно	Подряд 4 раза в неделю в течение 4 не- дель	Через день после введения винкристина
Фаза 2-я			
Тиогуанин или 6-меркаптопурин	60 мг/м ² внутрь каждые 12 ч 50 мг/м ²	Ежедневно	Назначается без перерыва на 4 недели
Цитозар	75 мг/м ² (сут) внутривенно подряд 4 раза в неделю	В течение 4 недель (через день после рубомицина	
Рубомицин или адриабластин	40 мг/м ² внутривенно шприцем 25 мг/м ² » »	В 8-й и 22-й	
Циклофосфамид*	500 мг/м ² внутривенно шприцем или капельно	Каждые 14 дней: в 1, 15, 29-й	

Профилактика нейролейкемии

Проводится по принятым правилам. Основной курс профилактики приходится на период 2-й фазы терапии индукции.

Поддерживающая терапия в ремиссии

По существу начало ее, как и период консолидации, соответствуют фазе 2-й индукции

6-Меркаптопурин	50 мг/м ² внутрь каждые 12 ч	Ежедневно 4 дня подряд
Цитозар	40 мг/м ² , подкожно	каждый месяц
Адриамицин или рубомицин	25 мг/м ² внутривенно 40 мг/м ²	1 раз каждые 8 недель 1 раз каждые 8 недель

* Введение большой дозы циклофосфамида требует обильного питья, внутривенных инфузий изотонического раствора натрия хлорида.

рубомицин, т. е. начинается ВРП-схема. Она удобна тем, что ее можно проводить при самой большой цитопении на фоне бластоза, к десятому дню обычно нарастает лейкоцитоз, тогда и подключаем рубомицин. По сравнению с другими схемами эта выгодно отличается более быстрым достижением ремиссии (через 4—6 недель) и

наибольшим процентом ремиссий — 97 (Л. А. Махонова и др., 1986).

В период индукции ремиссии и закрепляющего ремиссию курса эндолюмбально вводится 12,5 мг/м² метотрексата, регулярно 1 раз в 2 недели. Наступление ремиссии подтверждается контрольной пункцией костного мозга и исследованием миелограммы. Пункцию делают трижды: диагностическую (при поступлении), спустя 7 дней от начала лечения (уменьшение числа бластов на 50 % от исходного свидетельствует об эффективности проводимой терапии) и контрольную через 4 недели от начала лечения, подтверждающую или отрицающую выход в ремиссию. Если ремиссия еще не наступила, то лечение продолжают по другой схеме.

Консолидирующая терапия. При подтверждении ремиссии проводят закрепляющую терапию (терапия консолидации) — ЦОАП или другие схемы. В зависимости от тяжести прогностических признаков консолидация усиливается проведением 2—3 курсов, закрепляющих ремиссию.

В практику внедряется перемежающаяся индуцирующая терапия: использование в каждом последующем цикле комплекса цитостатиков с другим механизмом действия, способствующим отдалению развития резистентности лейкозной опухоли к цитостатикам (Ф. Э. Файнштейн и др., 1984).

После консолидирующей (закрепляющей) терапии без всякого перерыва больному проводят профилактику нейролейкоза. Это лечение можно назначить амбулаторно.

Профилактика нейролейкоза (краниальное облучение). При остром лимфобластном и недифференцируемом лейкозах у детей проводится по методу Н. Hustu, R. Aug (1973): 1,5 Гр в сеанс за 2,5—3 недели, всего 24 Гр. Голова облучается с двух латеральных полей; граница облучаемой зоны проходит позади заднеорбитального пространства и по верхней площадке третьего шейного позвонка; глаза и передние отделы шеи экранируются. Параллельно с облучением интралюмбально вводят 12,5 мг/м² метотрексата 2 раза в неделю (всего 5 введений) и внутрь дают цитостатики. Традиционно детям назначают «триаду» (6-меркаптопурин + циклофосфамид + метотрексат эндолюмбально); на время профилактики нейролейкоза метотрексат внутрь не дают. У детей раннего возраста надежным методом профилактики нейролейкоза является эндолюмбальное введение метотрексата и цитозара. Ме-

тотрексат — по 12,5 мг/м², цитозар — по 5, 15, 30, 30 и 30 мг с интервалом в 3—4 дня (при плохой переносимости 1 раз в неделю и дозу цитозара не доводят до 30 мг). Как и при облучении головы, больные получают внутрь 25 мг/м² 6-меркаптопурина ежедневно и 100 мг/м² циклофосфамида 1 раз в неделю (А. И. Воробьев, 1985). По окончании профилактики нейрорлейкоза больного переводят на поддерживающую в ремиссии терапию.

Изложенная индукционная терапия, включающая первичную полихимиотерапию, терапию консолидации и профилактики нейрорлейкоза, направлена на максимальное уничтожение лейкозных клеток. Однако в организме больного ребенка остается еще примерно 10⁵ этих клеток, что соответствует состоянию полной ремиссии (Л. Г. Ковалева, 1978). Достижение ремиссии нарушает, но не разрушает механизмы опухолевого роста, поэтому необходима постоянная поддерживающая терапия в ремиссии, которая может редуцировать массу лейкозных клеток до 10⁷—10⁵.

Терапия в ремиссии. Схема поддерживающей непрерывной терапии в ремиссии приведена в табл. 20.

Приема триады в стадии ремиссии оказалось недостаточно, поэтому с 1965 г., по предложению J. Bernard, начали проводить реиндукционную терапию в виде коротких дополнительных курсов полихимиотерапии. Согласно идее перемежающейся полихимиотерапии, при лечении больных с факторами повышенного риска поддерживающая терапия в ремиссии, рассчитанная на подавление активизирующихся и входящих в пролиферирующую фракцию лейкозных клеток, не может продолжаться 5 лет по одной схеме, а должна сменяться

Табл. 20. Поддерживающее лечение в ремиссии (по А. И. Воробьеву, М. Д. Бриллиант, 1987)

Препарат	Доза, способ введения	День курса
«Триада»		
6-Меркаптопурин	50 мг/м ² внутрь	Непрерывно ежедневно
Метотрексат	20 мг/м ² внутрь или в инъекциях	Каждый 6-й день недели
Циклофосфамид (циклофосфан)	200 мг/м ² внутрь или внутривенно	Каждый 7-й » »
ЦОАП-реиндукция или	4-дневная	Каждые 1,5—2 мес.
ПОМП-реиндукция	5-дневная	Каждые 1,5—2 мес.

другими схемами, способствующими профилактике рецидивов и продлению жизни больных. Учитывая обстоятельство, как правило, возникающего рецидива, исключаящего возможность выздоровления, избирается тактика наиболее интенсивной терапии эрадикации на всех этапах, в том числе и в стадии ремиссии.

Реиндукционная терапия. В процессе реиндукционной терапии важно своевременно исследовать ликвор и костный мозг в целях раннего выявления рецидива. Анализ крови, включающий определение тромбоцитов и ретикулоцитов, делают 1 раз в неделю. Костный мозг пунктируют в первый год ремиссии 1 раз в месяц, в последующие годы — 1 раз в 3 месяца. После профилактики нейрорлейкоза в период поддерживающей терапии спинномозговую контрольную пункцию без введения метатрексата делают раз в 3 месяца на первом году ремиссии и 1 раз в 6 месяцев — в дальнейшем. Диагноз рецидива ставится при появлении очагов лейкозной инфильтрации вне кроветворных органов или бластоза в костном мозге более 5 %, при наличии цитоза в 1 мкл ликвора более 10 с наличием бластных клеток. Признаки рецидива могут быть порознь или сочетаться (увеличение селезенки, лимфоузлов, печени, опухолевые образования в коже, костях с наличием или без бластной инфильтрации костного мозга, бластоза в ликворе и др.).

Терапия рецидива. Проводится по возможности сочетанием цитостатиков, которые не применялись в поддерживающем лечении в периоде ремиссии. При исходной цитопении в начале рецидива лечение начинают винкристином и преднизолоном (ВП), а затем с нарастанием количества лейкоцитов переходят на основные схемы: ВРП, комбинации, включающие L-аспарагиназу, ПОМП, АВАМП, «7 + 3», «5 + 2» и др.

При некурабельности рецидива, нарастании цитопении и бластоза переходят к *сдерживающей терапии* в терминальной стадии: преднизолон, компоненты крови, дезинтоксикационная терапия.

Цитопенический синдром. Может проявиться в любом периоде лечения острого лейкоза. Механизмы, способствующие цитопении, различны. Так, индукционная полихимиотерапия, «попавшая в цель», с максимальным разрушением лейкозной опухоли дает не побочный, а ожидаемый результат лечения — панцитопению, оставшуюся после угнетения (подавления) нормального кроветворения лейкозным процессом (Л. Г. Ковалева, 1978). Влияние

цитостатического воздействия на нормальный гемопоэз в этом случае минимально. Напротив, если избирательная направленность цитостатиков на лейкозный процесс отсутствует (полихимиотерапия «не попала в цель»), цитопенический синдром будет нарастать за счет разрушения нормальных кроветворных клеток. В этом случае при сохранении бластоза развивается «цитостатическая болезнь». Полная смена комбинации цитостатиков может предотвратить ее.

Цитопенический синдром в большей или меньшей степени выраженности, как правило, наблюдается при успешной индукционной терапии, по выходе в ремиссию. В этом периоде необходим посев крови на стерильность с определением чувствительности флоры к антибиотикам (в случае ее высева), так как при развитии осложнений — температурной реакции, септицемии, септикопиемии — можно начать сразу направленную антибиотикотерапию. При неосложненном цитопеническом синдроме необходимы временный переход на схему ВП и назначение инфузии компонентов крови в зависимости от степени выраженности цитопении. Полезно в этом периоде помочь больному ребенку справиться с ослабленной сопротивляемостью организма. Для этого назначают иммуноглобулин (3—4 дозы), настойку элеутерококка, порошки лития карбоната как стимулятор гранулоцитопоэза (0,15—0,3 г внутрь 2—3 раза в день в течение 2 недель), зимозан.

Кроме того, важно соблюдать санитарно-эпидемиологический режим. Больного в цитопеническом состоянии помещают в бокс или его койку отгораживают переносным щитом, ширмой. Санитарно-эпидемиологический режим палаты включает своевременное выявление и выведение из нее больных с инфекционными осложнениями (пневмония, ангина, ОРЗ и пр.); регулярное обследование медицинского персонала на носительство патогенных микробов и санация его; проверка бактериальной загрязненности помещения, предметов ухода, игрушек и пр.; систематическое бактериологическое обследование пищеблока. Необходимо уделять внимание правильной обработке белья, обеззараживанию постельных принадлежностей (матрацы, одеяла, подушки) в дезинфекционных камерах, проводить ежедневную влажную уборку палат 3 раза в сутки с проветриванием и обеззараживанием воздуха бактерицидными лампами, генеральную уборку — не реже 1 раза в неделю. Палату и все оборудование (кровати, прикроватные тумбочки, раковины и пр.) про-

тирают стерильной ветошью, обильно смоченной дезинфицирующим раствором, затем палату закрывают на час, после чего все моют водой с помощью стерильной ветоши. Персонал работает в чистых халатах и обуви, в масках. После окончания уборки включают на 1,5—2 ч бактерицидные лампы, проветривают палату, затем вносят прошедшие обработку постельные принадлежности и заправляют их бельем (К. А. Сотникова и др., 1977).

К мероприятиям, предупреждающим инфекцию у больного в состоянии цитопении, относят максимальное очищение кожи и слизистых больного от микробной флоры (регулярное мытье в ванне, если позволяет состояние больного, обмывание его с гексахлорафеновым мылом или с мылом, содержащим иодные соединения, активные против грамотрицательной флоры). Больному ежедневно меняют нательное и постельное белье.

При агранулоцитозе особенно необходимы асептические условия. В вымытой описанным способом палате-изоляторе, куда помещают больного, включают на 15—16 ч бактерицидные лампы (во время сна их выключают). Перед входом в палату на коврик, смоченном 1 % раствором хлорамина, должны стоять пластиковые калоши, персонал входит в палату в маске; следует пользоваться также дополнительным халатом, который должен висеть при входе в палату или в самой палате.

В период агранулоцитоза больному противопоказаны подкожные и внутримышечные инъекции, все лекарственные препараты вводят внутривенно или внутрь. При обработке кожи во время инъекций и других манипуляциях используют первомур (препарат С-4), который готовят в виде 2,4 % раствора из перекиси водорода и муравьиной кислоты (К. А. Сотникова и др., 1977). В палате необходимо соблюдать температурный и влажностный режим, постоянно ее проветривать, бесперебойно снабжать кислородом (А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант, 1976). При обнаружении бактериемии (положительный высеv из крови) проводят направленную антибиотикотерапию.

Клиническим признаком начала инфекционного осложнения цитопенического синдрома является лихорадка. При агранулоцитозе быстро развивается септицемия, так как отсутствуют локализирующие факторы, прежде всего гранулоциты. Нередко бывает септикопиемический вариант сепсиса, характеризующийся развитием метастатических очагов с локализацией чаще в мягких тканях. У наших больных наблюдались абсцессы в области яго-

диц, бедра, шеи, локтевых сгибов, а также панариции, реже остеомиелиты и пр.

Предупреждение инфекционных осложнений при костномозговой депрессии имеет огромное значение для жизни больного, так как инфекционные осложнения в индукционной терапии при лейкозе не продляют, а укорачивают жизнь больных и нередко заканчиваются летальным исходом до достижения первой ремиссии.

Лечение инфекционного и других осложнений цитопенического синдрома должно быть направлено на создание оптимальных условий внешней среды, ликвидацию инфекционного фактора, дезинтоксикацию, повышение защитных сил организма больного ребенка, предельную нормализацию основных параметров внутренней среды.

В гематологическом отделении хорошо иметь хотя бы два бокса, обработанных ранее описанным способом: один — для больных с «чистым» цитопеническим синдромом, без осложнений, другой — для больных с осложненным цитопеническим синдромом, сепсисом, ОРЗ и другими инфекциями.

Больным с кожными поражениями следует выдавать стерильное белье и вводить антибиотики только внутривенно, поскольку подкожные и внутримышечные инъекции будут способствовать образованию новых гнойных очагов. Необходимо осторожное продление комплексной противолейкозной терапии ВП-схемой. В условиях цитопенического синдрома не рекомендуется отменять преднизолон или снижать его дозы во избежание острой надпочечниковой недостаточности, а нередко и сердечно-сосудистой (Л. Г. Ковалева, 1978). Если не получены результаты исследования на чувствительность микробной флоры к антибиотикам, назначают антибиотики широкого спектра действия, эмпирически. Одновременно применяют до трех антибиотиков внутривенно в больших дозах: пиопен, гентамицин (гарамидин), цепорин и др. Кроме того, назначают внутрь нистатин в больших дозах, 5-НОК, вместе с антибиотиками внутривенно нитрофурановые препараты (солафур). Длительность одного курса антибиотикотерапии в среднем 7—14 дней. Затяжное течение септического процесса является показанием для назначения нескольких последовательных курсов лечения антибиотиками. При этом необходимо избегать введения одного и того же препарата, строже контролировать показатели гемограммы и особенно антибиотикограммы.

Лечение антибиотиками продолжают до стойкого терапевтического эффекта.

В диете рекомендуется широко использовать биолакт, кефир, ацидофилин. Для уменьшения эндогенной инфекции кишечной сапрофитной флорой прибегают к стерилизации слизистой желудочно-кишечного тракта, назначая неабсорбируемые антибиотики — гентамицин, полимиксин, канамицин. Детям неабсорбируемые антибиотики назначают в течение 4—5 дней, в возрасте до 1 года — стерилизация слизистой кишечника должна проводиться более осторожно. При стойком терапевтическом эффекте после прекращения перорального применения антибиотиков детям первого года жизни показаны препараты, нормализующие кишечную флору (бифидумбактерин 2—5 раз в сутки, витамины А, В₁, С, РР).

Антибактериальная терапия должна сочетаться с дезинтоксикационной. С этой целью назначают кровезаместители, связывающие и выводящие токсические вещества, гемодез, неогемодез, полидес (СССР), перистон (ФРГ), неокомпенсан (Австрия).

Гемодез (6 % раствор поливинилпирролидона), абсорбирующий свободные токсины как в кровеносном русле, так и связанные с клетками тканей, нормализует периферическое кровообращение: уменьшает спазм сосудов, снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, увеличивает скорость кровотока, устраняются гипоксия, метаболический ацидоз, усиливается диурез (В. А. Аграненко, Н. Н. Скачилова, 1986). Назначают 10 % раствор глюкозы с инсулином, а также криоплазму из расчета 5—10 мл/кг массы тела. Хорошим эффектом обладает антистафилококковая плазма (5—8 мл/кг массы тела ежедневно или через день, до 10 введений, не менее 3 инфузий на курс). Повышает иммунную сопротивляемость организма антистафилококковый иммуноглобулин (6—12 доз на курс, 3—4 введения). Рекомендуется заместительная терапия клетками крови: эритроцитарной, лейкоцитарной, тромбоцитарной массой (10—15 мл/кг массы тела в сутки) в течение 5—7 дней с такими же интервалами. Назначаются элеутерококк, лития карбонат.

Медикаментозная цитопения, или «цитостатическая болезнь», наблюдается в терминальной стадии лейкоза практически у всех больных, при полной резистентности лейкозной опухоли к проводимой терапии. Нарастает и подавляющее действие самой опухоли. В терминальной

стадии острого лейкоза целесообразно отменить полихимиотерапию при сохранении преднизолона, а также инфузионной (компонентами крови) терапии, введения антибиотиков.

Противолейкозная терапия нередко осложняется *побочным действием противоопухолевых препаратов* (табл. 21). Так, рубомицин оказывает непосредственное токсическое воздействие на сердечную мышцу, которое выражается тахикардией, изменениями на электрокардиограмме амплитуды зубцов *P* и *T*, их деформацией, продолжительностью отдельных интервалов, удлинением электрической систолы, в связи с чем иногда необходимо назначать сердечные средства в период лечения схемой, включающей рубомицин (адонизид, лантозид, строфантин и др.).

На фоне введения метотрексата чаще отмечается токсическое поражение гепатоцитов, которое обнаруживается при исследовании функциональных проб печени. Однако в процессе антилейкозной терапии это поражение может носить смешанный характер; за счет повреждения цитостатиками и воздействия основного процесса продуктами распада лейкозных клеток. Временную дезинтоксикационную помощь можно оказать назначением инфузии раствора глюкозы с инсулином, аллопуринола. По

Табл. 21. Побочные явления при применении химиопрепаратов (по Л. А. Махоновой и др., 1986)

Препараты	Побочные явления
Винкристин	Алоpecia, неврологические боли, нейротоксичность, лейкопения
Преднизолон L-Аспарагиназа	Иммунодепрессия, синдром Кушинга, миопатия Анафилактические реакции, подавление синтеза белков, нарушение коагуляции, панкреатит
Метотрексат	Стоматит, миелодепрессия, иммуносупрессия, гепатотоксичность
6-Меркаптопурин Циклофосфамид	Лейкопения, гепатотоксичность, иммуносупрессия Миелодепрессия, тошнота, рвота, геморрагический цистит, алоpecia, снижение гонадной функции
Рубомицин	Миелодепрессия, кардиотоксичность, алоpecia, тошнота, рвота, стоматит, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции
Цитозар	Миелодепрессия, тошнота, рвота, стоматит

выходе в ремиссию функциональная способность сердечной мышцы и гепатоцитов восстанавливается.

При лечении L-аспарагиназой возможны аллергические осложнения в виде температурной реакции, высыпаний, отека Квинке, шока, возможны кровотечения при развивающейся гипокоагуляции и повышении фибринолитической активности крови, а также тромбоцитопении. Развитие малой аллергической реакции на L-аспарагиназу запрещает повторное ее введение во избежание шока. Аллергическая реакция немедленного типа (шок) может развиваться на первичное введение препарата, при этом действия врача должны быть такие же, как и при интенсивной терапии любого шока. Прежде всего необходимо ввести гидрокортизон внутривенно из расчета 8—10 мг/кг массы тела ребенка. А так как это шок аллергический (анафилактический), при котором происходит в первую очередь нарушение тонуса сосудов в виде значительного увеличения емкости сосудистого русла и развития относительной гиповолемии в результате несоответствия ОЦК резко возросшему объему внутрисосудистого русла, то комплекс неотложных мероприятий должен включать интенсивную инфузионную терапию.

Эффективным противошоковым действием обладают плазмозамещающие растворы гемодинамического действия (полиглюкин, реополиглюкин, желатиноль), растворы электролитов и глюкозы. После внутривенного введения гидрокортизона (преднизолона), а также димедрола, норадrenalина, мезатона, кордиамина обязательны срочные струйно-капельные вливания из расчета в зависимости от возраста около 0,3 л/ч полиглюкина до стабилизации систолического давления на цифрах 90—100 мм рт. ст. и восстановления мочеотделения со скоростью около 20 мл/ч. Полиглюкин притягивает тканевую жидкость, увеличивая объем циркулирующей крови, нормализуя этим артериальное и венозное давление. Однако на микроциркуляцию его влияние слабо выражено, что хорошо компенсируется реополиглюкином, улучшающим микроциркуляцию, препятствующим адгезии и агрегации тромбоцитов (Н. Т. Терехов, 1979). После восстановления дефицита внутрисосудистой жидкости необходимо нормализовать кровообращение в периферических тканях и микроциркуляторном русле с помощью инфузии реологически активного препарата реополиглюкина в дозе 1—2 мл/кг массы тела больного. Благодаря реополиглюкину уменьшается вязкость крови, снимается кровяной

стаз его антиагрегирующим действием на эритроциты, быстро повышается артериальное давление и увеличивается ОЦК с редуцированием крови из капиллярной системы. Таким же действием обладает 5—10 % маннитол, который вводят из расчета 0,5—1,5 г сухого вещества на 1 кг массы, растворенный в воде для инъекций, в изотоническом растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы.

При развитии геморрагического синдрома (носовые, почечные кровотечения) на фоне цитопении или лечения L-аспарагиназой лучшим гемостатическим препаратом является преднизолон, вводимый внутривенно из расчета 3—5 мг/кг массы тела. Кроме того, можно назначить тромбоцитарную массу. В терминальной стадии заболевания геморрагический синдром бывает проявлением ДВС-синдрома, при котором лечение осуществляется гепарином, курантилом, размороженной плазмой.

Нейролейкоз. При обнаружении в спинномозговой жидкости цитоза свыше 10 в 1 мл и бластных клеток ставим диагноз нейролейкоза. Отсутствие неврологической симптоматики не противоречит диагнозу нейролейкоза. И напротив, наблюдения автора и данные литературы свидетельствуют о том, что при нейролейкозе может быть стойкая неврологическая симптоматика без наличия цитоза в ликворе, что объясняется глубоким поражением мозговой ткани без вовлечения в лейкозный процесс арахноидальной оболочки. Наиболее реальным путем лейкозного поражения центральной нервной системы считают распространение лейкозной опухоли от костной ткани к твердой мозговой оболочке и затем к веществу головного мозга (В. Azzarelli et al., 1977).

Лечение нейролейкоза проводится на фоне общей полихимиотерапии ВРП и дегидратации (Л. А. Махонова и др., 1986). Интракраниально вводят 12,5 мг/м² поверхности тела метотрексата и 5 мг цитозара в нарастающих дозировках до 30 мг. Между пункциями выдерживают интервалы в 2—3 дня. Полная санация ликвора у больных нейролейкозом может наступить уже после 1—2 эндокраниальных введений 12 мг/м² метотрексата и 30 мг/м² цитозара. Клинические признаки поражения нервной системы медленнее исчезают у больных с высоким цитозом в ликворе, поражением черепных нервов и головного мозга (А. В. Джериева, 1979).

При отсутствии эффекта от лечения метотрексатом и цитозаром проводят курс лучевой терапии на область

головы (15—18 сеансов по 1,5 Гр, в общей дозе 24 Гр). При «санации» ликвора краниальное облучение назначается в целях консолидации в тех же дозах.

Если после трех последовательных пункций получают нормальный состав ликвора, химиопрепараты в спинномозговой канал больше не вводят. Их прекращают вводить и при отчетливом раздражении мозговых оболочек (нарастают симптомы менингизма). Метотрексат и цитозар разводят в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 1 мг метотрексата или 2—5 мг цитозара на 1 мл изотонического раствора. Из спинномозгового канала выпускается количество ликвора, приблизительно равное количеству вводимого раствора цитостатического препарата.

При лечении «чистого» нейрорлейкоза проводится контрольное исследование гемограммы не реже 2 раз в неделю, а при поражении костного мозга — миелограммы 1 раз в месяц.

Отмена противорлейкозной терапии. Противорлейкозную терапию отменяют через 5 лет безрецидивного лечения больных в ремиссии. В детском республиканском гематологическом центре г. Минска к 1987 г. с лечения снято 13 больных острым лимфобластным лейкозом, что в пересчете на 80 заболевших лейкозом детей (и поступивших впервые примерно в одни и те же сроки) составило 16 %. В амбулаторных картах этих детей значится «ремиссия с отменой лечения».

Больные, снятые с лечения, находятся на диспансерном учете, им проводится систематическое (не реже 1 раза в 1,5—2 месяца) исследование гемограммы и не реже 1 раза в полгода — миелограммы и ликвора. По нашим данным и данным литературы, рецидивы лейкоза отмечены после 5, 7 и 10 лет ремиссии. Данные литературы свидетельствуют о том, что при лечении острых лейкозов можно достичь более высоких показателей: отмены лечения спустя 5 лет безрецидивного течения болезни у 50 % детей (А. И. Воробьев и др., 1983; М. Л. Уиллоуби, 1981).

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

А. Г., 6,5 лет, направлен на консультацию в детский республиканский гематологический центр 11.01.83 г. для решения вопроса об отмене лечения хронического миелоидного лейкоза.

Болен мальчик с 1 года 7 месяцев, когда в сентябре 1978 г. стал хуже есть, утратил активность. В октябре того же года заболел пневмо-

нией, осложнившейся гнойным отитом. В районной больнице была обнаружена спленогалия и с подозрением на хронический миелолейкоз больного направили в гематологический центр, где диагноз был подтвержден. Из анамнеза известно, что родился ребенок доношенным, первым по счету, с массой 3600 г, на грудном вскармливании был до 4 месяцев; стал ходить в 12 месяцев. Матери и отцу в момент заболевания ребенка было по 23 года, оба здоровы.

При поступлении отмечены бледность, увеличение живота и очень плотные печень и селезенка (особенно селезенка), которые пальпировались — печень на 6 см ниже края реберной дуги, а селезенка занимала всю левую половину брюшной полости, доходя нижним полюсом до малого таза. Было назначено лечение миелосаном.

Анализ крови от 26.10.78 г.: эритроциты — $2,7 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 80 г/л; цветовой показатель — 0,9; тромбоциты — $5 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $52,5 \cdot 10^9/л$; миелобласты — 5 %; миелоциты — 21 %; базофилы — 3 %; эозинофилы — 5 %; метамиелоциты — 10 %; палочкоядерные — 14 %, сегментоядерные — 27 %; лимфоциты — 10 %; моноциты — 4 %; СОЭ — 6 мм/ч;

от 15.11: эритроциты — $3,3 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 96 г/л; цветовой показатель — 0,9; тромбоциты — $8 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $14,7 \cdot 10^9/л$; миелобласты — 5 %; миелоциты — 5 %; базофилы — 2 %; эозинофилы — 1 %; метамиелоциты — 10 %; палочкоядерные — 9 %, сегментоядерные — 33 %; лимфоциты — 20 %; моноциты — 15 %; СОЭ — 3 мм/ч;

от 27.11: эритроциты — $1,8 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 47 г/л; цветовой показатель — 0,9; тромбоциты — $38 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $9,0 \times 10^9/л$; миелобласты — 4 %; миелоциты — 10 %; базофилы — 2 %; эозинофилы — 2 %; метамиелоциты — 12 %; палочкоядерные — 16 %, сегментоядерные — 18 %; лимфоциты — 27 %; моноциты — 9 %; СОЭ — 20 мм/ч. Нормоциты 1:100 л.

Миелограмма от 15.11.78 г.: бласты — 1,5 %, миелобласты — 5 %; промиелоциты — 2,25 %; миелоциты — 13,75; метамиелоциты — 10,25 %; палочкоядерные — 14,25 %, сегментоядерные нейтрофилы — 19 %; миелоциты эозинофильные — 1,75 %; метамиелоциты эозинофильные — 0,5 %; палочкоядерные эозинофилы — 0,25 %, сегментоядерные — 2,0 %; сегментоядерные базофилы — 0,5 %; лимфоциты — 13,5 %; моноциты — 10,75 %; ретикулярные клетки — 0,25 %; эритробласты — 0,25 %; пронормоциты — 0,75 %; нормоциты базофильные — 0,25 %, полихроматофильные — 2,75 %; ФДБР — 0,25 %; ФДКР — 0,25 %; миелокариоциты — $81,5 \cdot 10^9/л$; мегакариоциты — $0,009 \cdot 10^9/л$; лейкоэритробластическое соотношение — 23,2:1; КМИН — 0,79; ИСЭ — 0,75; костный мозг богат клеточными элементами, однако снижено количество мегакариоцитов, тромбоциты единичные в препарате.

Амбулаторное обследование 11.01.83 г. показало, что в периферической крови эритроциты составили $3,9 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты — $7,0 \cdot 10^9/л$, гемоглобин 110 г/л, в лейкограмме базофилы и эозинофилы — по 1 %, формула без изменений. В миелограмме преобладают сегментоядерные нейтрофилы, лейкоэритробластическое соотношение 9:1. Внешне ребенок сохранен, печень и селезенка пальпируются у края реберной дуги.

Учитывая клинико-гематологические показатели 1978 г., анамнез и данные амбулаторного обследования в январе 1983 г., сделали заключение о наличии хронического миелоидного лейкоза в развернутой стадии, отмечена определенная эффективность терапии миелосаном и целесообразность продолжения этой терапии (2 мг миелосана 1 раз в неделю). Рекомендовано постоянное наблюдение гематолога.

Этиология и патогенез. *Хронический миелолейкоз*, как и острый, — опухоль. Однако в отличие от острого лейкоза хронический возникает из клеток-предшественников миелопоэза, сохраняющих способность дифференцироваться до зрелых форм. Опухолевый процесс проходит две стадии: развернутую — моноклоновую доброкачественную и терминальную — поликлоновую злокачественную. В развернутой стадии клеточным субстратом опухоли являются преимущественно гранулоциты, нейтрофилы. В терминальной стадии субстрат опухоли составляют бласты, как при остром миелобластном лейкозе. Таким образом, хронический миелолейкоз отличается от острого миелобластного не длительностью течения, а морфологическим субстратом опухоли. Это видно прежде всего по данным анализа периферической крови, а также миелограммы.

Все хронические лейкозы (см. классификацию, табл. 3), в том числе миелоидный, характеризуются длительностью течения доброкачественной стадии (зрелоклеточной) и значительно более коротким течением — терминальной, злокачественной. У детей хронический миелолейкоз имеет свои особенности: в виде неблагоприятного течения так называемой инфантильной и других форм, на которых будет заостряться внимание дальше.

По отношению к острым лейкозам хронический миелолейкоз у детей бывает редко, составляет 1—5,3 %. У детей самого раннего возраста, до 3 лет, он встречается, как и в старшем, с одинаковой частотой; у мальчиков чаще, чем у девочек (Л. Г. Кузьменко, 1977). Под нашим наблюдением находились 25 больных хроническим миелолейкозом в возрасте от 1 года до 14 лет (19 мальчиков и 6 девочек), их процент по отношению к острым лейкозам составил 2,2.

В детском возрасте выделяют две формы хронического миелолейкоза: «ювенильную» (инфантильную) и «взрослую». В обоих случаях в клинике различают развернутую и терминальную стадии заболевания.

Клиническая картина. Первые признаки хронического миелолейкоза соответствуют уже далеко зашедшему процессу, поэтому клинически и гематологически определяемое начало лейкоза относят к развернутой стадии болезни. Тяжело протекает хронический миелолейкоз у детей первых 2—3 лет жизни. Наступает быстрая распространенность процесса. Развиваются лихорадочная реакция, анемический и геморрагический синдромы, быстро

увеличиваются селезенка и печень, лимфатические узлы. Дети жалуются на боли в костях.

Картина крови у них отличается умеренным гиперлейкоцитозом ($17-80 \cdot 10^9/\text{л}$), как правило, тромбоцитопенией и анемией. Наличие «филадельфийской» хромосомы в патологических лейкозных клетках в отличие от «взрослой» не характерно для *«инфантильной формы»*, но при первой форме в эритроцитах больных обнаруживается высокий уровень фетального гемоглобина HbF (свыше 50 % при норме 2 %), в терминальной стадии болезни его может быть более 80 %.

Лечение «инфантильной» формы хронического миелолейкоза малоуспешно, средняя длительность жизни больных не превышает 9 месяцев (М. Л. Уиллоуби, 1981).

«Взрослая» форма хронического миелолейкоза у детей протекает так же, как и у взрослых, с постепенным, незаметным развитием. Начало хронического миелолейкоза труднее заметить, чем острого, в связи с длительным относительно хорошим состоянием ребенка и отсутствием жалоб. Как правило, болезнь обнаруживается случайно: при оформлении в детский сад, школу, при травме, во время купания, при обследовании по поводу других заболеваний, как это было у больного А. Г. Старшие дети сами замечают увеличение живота, изменения со стороны костей и суставов (оссалгии). Увеличение лимфатических узлов для этой формы лейкоза нехарактерно.

Наиболее частые проявления хронического миелолейкоза — спленомегалия и гиперлейкоцитоз. В связи с постепенно нарастающей интоксикацией дети старшего возраста начинают отмечать общую слабость, утомляемость, повышение температуры тела, похудание. Могут развиваться потеря аппетита, боли в животе, усилиться нервная возбудимость, боли в костях. Кожа приобретает бледно-серый оттенок. Пальпируется плотная селезенка, от 2 до 10—12 см ниже края реберной дуги, печень меньше увеличена и определяется на 2—5 см. У $1/3$ больных отмечаются боли в области живота, спины. Для периферической крови в развернутой стадии хронического миелолейкоза характерен нейтрофильный гиперлейкоцитоз с наличием всех промежуточных форм в лейкограмме с присутствием миелоцитов и промиелоцитов, единичных миелобластов, увеличением палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а также базофилов и эозинофилов («базофильно-эозинофильная ассоциация»).

Почти у всех больных детей отмечается умеренная

нормохромная анемия. Уровень тромбоцитов у большинства не понижен, у некоторых выявляется гипертромбоцитоз. Так, у наших больных в развернутой стадии заболевания на фоне терапии миелосаном гемоглобин держался на уровне 60—120 г/л, эритроциты составляли $3,1—3,5 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель — 0,8—0,98, ретикулоциты — 2—19 %, тромбоциты — $13,5—128,8 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты — $15—106 \cdot 10^9$ /л. У $2/3$ больных обнаружены миелобласты (3—7 %), в лейкоцитарной формуле всех больных были промиелоциты (1—6 %), миелоциты (1—3 %), метамиелоциты (2—20 %), палочкоядерные (4—14 %) и сегментоядерные (27—74 %) нейтрофилы, лимфоциты (4—30 %), моноциты (1—10 %), всегда присутствовали базофилы (0,5—4 %), эозинофилы (3—8 %), ретикулярные клетки (до 1 %), СОЭ 3—25 мм/ч.

В костном мозге при хроническом миелолейкозе резко увеличено число гранулоцитов, лейкоэритробластическое соотношение может составлять 10:1, 20:1. Без существенного омоложения формулы это соотношение изменяется за счет клеток белого ряда. По морфологии миелокарициты почти не отличаются от нормальных и лишь хромосомный анализ обнаруживает в них вместо нормальной хромосомы из 22-й пары хромосому с укороченным длинным плечом — «филадельфийскую хромосому».

В терминальной стадии хронического миелолейкоза клиническая картина резко меняется. Появляется значительная бледность кожи и видимых слизистых, у некоторых больных она сопровождается геморрагиями, слабостью, сильной потливостью, нередко повышением температуры до 38—40 °С, выраженным болевым синдромом (боли в спине, ногах, животе, припухлость и боли в области суставов). Характерно увеличение всех групп лимфоузлов, селезенка и печень заполняют всю брюшную полость или определяются на уровне пупка, гребешка подвздошной кости. При пальпации живота отмечается болезненность, нередко бывает рвота, особенно на фоне геморрагического синдрома.

Геморрагический синдром в терминальной стадии может проявиться носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, гематурией, обильными геморрагиями на коже, возможно кровоизлияние в мозг; нередко некротические поражения кожи и слизистых оболочек, присоединение инфекции и развитие сепсиса, которые завершают лейкозный процесс; быстро наступающая терминальная стадия,

как уже упоминалось, характерна для «инфантильной» формы хронического миелолейкоза.

У наших больных в терминальной стадии при обширном поражении органов и систем лейкозной опухолью трудно было выделить какой-то ведущий синдром. Общими для всех больных в этой стадии были неуклонный рост интоксикации продуктами распадающихся клеток опухоли, токсическое поражение и разрушение жизненно важных органов, иногда со значительной гиперурикемией. Показатели крови в терминальной стадии характеризуются низким уровнем гемоглобина (до 100—30 г/л), малым числом эритроцитов, достигающим до $2,2—1,2 \cdot 10^{12}$ /л, цветовым показателем, сохраняющимся около нормы (0,8—1,0), варибельным ретикулоцитозом (1—10 ‰), выраженной тромбоцитопенией ($10,4—2,6 \cdot 10^9$ /л) и в то же время наблюдающимся ростом гиперлейкоцитоза (до $83—659 \cdot 10^9$ /л), появлением в лейкоцитарной формуле большого числа бластных клеток (до 12,5—73 ‰). Картина периферической крови становится похожей на таковую при остром миелобластном лейкозе.

Для костного мозга в терминальной стадии хронического миелолейкоза характерно нарастание бластных клеток, у наших больных их было 22—48 ‰; характерно преобладание числа бластных форм в периферической крови над бластами в костном мозге. Бласты могут быть представлены недифференцируемыми, монобластами, эритробластами, миелобластами, резистентными к миелосану, что в общем определяет терминальную стадию. Длительность жизни больных миелолейкозом в детском возрасте, по данным различных авторов (В. П. Шапетько, Л. В. Бахтадзе, Н. А. Алексеев, И. М. Воронцов), составляет 2—6 лет. Продолжительность жизни наблюдаемых нами больных в пределах таких же колебаний в среднем 2,7 года.

Лечение. Терапия хронического миелолейкоза в развернутой стадии проводится *миелосаном* по 0,03—0,1 мг на 1 кг массы тела в зависимости от числа лейкоцитов; применяют также *миелобромол* — 2—4 мг/кг, *гексафосфамид* — 0,3 мг/кг; при наличии резкой спленомегалии назначают облучение селезенки, которое может сочетаться с последующей спленэктомией (Н. А. Алексеев, И. М. Воронцов, 1979).

Основное правило лечения миелосаном: при снижении исходного уровня лейкоцитов наполовину следует уменьшить дозу вдвое, а затем перейти к поддерживающей терапии миелосаном (в малых дозах 1—2—3 раза в неделю в

зависимости от уровня лейкоцитов и его стабилизации). Курс лечения миелосаном составляет 20—40 дней. Все методы лечения преследуют одну цель: уменьшить массу опухолевых клеток.

Бластный криз лечат, применяя схемы для острого лейкоза; точно также лечат терминальную стадию (схемы ВРП, ЦОАП, АВАМП, «7 + 3» и др.).

ГИСТИОЦИТОЗЫ X

С.С., 8 месяцев, поступила в гематологическое отделение 14.11.83 г. с диагнозом «анемия», с жалобами матери на плохой аппетит у ребенка, а также на повышение температуры тела до 38—39°C, вялость, беспокойство. Считает больной девочку с 01.10.83 г., когда у нее повысилась температура до 39,7°C. Старший ребенок в это время болел вирусной респираторной инфекцией и девочке был также поставлен диагноз «ОРЗ». Назначения участкового врача (эритромицин и амидопирин внутрь) выполнялись, однако состояние больной не улучшалось, на коже живота появилась геморрагическая сыпь. Девочка была госпитализирована в областную больницу, а затем направлена в гематологический центр.

Матери 28 лет, отцу 30 лет, оба здоровы. Больная от вторых беременностей и родов. Родилась с массой 3300 г, длиной 49 см; к груди приложили на третьи сутки, на грудном вскармливании была всего 2 недели, в возрасте 1 месяца перенесла ОРЗ; в 3 месяца сделана первая вакцинация АКДС; до 7 месяцев ничем не болела. Голову стала держать ко второму месяцу, села в 6 месяцев. К анамнезу родителей следует добавить, что брат отца умер от острого лейкоза.

При поступлении состояние больной тяжелое. Температура тела 38,4°C, кожа и видимые слизистые бледные, на волосистой части головы, передней поверхности грудной клетки, спине, животе себорейный дерматит с папулезной инфильтрацией и сопутствующей геморрагической пурпурой. Увеличены все группы лимфатических узлов, особенно шейных. Ребенок пониженного питания. Слизистая полости рта чистая, зев несколько гиперемирован. Зубов нет. «Рахитические четки», большой родничок 2 × 2 см. В легких жесткое дыхание, хрипов не выслушивается; тоны сердца учащенные, число сердечных сокращений 122 в минуту, выслушивается систолический шум на верхушке, нежный, функционального характера. Живот увеличен в размерах, мягкий, печень и селезенка плотные, пальпируются на уровне пупка. Стул и мочеиспускание не нарушены. Менингеальные симптомы не определяются. На рентгенограмме костей черепа — единичные дефекты костей размерами от 0,5 × 0,5 см до 1,5 × 1,5 см.

Анализ крови от 15.11.83 г.: эритроциты — $2,37 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 63,5 г/л; цветовой показатель — 0,8; ретикулоциты — 48 %; тромбоциты — $10 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $3,7 \cdot 10^9/л$; метамиелоциты — 1 %; палочкоядерные — 4 %, сегментоядерные — 32 %; лимфоциты — 54 %; моноциты — 9 %; СОЭ — 5 мм/ч; нормоциты — 2:100 л;

от 24.11: эритроциты — $1,35 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 33 г/л; цветовой показатель — 0,7; ретикулоциты — 100 %; тромбоциты — $17 \cdot 10^9/л$; лейкоциты — $4,1 \cdot 10^9/л$; палочкоядерные — 2,5 %, сегментоядерные — 25 %; лимфоциты — 64 %; моноциты — 8 %; СОЭ — 2 мм/ч;

нормоциты — 7:100 л; мегалобласты — 1:100 л, полихромазия, пойкилоцитоз.

Миелограмма от 14.11. %: бласты — 2,0; миелобласты — 2,75, промиелоциты нейтрофильные — 0,75; миелоциты нейтрофильные — 3,75; метамиелоциты нейтрофильные — 5,5; нейтрофилы палочкоядерные — 5,5, сегментоядерные — 5,25; метамиелоциты эозинофильные — 0,25; эозинофилы палочкоядерные — 0,25, сегментоядерные — 0,25; лимфоциты — 9,5; моноциты — 2,5; ретикулярные клетки — 1,75; эритробласты — 1,75; пронормоциты — 2,0; нормоциты базофильные — 13,75, полихроматофильные — 23,75, оксифильные — 7,25; мегалобласты базофильные — 1,5, полихроматофильные — 5,25, оксифильные — 4,25; ФДБР — 0,25; ФДКР — 0,25; миелокариоциты — $124,5 \cdot 10^9$ /л; мегакариоциты — $0,020 \cdot 10^9$ /л; лейкоэритробластическое соотношение 0,6:1; КМИН — 0,94; ИСЭ — 0,68. Часто встречаются макро- и липофаги, расположенные в основном по краям мазочков (в «усах»). Кроме того, видны скопления клеток с широкой светлой цитоплазмой и пузырьковидными овальными ядрами и двуядерные клетки-гистиоциты.

Биохимические исследования крови от 15.11: билирубин — 23,9 мкмоль/л; конъюгированный — 3,42 мкмоль/л; общий белок — 37 г/л; альбумины — 52,3 %; глобулины, %: α_1 — 7,9, α_2 — 7,9, β — 9,2, γ — 22,7; АлАТ — 0,2 ммоль/(ч · л); АсАТ — 0,28 ммоль/(ч · л); сывороточное железо — 10,75 мкмоль/л.

На основании клинической картины (поражение кожи и лимфоузлов, гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения), наличия дефектов в костях черепа и скопления макрофагов в пунктате костного мозга поставлен диагноз «системный гистиоцитоз с поражением костной ткани, висцеральных органов и костного мозга» (болезнь Леттерера — Сиве). Лечение по программе ЦОПП оказалось неэффективным, и больная направлена по месту жительства в областную больницу для продолжения лечения (преднизолоном).

Гистиоцитозы X объединяют три заболевания: эозинофильную гранулему (или болезнь Таратынова), болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена и болезнь Леттерера—Сиве. По Международной гистологической классификации опухолей, предложенной ВОЗ в 1976 г., гистиоцитозы X отнесены к группе системных злокачественных опухолевых заболеваний кроветворной ткани и гематосарком нелимфопролиферативной природы.

В. И. Земскова (1983) предложила клиническую классификацию гистиоцитозов X с выделением следующих стадий: I и II характеризуются поражением костной системы; III — поражением лимфатической ткани с (или без) костной; IV — висцеральными поражениями с (или без) лимфатической и костной тканей.

Дифференциальную диагностику между тремя заболеваниями, объединенными в гистиоцитозы X, провести трудно. Пожалуй, большинство авторов, изучающих данную патологию, считают, что эти болезни являются стадиями одного и того же процесса.

Клиническая картина. При оценке клинических проявлений гистиоцитозов Х В. И. Земскова выделяет симптомы не только общей интоксикации — лихорадку, потливость, зуд кожи, падение массы тела (кахексия,) но и специфические, весьма полиморфные — поражение костной ткани в виде деструктивных очагов в различных костях, патологические проявления со стороны кожи, слизистой рта, лимфатической системы, костного мозга, легких, печени, кишечника и других органов.

Для *эозинофильной гранулемы* характерно наличие одного, реже множественных очагов деструкции в костях черепа, бедер или ребер в виде участков остеолитического поражения (В. Bugns, W. Evans, 1982). Печень и селезенка бывают не затронуты патологическим процессом.

В мазках пунктата из очага поражения, а также гистологическим исследованием при эозинофильной гранулеме обнаруживаются скопления нормальных эозинофилов, плазматических клеток и лимфоцитов, выявляются остеолитические изменения костной ткани и диффузная пролиферация гистиоцитов с элементами фагоцитоза клеточного детрита, липидов, гемосидерина, эритроцитов, обнаруживаются очаги некроза, редкие митозы клеток.

Для *болезней Леттерера — Сиве и Хенда — Шюллера — Крисчена*, мало отличающихся друг от друга специфичностью симптомов, характерно диссеминированное поражение внутренних органов и костей, вызванное пролиферацией гистиоцитов. Нарушение костей нередко локализуется в ретроорбитальной и гипофизарной зонах, вызывая экзофтальм, диабет. Поражается кожа, развивается гепатоспленомегалия. Для макрофагальных опухолей характерна разная степень агрессивности; при диссеминированном варианте поражаются легкие, наступают анемия и тромбоцитопения, развивается дисфункция печени.

Лечение. Лечение гистиоцитозов Х проводится по методу В. И. Земсковой с учетом степени распространения опухолевого процесса, периода заболевания. Применяются следующие комбинации химиопрепаратов: циклофосфан, онковин (винкристин), преднизолон (ЦОП); те же препараты + прокарбазин (натулан) (ЦОПП). Циклофосфан — 100 мг/м², онковин — 1,4 мг/м², преднизолон — 40 мг/м² и прокарбазин — 100 мг/м² поверхности тела больного. Курс лечения длится две недели. Циклофосфан и онковин вводятся внутривенно в 1-й и 8-й день, преднизолон и прокарбазин — внутрь ежедневно. Индукция ремис-

сии включает 6—8 таких курсов (ЦОП или ЦОПП) с двухнедельными перерывами.

Лечение проводится под контролем периферической крови, общего состояния больных. При абсолютной нейтропении крови, острых респираторных заболеваниях и других инфекциях лечение отменяется или увеличивается перерыв между курсами.

Критерии ремиссии при гистиоцитозах X — отсутствие клинических и рентгенологических симптомов заболевания, исчезновение общей интоксикации, нормализация показателей периферической крови.

Лечение в периоде ремиссии (второй этап) включает циклы реиндукции (ЦОП) 1 раз в 2—4—6 месяцев и поддерживающую терапию циклофосфамидом между циклами реиндукции при II—IV клинических стадиях заболевания. Реиндукция проводится в первый год ремиссии — 1 раз в 2 месяца, во второй — 1 раз в 4 месяца, в третий — 2 раза в год.

При I клинической стадии гистиоцитозов X с отсутствием симптомов общей интоксикации и единственным очагом деструкции в костях положительный эффект оказывает лучевая терапия — 10—20 Гр на очаг деструкции. При II стадии с множественными эозинофильными гранулемами (без синдрома Хенда—Шюллера—Крисчена) облучение очагов поражения проводят в дозе 15—20 Гр с преднизолонотерапией в течение 1—1,5 месяца (А. А. Иванов и др., 1983). При III—IV стадиях назначают только полихимиотерапию по схеме ЦОПП. Отдаленные результаты лечения по такой программе — выживаемость больных от 2 до 14 лет и более.

Дифференциальную диагностику при подозрении на гистиоцитоз X необходимо проводить с болезнями накопления, а также с синдромом тропической спленоmegалии (в жарких странах).

БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Болезни накопления — редкая группа заболеваний, в основе которых лежит наследственный дефицит ферментов, обеспечивающих утилизацию липидов. Происходит непрерывное накопление неметаболизированных липидов в макрофагах, что в свою очередь влечет повышение количества этих клеток в кроветворных и других органах, в результате резко увеличиваются селезенка, печень, лимфатические узлы, появляются деструкции в костях.

Большинство болезней накопления наследуется рецессивно, по дефициту определенного фермента. М. Уиллоуби (1981) приводит классификацию болезней накопления, в которой выделяет три большие группы болезней и синдромов.

I. Мукополисахаридозы — синдромы Хюрлера, Хантера, Санфилиппо, Морквио, Ши, Марото—Лами, Томпсона—Нельсона—Гробельни и др.

II. Муколипидозы — ганглиозидоз, фукозидоз, маннозидоз, сульфатидоз и др.

III. Сфинголипидозы — болезни Тея—Сакса и другие формы семейной амавротической идиотии; Ниманна — Пика, Гоше, Фабри и др.

Для мукополисахаридозов и муколипидозов характерны дизостозы, гепатоспленомегалия; с мочой выводятся мукополисахариды, отмечаются пурпурные точечные или диффузные включения в лимфоцитах при окраске мазков крови по Маю—Грюнвальду—Гимзе, для синдрома Хюрлера характерны диффузные включения в лимфоцитах.

Сфинголипидозы. *Болезнь Ниманна—Пика* — сфинголипидоз, обусловленный дефицитом фермента сфингомиелиназы. В результате в макрофагах костного мозга и других органов накапливаются сфинголипиды, которые придают макрофагам характерный пенистый вид (клетки Пика), в периферической крови морфологических изменений не наблюдается.

В основе патогенеза болезни Ниманна—Пика лежит инфильтрация органов и центральной нервной системы клетками Пика — светлые крупные клетки диаметром 20—40 мкм, с широкой, ячеистой структуры цитоплазмы (ячеистость цитоплазмы в виде округлых пустот различных размеров обусловлена растворением липоидной субстанции после обработки спиртовым фиксатором при окраске препаратов). Ядра в молодых клетках сохраняют свою целостность, округлые, с нежной структурой хроматина; в более старых клетках ядра дегенеративно изменены, сморщены, вакуолизированы (рис. 14).

Наследуется болезнь по аутосомно-рецессивному типу. Тяжелая форма заболевания при гомозиготном наследовании характерна для детей грудного возраста, у которых отмечается резко выраженная физическая и умственная отсталость. У таких больных при исследовании глазного дна обнаруживаются вишнево-красные пятна (как при болезни Тея—Сакса), появляются коричневая окраска ко-

жи, спастичность, глухота, слепота, к 2 годам жизни дети погибают. У гетерозигот начальные признаки болезни устанавливаются в более старшем возрасте. В клинической картине у детей-гетерозигот поражений нервной системы не отмечается, а прогрессируют увеличение печени и селезенки, поражение костей, анемия и тромбоцитопения.

При болезни Гоше наследуется недостаточность специфического фермента цереброзидазы. При этом происходит накопление в макрофагах керазина, относящегося к гликолипидам из класса цереброзидов, в результате макрофаги приобретают характерную исключительно для клеток Гоше исчерченность и не могут быть смешаны с какими-либо другими клеточными элементами. Размеры этих клеток достигают 20—40 мкм и более, цитоплазма их широкая, серо-голубая с фиолетовым оттенком, ячеисто-слоистая с необычной исчерченностью. Ядра клеток Гоше по сравнению с цитоплазмой малы, имеют компактную структуру, не всегда округлы, чаще расположены эксцентрично (рис. 15).

В патогенезе болезни Гоше имеет значение инфильтрация органов и костного мозга клетками, заполненными керазином (клетки Гоше).

Клиническая картина зависит от формы болезни — острой детской или хронической. Острая форма проявляется на первом году жизни ребенка быстрым увеличением селезенки и печени, поражением костного мозга с развитием панцитопении и кровоточивости. Одновременно отмечается отставание в нервно-психическом развитии. В терминальной стадии болезни, на первом-втором году жизни ребенка, нередко развивается легочный синдром вследствие инфильтрации стенок бронхов и альвеол клетками Гоше. Хроническая форма болезни Гоше отличается длительностью течения. При этом относительно доброкачественном варианте иногда обнаруживается исключительное увеличение селезенки, которая спустя много лет достигает огромных размеров. Болезнь Гоше — системный процесс, и в конечном итоге он заканчивается деструкцией костей, поражением печени, панцитопенией с выраженным геморрагическим диатезом.

В диагностике решающим является обнаружение в пунктате костного мозга или селезенки клеток Гоше.

Лечение. Учитывая наследственный характер дефицита определенных ферментов и системность болезней накопления, лечение их симптоматическое. При болезни Гоше при-

бегают к спленэктомии. С удалением селезенки исключаются цитопения и геморрагический диатез. Есть данные, что спленэктомия является разрешающим фактором уменьшения накопления керазина в макрофагах органов и костного мозга.

Дети с болезнями накопления, так же как с X-гистиоцитозами и хроническим миелолейкозом, нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении гематолога.

СИНДРОМ ТРОПИЧЕСКОЙ СПЛЕНОМЕГАЛИИ

Массивное увеличение селезенки неясного генеза, встречающееся в жарких странах, называют *синдромом тропической спленомегалии* (СТС) или болезнью большой селезенки («Big spleen disease»). Основное заболевание в тропиках, вызывающее развитие синдрома тропической спленомегалии у жителей,— малярия. Кроме того, этот синдром бывает при лейшманиозе, трипаносомозе, шистосомозе, гемоглобинопатиях, злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях, портальной гипертензии при циррозах печени и спленомегалии с неустановленной причиной.

Синдром тропической спленомегалии встречается исключительно в регионах, эндемичных по малярии. Заболевание отмечено среди выходцев из Руанды, проживающих в Уганде, у жителей Северной Нигерии и долины Ватут в Новой Гвинее.

Этиология и патогенез. В крови больных возбудителя малярии не находят, однако у них имеют место ее тканевые формы, которые активно воздействуют на организм как антигены и служат пусковым механизмом гипериммунной реакции, лежащей в основе увеличения селезенки при СТС. Несмотря на то что малярия является ведущим и, возможно, единственным этиологическим фактором СТС, прогрессирование заболевания связано с гиперергической реакцией иммунной системы организма в виде избыточного образования IgM, уровень которого в крови больных по сравнению со здоровыми повышается более чем в 10 раз. Против IgM в организме больного продуцируются аутоантитела, образуются макромолекулярные иммунные комплексы, адсорбирующие на своей поверхности активированные компоненты комплемента. Присутствие в крови больных иммунных комплексов косвенно подтверждается наличием криоглобулинов и снижением уровня

комплемента. Циркулирующие в крови иммунные комплексы захватываются клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров, макрофагами, главным местом деятельности которых является селезенка. Кроме того, растет селезеночный пул эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, которые становятся добычей макрофагов в той же селезенке, так как иммунные комплексы оседают на поверхности эритроцитов и других форменных элементов крови и разрушают их.

Гиперплазия красного ростка костного мозга указывает на отсутствие ингибирующего влияния увеличенной селезенки на эритропоэз.

Клиническая картина. Из анамнеза больных устанавливают, что увеличению селезенки предшествуют эпизоды лихорадки, слабости, головной боли, однако по мере развития спленомегалии эти явления, в том числе температурная реакция, исчезают. Заболевание развивается медленно, с изолированным увеличением селезенки и в отличие от типичной малярийной спленомегалии редко встречается у детей до 10 лет.

С течением болезни неизбежно развивается панцитопения, появляется легкая иктеричность кожи и видимых слизистых, больные худеют.

Синдром тропической спленомегалии — это доброкачественное лимфопролиферативное состояние с нарушенной функцией Т-супрессоров. Однако если СТС сопровождается лимфоцитозом в периферической крови и лимфоцитарной инфильтрацией костного мозга, следует подумать о хроническом лимфолейкозе и селезеночной форме злокачественной лимфомы. Кроме того, СТС нужно отличать от гистиоцитозов Х и болезней накопления, для чего лучше всего исследовать пунктат селезенки.

Синдром тропической спленомегалии необходимо дифференцировать с лимфоцитомой селезенки.

Лимфоцитомы — доброкачественная моноклональная лимфатическая опухоль, состоящая из зрелых лимфоцитов и локализуемая в разных органах и тканях, в том числе в селезенке. При появлении поликлональности говорят о трансформации лимфоцитомы в злокачественную; возникает понятие о гематосаркоме — внекостномозговой опухоли из бластных клеток, принадлежность которой к тому или иному ростку кроветворения определяется гистохимическим исследованием (А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант, 1982; Л. И. Петренко, М. И. Крючков, 1982).

Лечение. Поскольку СТС — иммунокомплексная патология, провоцируемая и поддерживаемая тканевыми формами малярийного возбудителя, в лечении используют противомаларийные средства (*делагил, резохин*), а также иммунодепрессанты (*имуран, б-меркаптопурин*). В Западной Африке широкое применение нашли такие противомаларийные средства, как *прогуанил* и его производные в дозе 100 мг в сутки, а в Восточной Африке и Новой Гвинее — *примахин* — 15 мг и *хлорохин* — 300 мг в сутки. При длительном приеме (40 месяцев) противомаларийных препаратов у большинства больных нормализуется уровень гемоглобина, значительно уменьшаются размеры селезенки и печени, увеличивается масса тела. Предлагается применение иммунодепрессантов — цитостатиков, а также плазмафереза, с помощью которого из крови удаляются иммунные комплексы (В. К. Альпидовский, 1982).

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

С. К., 11,5 лет, поступил в детский республиканский гематологический центр 05.10.82 г. с диагнозом «лейкемоидная реакция эозинофильного типа, хронический тонзиллит». Жаловался на периодические боли в животе, повышение температуры до 38,2 °С, общую слабость, потливость, боль в икроножных мышцах. В начале августа 1982 г. у мальчика впервые заболел живот после съеденной домашней свинины в деревне, где он отдыхал летом. В районном центре ему была сделана аппендэктомия, однако боли в животе продолжали повторяться с периодическими подъемами температуры. Высокая эозинофилия в периферической крови была обнаружена 31.08 и больного направили в аллергологический центр, где он получил курс преднизолонотерапии. Уровень эозинофилов снизился с 82 до 16 %. С. К. выписали домой, но вскоре число эозинофилов увеличилось и стала повышаться температура, с этим больной и поступил в гематологический центр.

Родился мальчик от третьей нормально протекавшей беременности с массой тела 3550 г. Вскармливание естественное до года, развивался нормально, привит по возрасту. Из инфекционных заболеваний перенес ветряную оспу. Матери 43 года, отцу 39 лет, оба здоровы. Старшему брату 13 лет, также здоров. Бытовые условия удовлетворительные.

При поступлении состояние средней тяжести. Кожа чистая. Подкожно-жировой слой развит достаточно. Пальпируются подчелюстные и шейные лимфоузлы до 1,0 × 1,5 см. Отмечаются боли в икроножных мышцах. Миндалины изменены хроническим воспалительным процессом: выступают из-за дужек, поверхность их напоминает скорлупу грецкого ореха, есть гнойные пробки. Язык обложен у корня. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца чистые, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный (боли бывают приступообразные, без четкой локализации). Печень выступает на 3 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Учитывая анамнез (ел домашнюю свинину), у мальчика заподозрен трихинеллез. Большой обследован. Анализы крови больного С. К. в динамике:

от 31.08.82 г.: гемоглобин — 140 г/л; лейкоциты — $16,5 \cdot 10^9$ /л; палочкоядерные — 1 %; эозинофилы — 60 %; сегментоядерные — 8 %; лимфоциты — 29 %, моноциты — 2 %; СОЭ — 31 мм/ч;

от 03.09.82 г.: лейкоциты — $23,8 \cdot 10^9$ /л; палочкоядерные — 1 %; эозинофилы — 73 %; сегментоядерные — 5 %; лимфоциты — 13 %; моноциты — 6 %; базофилы — 1 %; СОЭ — 29 мм/ч;

от 28.10: эритроциты — $4,36 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин — 120 г/л; цветовой показатель — 0,84; ретикулоциты — 16 ^0 /₁₀₀; лейкоциты — $73,3 \cdot 10^9$ /л; тромбоциты — 46 %₀; палочкоядерные — 1 %; эозинофилы — 44 %; сегментоядерные — 16 %; лимфоциты — 33 %; моноциты — 6 %; СОЭ — 22 м/ч;

от 11.11: эритроциты — $4,05 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин — 126 г/л; цветовой показатель — 0,94; лейкоциты — $7,7 \cdot 10^9$ /л; палочкоядерные — 1 %; эозинофилы — 14 %; сегментоядерные — 22 %; лимфоциты — 55 %; моноциты — 5 %; базофилы — 2 %; СОЭ — 23 мм/ч;

от 17.11.82 г.: эритроциты — $4,44 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин — 124 г/л; цветовой показатель — 0,85; лейкоциты — $10,8 \cdot 10^9$ /л; тромбоциты — 38 %₀; палочкоядерные — 1 %; эозинофилы — 5 %; сегментоядерные — 51 %; лимфоциты — 34 %; моноциты — 8 %; базофилы — 1 %; СОЭ — 12 мм/ч.

Как видно, для гемограммы характерно увеличение эозинофилов.

Миелограмма от 11.10.82 г., %: бласты — 0,75; миелобласты — 1,5; промиелоциты нейтрофильные — 1,5; миелоциты нейтрофильные — 3,75; метамиелоциты нейтрофильные — 2,75; нейтрофилы палочкоядерные — 6, сегментоядерные — 5,75; промиелоциты эозинофильные — 8,25; миелоциты эозинофильные — 9,0; метамиелоциты эозинофильные — 7,0; эозинофилы палочкоядерные — 4,5, сегментоядерные — 30,75; базофилы сегментоядерные — 0,25; лимфоциты — 11,5; моноциты — 4,5; плазматические клетки — 0,5; ретикулярные клетки — 1,5; нормоциты полихроматофильные — 4,5; нормоциты оксифильные — 2,0; ФДБР — 0,5; ФДКР — 0,25; миелокарициты — $96,5 \cdot 10^9$ /л; мегакарициты — $0,01 \cdot 10^9$ /л; лейкоэритробластическое соотношение 13,5:1; КМИН — 0,68; ИСЭ — 1,0. Костный мозг богат клеточными элементами, мегакарициты функционирующие, мало свободно лежащих тромбоцитов. В миелограмме увеличено число зрелых сегментоядерных эозинофилов (30,75 %), а кроме того, число эозинофильных промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов.

Биохимические данные крови от 08.11.82 г.: билирубин — 11,1 мкмоль/л; конъюгированный — 3,0 мкмоль/л; тимоловая проба — 11,4 ед.; АсАТ — 0,4 ммоль/(ч · л); АлАТ — 0,8 ммоль/(ч · л); холестерин — 4,3 ммоль/л; общий белок — 82 %; щелочная фосфатаза — 0,32 ммоль/л. Реакция связывания компонента с трихинеллезным антигеном от 10.10.82 г.: РСК 1:10. +++; от 25.10 — РСК 1:10, +++; реакция кольцепреципитации (РКП) 1:2000; от 20.10 — РСК с токсоплазменным антигеном отрицательная; от 20.10 — реакции на бруцеллез: Райта — отрицательная, Хеддлсона — отрицательная; от 03.11.82 г. — латекс-агглютинация с эхинококковым антигеном отрицательная.

Доуденальное зондирование от 13.10.82 г.: I фракция — золотисто-желтая, прозрачная, жидкая, рН 0,5, слизь, детрит, кристаллы билирубина, кальция в небольшом количестве. Лейкоциты единичные в препарате; III фракция — золотисто-желтая, прозрачная, полувязкая, с единичными хлопьями, рН 6,0; IV фракция — светло-коричневая, прозрачная с единичными хлопьями; полувязкая, рН 6,0. Микроскопия без особенностей. Лямблии не обнаружены.

Общий анализ мочи от 28.10: цвет соломенно-желтый, относительная плотность — 1014; белка, сахара, желчных пигментов и уробилина нет, лейкоциты 1—2, эритроциты 0—1, бактерии — +.

Анализ мочи по Нечипоренко от 11.10: лейкоциты — $1,860 \cdot 10^6$ /л; эритроциты — $0,837 \cdot 10^6$ /л; цилиндры не найдены.

В кале яйца глистов (лямблии) от 12, 17, 27, 10 и 17.11.82 г. не обнаружены.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 15.10: легкие без патологических изменений. Синусы свободны. Заключение лор-врача: хронический тонзиллит.

На основании положительной реакции связывания комплемента с трихинеллезным антигеном, анамнеза и клиники поставлен диагноз: трихинеллез средней тяжести течения, хронический тонзиллит, лейкомоидная реакция эозинофильного типа.

Терапия, которую получал больной, заключалась в назначении преднизолона 1 мг/кг массы тела в сутки в течение 3 недель внутрь, лечении тонзиллита, санации зубов.

Термин «лейкемоидные реакции» свидетельствует о том, что это не заболевание, а реактивное состояние организма, изменения в крови и органах кроветворения, напоминающие лейкоз, другие опухоли и не трансформирующиеся в опухоль, которую они напоминают (А. И. Воробьев, Ю. И. Лорие, 1979). Важность осведомленности педиатров в области реактивных изменений со стороны кроветворения состоит в правильности ранней диагностики опухолей лимфатической системы и лейкозов, недопустимости путаницы лейкозов и лейкомоидных реакций, так как, приняв лейкомоидную реакцию за лейкоз, нужно будет лечить так называемый «лейкоз» цитостатиками не менее 5 лет (!).

В последние годы о лейкомоидных реакциях накопилось много сведений, увеличилось количество типов лейкомоидных реакций (табл. 22). Согласно данным А. И. Воробьева (1985), различают девять типов лейкомоидных реакций, каждый из них может встречаться в детском возрасте.

В. Т. Морозова (1976) разработала критерии диагностики лейкомоидных реакций. Проявлениями этих реакций необходимо считать следующие изменения в периферической крови и костном мозге.

1. Сдвиг влево формулы в гемограмме до миелоцитов и промиелоцитов со значительным числом палочкоядерных нейтрофильных метамиелоцитов (нейтрофильный тип).

2. Увеличение количества эозинофилов (более 20 %) в периферической крови и костном мозге с повышением числа эозинофильных метамиелоцитов, миелоцитов или промиелоцитов (эозинофильный тип).

3. Увеличение в периферической крови количества моноцитов (более 15 %) с наличием промоноцитов (моноцитарный тип).

Табл. 22. Типы лейкоидных реакций (по А. И. Воробьеву, 1985)

Лейкоидные реакции	Морфологический субстрат	Заболевания, при которых встречаются лейкоидные реакции
1	2	3
Псевдобластные	Клетки похожие на бласты в костном мозге	У новорожденных с генетическим дефектом хромосом, при выходе из иммунного агранулоцитоза
Промиелоцитарные	Большой процент промиелоцитов в пунктате костного мозга без угнетения тромбоцитарного и эритроцитарного ростков	При выходе из иммунного агранулоцитоза, токсоинфекции, аллергическом дерматите
Нейтрофильные с омоложением до промиелоцитов	Нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом	При септических состояниях, при сочетании острой кровопотери с токсоинфекцией
Эозинофильные	Эозинофильный лейкоцитоз, увеличено число эозинофилов в костном мозге	Паразитоз, опухоли, аллергозы, коллагенозы, органичные эозинофилии (поражение легких, плевры)
Реакции двух и трех ростков миелопоэза	Нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, эритроцитоз, миелемия (промиелоциты, эритрокарициты)	Рак (гипернефрома), сепсис, метастазы рака в костный мозг, острый иммунный гемолиз.
Реактивные цитопении	Лейко- и тромбоцитопении, гранулоцитопении. Уменьшение миело- и мегакарицитов в пунктате костного мозга без бластоза	Цитопения потребления при ДВС-синдроме, крупозной пневмонии, цитостатические препараты в лечении, облучение, алкоголь
Лимфоцитарные	Увеличение в периферической крови количества лимфоцитов и появление клеток инфекционного мононуклеоза (бласттрансформированных лимфоцитов)	Инфекционный мононуклеоз, вирусные инфекции, инфекционный лимфоцитоз, иерсиниоз
Иммунобластные лимфадениты	Бласттрансформированные В-лимфоциты (иммунобласты) в центре фолликулов и увеличение всего лимфатического узла.	Адено- и энтеровирусные инфекции, инфекционный мононуклеоз, болезнь кошачьей царапины, лекарственные аллергические дерматиты, коллагенозы, поствакцинальные лимфадениты

1	2	3
Моноцитарно-макрофагальные лейкомоидные реакции	Моноцитоз в периферической крови и моноцитарно-макрофагальные инфильтраты (гранулемы) в пораженных тканях (лимфоузлах, селезенке)	Туберкулез, ревматизм, иерсиниоз, гонорея, паразитарные инвазии, панникулит (синдром Крисчена — Вебера)

4. Нарастание числа лимфоцитов в периферической крови до 70 % и более и в костном мозге с увеличением размеров лимфоузлов и селезенки (лимфоцитарный тип).

5. Увеличение количества плазматических клеток в миелограмме и появление их в периферической крови более 2 % (плазмоцитарный тип).

Соответственно каждый тип лейкомоидной реакции может сопровождаться общим лейкоцитозом (более $10-15 \cdot 10^9/\text{л}$). Возможны также реактивные тромбоцитозы и эритроцитозы. Костномозговое кроветворение во всех случаях сопровождается активацией гемопоэза, в костномозговом пунктате увеличивается число миелокариоцитов. Эта реактивная гиперплазия исчезает вместе с причиной, ее вызвавшей. Лейкемоидные реакции, по нашим данным, развиваются преимущественно у детей в возрасте 3—7 лет, у мальчиков чаще, чем у девочек. Есть сведения, что лейкомоидные реакции могут преобладать в 2—3 года (Л. Д. Никулина, М. Д. Колесникова, 1976), а также в возрасте 6—8 лет, одинаково часто у мальчиков и девочек. По всем данным, у детей чаще встречаются реакции лимфоцитарного типа, хотя могут быть и другие (см. табл. 22).

Псевдобластные реакции можно встретить у новорожденных при резус-конфликте. Тяжелое течение резус-конфликта (при выходе из иммунного агранулоцитоза) может сопровождаться появлением в крови настоящих бластных клеток, составляющих несколько процентов (А. И. Воробьев, 1978). При этом наблюдаются яркие признаки гемолиза: желтуха, анемия, высокий ретикулоцитоз, множество эритрокариоцитов (нормоцитов) в крови, которые проходят с купированием резус-конфликта.

Такие же бластные клетки наблюдаются при выходе из иммунного и лекарственного агранулоцитоза, из агранулоцитоза при системной красной волчанке и других коллагенозах. При этом в пунктате костного мозга отсутствуют

гранулоциты, но очень велик процент лимфоидных клеток, состоящих из лимфоцитов и клеток-предшественников гранулоцитов. В пунктате могут встречаться клетки, похожие на промиелоциты, но со скудной зернистостью. Все это напоминает лейкоз. Однако отсутствие гранулоцитов в периферической крови и пунктате характерно для иммунного агранулоцитоза и не характерно для начала лейкоза, динамика процесса доказывает это.

При выходе из иммунного агранулоцитоза могут наблюдаться *промиелоцитарные реакции*. После псевдобластоза в пунктате находится очень много промиелоцитов с обильной зернистостью. Такая картина напоминает острый промиелоцитарный лейкоз. Однако в отличие от лейкоза при этом не наблюдается угнетения тромбоцитарного ростка с геморрагическим синдромом, нет атипичности, уродливости клеток. При сомнении через некоторое время необходима повторная пункция. Подобно описанной, может наблюдаться картина при массивном потреблении гранулоцитов, обусловленном токсикоинфекцией или аллергическим дерматитом (синдром Лайела). Однако отсутствие анемии и тромбоцитопении на фоне характерной клинической картины заболеваний исключают лейкоз, опять же в сомнительных случаях необходимо пунктировать больного повторно.

Нейтрофильные реакции с омоложением состава клеток вплоть до промиелоцитов бывают у детей при сепсисе, редко при токсикоинфекции в сочетании с кровопотерей.

Эозинофильные лейкомоидные реакции у детей встречаются в 6 раз реже лимфоцитарных и, по нашим данным, развиваются в 80 % случаев на фоне гельминтоза. Остальные 20 % приходятся на реакции, возникшие на фоне пневмонии и аллергоза. По данным А. И. Воробьева, эозинофильные реакции бывают также на опухоль. У людей, проживающих в условиях тропического климата, они встречаются чаще (до 54 % случаев), их отношение к лимфоцитарным реакциям равно примерно 1:1 (Н. П. Шилкин, 1977). Особенно высокая эозинофилия возникает при паразитозах в тех случаях, когда паразит тесно соприкасается с тканями (трихинеллез, филяриатоз), как это имело место при трихинеллезе у больного С. К.

Почти у всех наших больных эозинофильные реакции сопровождались болями в животе, так как возникали на фоне гельминтозов (аскаридоза, власоглавы, энтеробиоза, трихинеллеза). У нескольких больных они развились на фоне пневмонии, экссудативного диатеза, пищевой и ле-

карственной аллергии. Внешне все дети были сохранены. В периферической крови было увеличено общее число лейкоцитов от $9 \cdot 10^9/\text{л}$ до $22 \cdot 10^9/\text{л}$, а число эозинофилов от 10 до 82 % (табл. 23). В миелограмме у всех

Табл. 23. Гемограмма ($M \pm m$) детей при лейкоидных реакциях

Клетки	Реактивные лимфадениты	Инфекционный мононуклеоз	Эозинофильные реакции
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	$3,75 \pm 0,1$	$3,46 \pm 0,2$	$4,01 \pm 0,25$
Гемоглобин, г/л	$113,3 \pm 2,2$	$103,6 \pm 5,6$	$117 \pm 0,3$
Цветовой показатель	$0,88 \pm 0,1$	$0,81 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,01$
Ретикулоциты, ‰	$18,6 \pm 4,7$	$16 \pm 3,4$	$8,4 \pm 1,9$
Тромбоциты, ‰	$80 \pm 9,7$	$67,7 \pm 9,7$	$80,9 \pm 5,9$
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$14,4 \pm 3,2$	$14,5 \pm 4,6$	$19,45 \pm 1,57$
Мононуклеары, %	0	$9,3 \pm 1,9$	0
Базофилы, %	$1,5 \pm 0,07$	0	$1,7 \pm 0,16$
Эозинофилы, %	$4,86 \pm 0,9$	$1,58 \pm 0,4$	$21,7 \pm 6,7^*$
Метамиелоциты, %	$1,58 \pm 0,24$	$0,75 \pm 0,03$	0
Палочкоядерные, %	$2,36 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,71$	$1,64 \pm 0,5$
Сегментоядерные, %	$41,8 \pm 2,4$	$23,9 \pm 3,8$	$33,2 \pm 4,9$
Лимфоциты, %	$45,2 \pm 2,6$	$52,2 \pm 5,8^*$	$35,2 \pm 2,9$
Моноциты, %	$5,4 \pm 0,4$	$16,2 \pm 2,9^*$	$4,76 \pm 0,1$
Плазматические клетки, %	$1,75 \pm 0,08$	$1,75 \pm 0,09$	0
СОЭ, мм/ч	$13 \pm 1,8$	13 ± 3	$14 \pm 1,94$

* Показатели, достоверно увеличенные по сравнению с нормой.

больных наблюдалось также увеличение числа эозинофилов, причем не только зрелых, но и миелоцитов, и метамиелоцитов (табл. 24). Аналогичные сведения можно найти в литературе. На секции при развитии лейкоидной реакции (травмы, грипп) отмечается замещение жирового костного мозга миелоидной тканью. В селезенке, лимфоузлах появляются очаги гемопоэза. Однако в других внутренних органах миелоидной инфильтрации в отличие от лейкозов не наблюдается. Отсутствие левого сдвига в эозинофильном ряду, наличие только зрелых эозинофилов рассматривается как эозинофилия. В миелограмме демонстрируемого больного С. К. число эозинофильных форм составляет более 40 % с левым сдвигом, что соответствует лейкоидной реакции.

Известно, что эозинофильные гранулоциты наряду с другими лейкоцитами принимают участие в фагоцитозе, в дезинтоксикации продуктов белковой природы и продуктов аллергических реакций. Эозинофилы кооперируются с тучными клетками, которые выделяют вещества, стимулирующие образование эозинофилов; особенно стимулируют

Табл. 24. Миелограмма при лейкемоидных реакциях ($M \pm m$, %)

Клетки	Лимфоцитарные реакции				Эозинофильные реакции
	реактивные лимфадениты			инфекционный мононуклеоз	
	от 1 до 3 лет	от 3 до 7 лет	от 7 до 15 лет	от 3 до 7 лет	от 3 до 15 лет
1	2	3	4	5	6
Ретикулярные	$1,1 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,15$	$1,08 \pm 0,34$	$1,11 \pm 0,42$	$0,38 \pm 0,13$
Бласты	$2,1 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,39$	$1,5 \pm 0,24$	$2,58 \pm 1,02$	$0,88 \pm 0,39$
Миелобласты	$1,65 \pm 0,2$	$4,75 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,24$	$1,9 \pm 0,33$	$2,25 \pm 1,33$
Нейтрофильные:					
промиелоциты	$1,85 \pm 0,8$	$1,85 \pm 0,4$	$1,15 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3$
миелоциты	$11,4 \pm 1,0$	$8,2 \pm 0,6$	$7,3 \pm 1,3$	$8,3 \pm 0,8$	$7,6 \pm 0,4$
метамиелоциты	$10,3 \pm 1,0$	$9,4 \pm 0,7$	$7,9 \pm 0,7$	$9,15 \pm 1,1$	$9,8 \pm 2,4$
палочко-ядерные	$10,3 \pm 1,3$	$11,7 \pm 0,8$	$11,5 \pm 1,4$	$14,1 \pm 2,7$	$10,8 \pm 0,5$
сегментоядерные	$14,1 \pm 4,2$	$16,1 \pm 2,9$	$22,3 \pm 2,1$	$15,8 \pm 2,2$	$17,1 \pm 0,7$
Эозинофильные:					
миелоциты	$1,4 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,7$	$2,63 \pm 0,13^*$
метамиелоциты	$0,8 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$0,44 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,7$
палочко-ядерные	$0,4 \pm 0,1$	$0,61 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,3^*$
сегментоядерные	$1,7 \pm 0,3$	$1,93 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,6$	$6,5 \pm 0,8^*$
базофилы	$0,25 \pm 0,0$	$0,55 \pm 0,1$	$0,75 \pm 0,2$	$0,25 \pm 0,0$	$0,38 \pm 0,1$
лимфоциты	$23,5 \pm 3,1$	$19,7 \pm 2,6^*$	$19,8 \pm 3,4^*$	$20,75 \pm 3,5^*$	$18,5 \pm 0,53$
моноциты	$2,43 \pm 0,1$	$2,63 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,81$	$6,05 \pm 0,6^*$	$2,69 \pm 0,37$
плазматические	$0,5 \pm 0,0$	$0,53 \pm 0,06$	$0,8 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,34$	$0,5 \pm 0,0$
эритробласты	$0,48 \pm 0,1$	$0,57 \pm 0,03$	$0,4 \pm 0,09$	$0,94 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,1$
пронормоциты	$0,93 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,21$	$1,2 \pm 0,17$	$1,44 \pm 0,4$	$1,13 \pm 0,13$
Нормоциты:					
базофильные	$3,6 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,4$	$2,13 \pm 0,4$	$2,75 \pm 1,3$
полихроматофильные	$6,4 \pm 2,0$	$9,9 \pm 1,0$	$6,25 \pm 0,24$	$7,25 \pm 1,8$	$8,8 \pm 1,07$
оксифильные	$3,55 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,4$	$2,19 \pm 0,85$	$1,81 \pm 0,4$	$2,18 \pm 0,13$
миелокариоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$136 \pm 24,1$	$172 \pm 24,8$	$60,13 \pm 3,2$	$112 \pm 28,2$	$133 \pm 4,8$
мегакариоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,1 \pm 0,021$	$0,13 \pm 0,032$	$0,039 \pm 0,009$	$0,13 \pm 0,017$	$0,043 \pm 0,03$

1	2	3	4	5	6
Лейкоэритро- бластиче- ское соот- ношение	6 : 1 ± ±0,9 : 1*	4,9 : 1 ± ±0,5 : 1	8,4 : 1 ± ±1,4 : 1*	8,1 : 1 ± ±1,7 : 1*	5,6 : 1 ± ±0,9 : 1*
Индекс созре- вания:					
нейтрофи- лов	1,88 ± 0,1	0,73 ± 0,09	0,5 ± 0,04	0,65 ± 0,04	0,67 ± 0,04
эритрока- риоцитов	0,65 ± 0,1	0,76 ± 0,03	0,78 ± 0,02	0,65 ± 0,04	0,66 ± 0,03

* Показатели, достоверно увеличенные по сравнению с нормой.

их образование иммунные комплексы. Эозинофилы могут заглатывать и убивать личинки глистов, микробы, оберегают ткани от их избытка. Находятся эозинофилы в основном в тканях, кровь их только транспортирует. Повышение уровня эозинофилов в крови поддерживается невозможностью утилизировать их обилие в связи с продолжающимся воздействием стимуляторов эозинопоэза. Если в крови эозинофилов много, они дегранулируют, выделяя протеазы, повреждающие здоровые ткани; длительная эозинофилия не безвредна для организма. Для прекращения лейкоидной реакции эозинофильного типа необходимо, как и при других реакциях, убавить силу раздражителей и стимуляторов, лечить основное заболевание.

Лейкемоидные реакции двух и трех ростков миелопоэза встречаются редко. У детей их можно ожидать при сепсисе. Реакции двойного типа возможны на рак (А. И. Воробьев) в виде нейтрофильного лейкоцитоза и тромбоцитоза, реже эритроцитоза.

Эритроцитозы делят на *абсолютные*, при которых увеличивается масса циркулирующих эритроцитов, и *относительные*, или *гемоконцентрационные*. *Абсолютные вторичные эритроцитозы* связаны с гипоксией и возникают при гемоглобинопатиях, обусловленных повышенным сродством гемоглобина к кислороду и тканевой гипоксией. В ответ на гипоксию почки образуют эритропоэтин в повышенном количестве. Локальная гипоксия может развиться при заболеваниях почек или органов, сосудов, которые прямо или косвенно нарушают кровоснабжение юкстагломерулярного аппарата, в результате также стимулируется эритроцитоз.

Относительный, гемоконцентрационный, эритроцитоз развивается в результате уменьшения объема циркулирующей плазмы, обусловленного потерей жидкости (при токсической диспепсии и более сложных причинах нарушения регуляции соотношения между эритроцитами и плазмой, так называемые стресс-эритроцитозы невыясненного механизма). «Чистые» эритроцитозы в отличие от эритремии протекают только с увеличением массы циркулирующих эритроцитов, без спленомегалии и панцитоза.

Реактивные цитопении также относятся к лейкомоидным реакциям, поскольку лейкозы могут начинаться не только с лейкоцитоза, но и с лейкопении, не говоря уже о других элементах крови. Такие реакции тоже могут быть двух- и трехростковые. Это прежде всего *цитопении потребления*. У детей тромбоцитопении потребления развиваются на фоне тромбогеморрагического синдрома при различных заболеваниях, инфекционном шоке и терминальных состояниях. Лейкопения может развиваться на фоне медикаментозной терапии, особенно цитостатическими препаратами. Наиболее часто приходится наблюдать цитостатический цитопенический синдром у детей при лечении лейкозов. При цитопении потребления в миелограмме нет бластоза в отличие от тех случаев лейкоза, когда на фоне цитопении бласты из костного мозга не выходят в периферическую кровь. В сомнительных случаях, если все-таки бласты увеличены, но их не более 20—30 %, необходимо выжидать 3—4 недели, а затем повторить пункцию и исследование костного мозга.

Моноцитарные реакции у детей могут развиваться на фоне ОРЗ с проявлениями кратковременного моноцитоза (15—37 %) в периферической крови без увеличения лимфоузлов и селезенки и с некоторым увеличением числа моноцитов в миелограмме. Такую картину нужно дифференцировать с острым моноцитарным лейкозом, который у детей бывает крайне редко да и нет всех признаков, характерных для лейкоза (гиперплазия лимфоузлов, увеличение селезенки, тромбоцитопения с геморрагиями, анемия, бластоз).

Лейкемоидные реакции лимфоцитарного типа бывают у детей наиболее часто и развиваются они главным образом в виде *иммунобластного лимфаденита*. Морфологическим субстратом увеличения лимфатических узлов являются иммунобласты. Это не особые клетки, а бласттрансформированные под воздействием антигена (аллергена) лимфоциты. При инфекционном мононуклеозе такую стимуля-

цию осуществляет вирус, который может проникать в лимфоузлы, печень, селезенку и вызывать их гиперплазию большими бласттрансформированными клетками (иммунобласты-моноклеары). В настоящее время известно, что клетки инфекционного моноклеоза (моноклеары) состоят из смешанной популяции Т- и В-лимфоцитов с преобладанием Т-лимфоцитов. Характер отложения гликогена и кислой фосфатазы в моноклеарах в гранулярной форме подтверждает это (В. В. Морестова, В. В. Касаткина, 1980; данные нашей лаборатории).

Генез лимфоцитарных реакций сложен и мало изучен. Считают, что иммунобластная гиперплазия происходит в результате слабой иммунологической компетентности лимфоцитов главным образом у детей, страдающих экссудативным и лимфатико-гипопластическим диатезами, у детей с аллергической настроенностью. Именно у них при заболеваниях, порой незначительных, происходит иммунобластная инфильтрация лимфатических узлов либо слишком сильная антигенная стимуляция лимфоцитов в периферической крови, которые в результате бласттрансформируются (прививки, серьезные заболевания инфекционной природы). В пунктате лимфоузла при реактивных лимфаденитах, кроме иммунобластов, находят плазматические клетки и лимфоциты. Реактивный процесс от опухолевого отличается меньшей степенью клеточной пролиферации и отсутствием уродливых атипичных (злокачественных) клеток. Иммунобласты легко спутать с бластами, поэтому важно учитывать всю клинику заболевания, на фоне которого развилась лейкемоидная реакция, и прежде всего данные миелограммы.

Анализ историй болезни 60 детей, страдавших лейкемоидными реакциями и лечившихся в республиканском гематологическом центре, показал, что реакции лимфоцитарного типа возникали на фоне ОРЗ, инфекционного моноклеоза, хронических очагов инфекции, аллергических состояний, прививок. По нашим данным, их можно подразделить на следующие клинко-гематологические варианты:

1) реактивные лимфадениты локальные, преимущественно в области шеи, без увеличения количества лимфоцитов и общего числа лейкоцитов в периферической крови (при отитах, хроническом тонзиллите, множественном кариесе зубов);

2) реактивные лимфадениты генерализованные (полиадениты) без увеличения числа лимфоцитов в перифери-

ческой крови, но с увеличением числа лейкоцитов за счет нейтрофилов (септические состояния);

3) реактивные полиадениты с увеличением количества лимфоцитов в периферической крови (при ОРЗ, аллергических состояниях, лекарственных, пищевых аллергиях, поствакцинальные);

4) реактивные полиадениты с увеличением числа лимфоцитов и появлением мононуклеаров в периферической крови (при инфекционном мононуклеозе).

Лейкемоидных реакций лимфоцитарного типа без увеличения лимфатических узлов нам не встретилось, и сведений об этом в литературе не нашлось. Клинически дети жалоб не предъявляли. Кожа у всех была чистая. У 100 % детей определялись увеличенные лимфатические узлы, безболезненные, эластичные, подвижные, не спаянные между собой и подлежащей клетчаткой, множественные, размерами от $0,5 \times 0,5$ до 2×3 см; у $\frac{1}{3}$ детей они были только региональные. Увеличение селезенки и печени отмечено в основном у детей, перенесших инфекционный мононуклеоз. Со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, кишечника и мочевыделительной системы патологии у обследованных детей не выявлено. В периферической крови у большей половины детей отмечено увеличение общего числа лейкоцитов от 10 до $20,6 \cdot 10^9/\text{л}$, причем как у детей в возрасте до 5, так и после 5 лет. Лимфоцитов содержалось 60—82 %. У 30 % детей обнаружено увеличение СОЭ — 14—22 мм/ч. У детей, перенесших инфекционный мононуклеоз, встречались мононуклеары (2—16 %). Миелограмму при лейкемоидных реакциях сравнивали с миелограммой 86 практически здоровых детей от 1 года до 15 лет, принятой за норму. В миелограмме (см. табл. 3) при лимфоцитарных реакциях отмечено достоверное увеличение числа лимфоцитов у детей как 3—7, так и 7—15 лет. У детей с реактивными лимфаденитами, в том числе перенесших инфекционный мононуклеоз, увеличено лейкоэритробластическое соотношение.

О миелограмме при лейкемоидных реакциях нет однозначных высказываний. По одним данным, она не претерпевает качественных и количественных изменений (Г. В. Осеченская и др., 1980); по другим (В. Т. Морозова, 1976) — при лейкемоидных реакциях происходит увеличение количества миелокариоцитов, которое исчезает вместе с причиной, его вызвавшей. Наши данные подтверждают второе положение: в миелограмме увеличивается общее количество миелокариоцитов за счет элементов,

представляющих морфологический субстрат реакции, а при инфекционном мононуклеозе есть и качественный сдвиг — появляются атипичные клетки — мононуклеары. Моноцитарно-макрофагальные лейкомоидные реакции характеризуются появлением моноцитоза в крови и моноцитарно-макрофагальных инфильтратов (гранулем) в пораженных тканях. В ответ на туберкулезную инфекцию образуются туберкулезные бугорки, состоящие из макрофагов — эпителиоидных клеток и многоядерных макрофагов — клеток Лангганса.

При ревматизме находят макрофагально-лимфоцитарные гранулемы Ашоффа — Талалаева. Макрофагально-лимфоцитарный субстрат инфильтратов свидетельствует о патологии иммунных комплексов в отличие от нейтрофильно-плазмноклеточно-лимфоцитарных инфильтратов, характерных для обычного воспаления. В ответ на бактериальные, вирусные и паразитарные инвазии увеличиваются лимфатические узлы, селезенка — это также макрофагальная реакция, именуемая гистиоцитозом синусов. В диагностике помогает гистологическое исследование лимфатического узла. Такие изменения находят при иерсиниозе, гонорее.

У детей редко, но встречается *панникулит* — асептическое неспецифическое воспаление подкожной клетчатки различного генеза. Рецидивирующий ненагнаивающийся панникулит, синдром Вебера—Крисчена характеризуется скоплением макрофагов (гистиоцитов) в подкожной клетчатке, плевре, перикарде, селезенке, печени.

Макрофагальные лейкомоидные реакции необходимо дифференцировать с гистиоцитозами X, что бывает сложно, так как макрофаги при гистиоцитозах X не имеют атипичности, поэтому особо следует учитывать всю клиническую картину заболевания.

Таким образом, у детей чаще встречаются лейкомоидные реакции лимфоцитарного, а также эозинофильного типа (отношение их, по нашим данным, примерно 6:1). В основе развития лимфоцитарных реакций лежит, возможно, слабая иммунологическая компетентность лимфоцитов, обилие раздражителей, с которыми сталкивается детский организм в виде микробных антигенов, различного рода аллергенов, вакцин.

Повышение уровня эозинофилов в крови поддерживается невозможностью утилизации их в связи с продолжающимся воздействием стимуляторов эозинопоэза, которые выбрасываются тучными клетками в ответ на поглоще-

ние комплексов антиген — антитело. Так, у больного С. К. эозинофилия в крови длительное время поддерживалась трихинеллезными антигенами и антителами к ним, которые беспрерывно поглощались макрофагами, а те выбрасывали стимуляторы эозинопоэза. Только в процессе лечения этот порочный круг прервался. Для прекращения лейкоцитарной реакции любого типа необходимо лечить основное заболевание, устранить либо уменьшить силу раздражителей и стимуляторов, с исчезновением которых проходят и лейкоцитарные реакции.

ГЕЛЬМИНТОЗЫ

Гельминтозы относятся к паразитарным болезням человека, вызываемым паразитическими червями. Кроме гельминтозов, сюда входят протозойные болезни: лямблиоз, токсоплазмоз, амебиаз, мочеполовой трихомоноз, балантидиаз, малярия, лейшманиозы.

История гельминтозов начинается с «Папирусов Эберса» (1875), где даны первые сведения об аскаридозе и ленточных гельминтах. Термины «helmins» и «ascaris» введены Гиппократом. Большой вклад в науку о гельминтозах и их лечении внес таджикский врач, ученый и государственный деятель Ибн Сина, известный в Европе под именем Авиценны. Средством, которое он предложил для лечения гельминтозов — мужской папоротник, мы пользуемся до сих пор.

Систематизировал гельминты Карл Линней (1788), а классификацию гельминтозов человека разработал К. И. Скрябин (1940). Он является основоположником и организатором советской гельминтологической науки, им введено понятие «дегельминтизация».

Распространение патогенных гельминтов и простейших массовое и является проблемой глобального значения. Паразитозы представляют серьезную угрозу здоровью людей, особенно в детском возрасте, оказывая на организм сенсibiliзирующее, а также токсическое и механическое воздействие. Питаясь за счет хозяина (белки, жиры, углеводы, витамины, микроэлементы), они нарушают обменные процессы и ослабляют защитные силы организма. Гельминты-гематофаги приводят к анемии. При инвазии гельминтов и простейших развивается дисбактериоз в кишечнике, повышается восприимчивость к дизентерии, брюшному тифу, вирусному гепатиту и другим инфекциям, отягощается их клиническое течение.

Описано 250 видов гельминтов и 15 видов патогенных простейших, паразитирующих у человека. На территории нашей страны зарегистрировано 65 видов гельминтов и более 10 видов патогенных простейших, обитающих в организме человека. В развитых европейских странах, в том числе и в СССР, повсеместно распространены энтеробиоз, аскаридоз, трихоцефалез, лямблиоз, трихомонозы и другие паразитарные инфекции. По данным ВОЗ (1978), в странах с жарким климатом, кроме указанных инфекций, широко распространены анкилостомидозы и стронгилоидозы, фасциолезы и филяриатозы, а также амебиаз и тропическая малярия. Только в Африке от малярии ежегодно умирает до 1,5 млн детей. К. И. Скрябин писал о «подрывной, диверсионной деятельности грандиозного мира гельминтов, систематически и планомерно подтачивающих здоровье людей, ...какой богатейший арсенал

орудий механического и биохимического нападения выработан этим агрессором в процессе длительной филогенетической эволюции!..»

К. И. Скрябин разделил паразитирующие у человека гельминты на три класса: I класс — нематоды — круглые черви, II класс — цестоды — ленточные черви и III класс — трематоды — сосальщики. У детей наиболее часто паразитируют следующие гельминты (по классам):

Нематоды — аскариды, власоглавы, острицы (энтеробиоз), анкилостомы, трихинеллы, стронгилиды (кишечная угрица);

цестоды — цепень карликовый (гименолепидоз), цепень бычий, цепень свиной, широкий лентец;

трематоды — легочная двуустка, печеночная двуустка, кровяной сосальщик.

АСКАРИДОЗ

Наиболее изученным представителем класса круглых червей у детей являются аскариды. Зараженность детского населения Белоруссии аскаридозом составляет около 30 % (наши данные 1981 г), в то время как в других регионах, в странах с жарким климатом зараженность повышается до 70 % и более (в Нигерии).

Этиология. Возбудителем аскаридоза являются аскариды — гельминты, при заражении которыми отчетливо наблюдаются два этапа или фазы инвазии детского организма: 1) этап развития и миграции личинок, во время которого они нуждаются в большом количестве кислорода; 2) этап кишечного паразитирования взрослых гельминтов. Заражается ребенок в результате проглатывания яиц аскарид, содержащих зрелые кольцеобразно свернутые подвижные личинки. Через несколько часов после попадания в тонкий кишечник, освободившись из яиц, личинки внедряются в сосуды кишечной стенки, током крови разносятся в печень, затем в нижнюю полую вену, из нее — в правое предсердие, затем через легочную артерию проникают в легкие, где повторно пробуравливают стенки сосудов и с излившейся кровью выходят в просвет альвеол, бронхиол. Дальше в результате своей активности и движения мерцательного эпителия личинки достигают трахеи, глотки, где заглатываются, попадают в желудок, затем в кишечник.

Миграционная фаза (первый этап) занимает около 15 дней. А весь период развития аскариды с момента проглатывания человеком яйца до кладки яиц взрослым гельминтом занимает около 15 недель. Второй этап начинается после попадания личинки в кишечник, эта среда в просвете тонкого кишечника обеспечивает дальнейшую жизнедеятельность паразита. Взрослые аскариды обитают в тонком кишечнике человека в течение года, и все это время не прекращается кладка яиц, в сутки одна аскарида-самка откладывает 240 тыс. яиц.

Патогенез. Развитие патологических проявлений в организме ребенка зависит от фаз паразитирования аскарид. Патогенез первой фазы связан с сенсибилизацией организма ребенка продуктами обмена развивающихся личинок и распадом погибающих, а кроме того, с механической травмой печени и особенно легких в связи с образующимися кровоизлияниями и последующим воспалением при участии большого числа эозинофилов. В печени очаги повреждения носят характер острого воспалительного гепатита, в легких — очаговой бронхопневмонии. Личинки могут застревать в отдельных тканях, вокруг них образуются воспалительные очаги, небольшие абсцессы, некрозы. При хорошей иммунной сопротивляемости организма личинки под действием

антител теряют свою активность, гибнут, подвергаются лизису и фагоцитозу. Этот процесс усиливается с каждым последующим заражением. Много личинок гибнет в кишечной стенке и в печени, в результате прекращается реакция в легких и развитие аскарид. У детей младшего возраста иммунная сопротивляемость паразитарным инфекциям недостаточна, отсюда дети больше подвержены инвазии аскаридами и другими гельминтами.

Патогенез второй фазы аскаридоза связан с паразитированием аскарид в кишечнике, где продолжается сенсибилизирующее действие паразита на организм, а кроме того, токсическое воздействие продуктами жизнедеятельности аскарид. Аскаридные токсины оказывают рефлекторное и гуморальное влияние на различные органы. Действуя на интерорецепторы слизистой оболочки кишечника, аскаридные токсины обуславливают стойкий рефлекторный спазм, вызывая кишечную непроходимость, заворот, инвагинацию, дискинезию желчевыводящих путей, рефлекторную симптоматику, сопровождающуюся болями в животе. Токсическое поражение организма ребенка проявляется нарушением пищеварительной и нервной систем. Аскариды своей массой оказывают на организм механическое воздействие — obturационную непроходимость кишечника, закупорку желчных путей, могут пробуравливать ткань печени, проникать в панкреатические ходы, в брюшную полость, вызывая перитонит. Мигрируя из кишечника в желудок и пищевод, они проникают в ларингеальную щель, трахею, бронхи, закупорка которых в большинстве случаев ведет к смертельному исходу. Описаны случаи проникновения аскарид в евстахиеву трубу и среднее ухо, в нижний слезный канал, в лобные пазухи, головной мозг; у девочек — заплззание в вагину и мочевые пути.

Клиническая картина. В клинике аскаридоза, как и в патогенезе, имеют значение фазы развития и паразитирования аскарид в организме. Клинические проявления в миграционной фазе аскаридоза — это аллергические высыпания на коже, наличие большого числа эозинофилов в периферической крови. Могут развиваться острая бронхопневмония и бронхит, сопровождаемые повышением температуры до 40 °С, затрудненным дыханием, кашлем (иногда мучительным), выраженными объективными признаками со стороны легких: прослушиваются сухие или влажные хрипы, выявляется укорочение перкуторного тона, иногда шум трения плевры, в редких случаях возникает экссудативный плеврит с наличием эритроцитов и эозинофилов в выпоте. В экссудате могут быть найдены личинки аскарид; кашель принимает характер астматического. На рентгенограмме выявляется нестойкая очаговая инфильтрация легких. Первая фаза аскаридоза может протекать в виде крапивницы, сопровождающейся иногда сильным зудом, лихорадкой. В 1924 г. Фанкони описал эту раннюю стадию аскаридоза, назвав ее крапивной лихорадкой, при которой, кроме полиморфной сыпи, появляются мелкие пузырьки на коже, причем даже на коже подошв и ладоней. Пузырьки лопаются, что ведет к шелушению кожи, и в связи с этим при аскаридозе ставят ошибочный диагноз скарлатины.

Вторая фаза паразитирования аскарид в организме ребенка (кишечная) протекает с ведущими явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта. Наблюдаются расстройство аппетита, его извращенность, нередко полное отсутствие, тошнота, реже рвота независимо от характера пищи и аппетита. Боли в животе — в подложечной области, в области пупка, слепой кишки — также не зависят от приемов пищи. Боли в области слепой кишки нередко служат причиной неправильного диагноза (и оперирования) аппендицита. Исследование желудочной секреции отмечает понижение кислотности до полной ахилии, редко

можно отметить повышенную кислотность. Важно, что удаление аскарид ведет к нормализации желудочной секреции. Прекращаются и дискинезии желчевыводящих путей. Во второй фазе весьма часты кишечные явления в виде энтеритов, носящих аллергический характер. Особенно тяжело аскаридозный энтерит (энтероколит) может протекать у детей младшего возраста. При лечении аскаридоза или самопроизвольном выходе аскарид ребенок довольно быстро выздоравливает.

Вторая фаза аскаридоза, как и первая, может сопровождаться длительной субфебрильной температурой, крапивной лихорадкой, симптомокомплексом бронхиальной астмы, эозинофилией. Явления со стороны нервной системы могут быть ведущими, так же как и со стороны желудочно-кишечного тракта. У детей раннего возраста — это раздражительность, капризность, беспокойный сон, у старших — быстрая утомляемость, рассеянность, ночные страхи, приступы резких головных болей. Иногда появляются и такие симптомы, как подергивание лица и конечностей, нередко напоминающие хорею, возможны истерические припадки. Нелеченный аскаридоз ведет к резкому истощению ребенка, падает масса тела, нарастает интоксикация, могут появиться менингеальные симптомы, напоминающие туберкулезный менингит. В отличие от неинвазированных у детей с аскаридозом инфекционные и другие заболевания протекают гораздо тяжелее и длительнее. Это подмечено при дизентерии, брюшном тифе, скарлатине, туберкулезе, лейкозах, поскольку аскариды оказывают иммунодепрессивное действие на организм ребенка.

Лечение. При явной клинической симптоматике аскаридоза и (или) обнаружении в испражнениях яиц аскарид (копроовоскопические данные), особенно при сочетании с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой, ставится диагноз аскаридоза и для лечения назначают *вермокс*, *комбантрин*, *суспензию пирантела*, *левамизол (декарис)*. За неимением этих высокоэффективных препаратов можно использовать и менее эффективные средства: *пиперазин*, *нафтамон*, *кислород*. *Вермокс (мебендазол)* принимают по 100 мг (1 таблетка), лучше утром, натощак, с последующим легким молочно-растительным завтраком. При большой зараженности аскаридами лечение проводят в течение 3 дней. Курсы лечения можно повторять спустя 2 и 4 недели.

Детям раннего возраста (1—2 года) назначают 50 мг вермокса на прием, такими же курсами. Эффективность лечения — 100 %.

Комбантрин (пирантел) назначают по 10 мг/кг массы тела ребенка 2 раза в сутки в течение 1—3 дней. В 1 таблетке комбантрина содержится 250 мг препарата и столько же в 5 мл жидкого препарата. В зависимости от возраста ребенка препарат дают в следующих дозах: детям от 6 месяцев до 2 лет (включительно) — 0,5 таблетки, 2—6 лет — 1, 6—12 лет — 2 и старше 12 лет — 3 таблетки. Во избежание побочного действия (тошнота) указанную суточную дозу нужно разделить на два приема. *Пирантел* дают соответственно по 2,5, 5, 10 и 15 мл.

Левамизол (декарис, аскаридол) назначают из расчета 5 мг/кг массы тела однократно. Часто принимать его нежелательно, так как этот препарат способен вызывать аплазию костного мозга, хотя как антигельминтик он весьма эффективен. Назначают левамизол и в качестве иммуностимулятора (модулятора), в любом случае детям его нужно давать с большой осторожностью.

Эпидемиология и профилактика. Источником заражения является больной аскаридозом человек. Распространен аскаридоз в зонах тропического, субтропического и умеренного климата при наличии достаточной влажности, отсутствует в зоне вечной мерзлоты и пустынях и сухих степях. Пораженность детского населения аскаридозом выше, чем

взрослых, в результате недостаточного иммунитета у детей, а также несоблюдения ими мер личной гигиены. Наиболее распространен аскаридоз среди детей в возрасте от 1 года до 10 лет.

Оптимальная температура для развития яиц аскарид во внешней среде — около $+24^{\circ}\text{C}$. Под снегом яйца аскарид перезимовывают при температуре -30°C , а при температуре выше $+50^{\circ}\text{C}$ быстро погибают. Известно, что в почве районов умеренного климата яйца могут оставаться жизнеспособными в течение 7—10 лет (Л. И. Оганов, 1984). Дети заражаются главным образом весной, когда сходит снег и есть большая возможность контакта с землей, загрязненной человеческими фекалиями и яйцами аскарид; при употреблении в пищу ягод (клубника), овощей (редиска, лук, морковь, огурцы, помидоры), инфицированных созревшими яйцами аскарид (особенно этот путь заражения возможен в населенных пунктах сельской местности, где распространен обычай удобрять огороды необезвреженными фекалиями). Сезонами массового развития яиц являются весенне-летний и летне-осенний. В этот же период идет и массовое заражение детей.

Таким образом, основными факторами в механизме заражаемости аскаридозом являются почва, загрязненная яйцами аскарид, немытые руки ребенка, овощи и некоторые ягоды (клубника), в меньшей степени мухи, пыль, вода.

Профилактика аскаридоза включает охрану внешней среды ребенка от загрязнения яйцами паразита, массовую дегельминтизацию. Личная профилактика должна предусматривать личную гигиену, особенно важно следить за чистотой рук у детей. Овощи, ягоды, особенно клубнику, нужно мыть проточной водой, затем обварить кипятком. Клубника при этом не теряет ни вида, ни аромата, ни вкуса, если сделать это непосредственно перед употреблением. Чтобы ягоды не были теплыми после кипятка, их нужно обмыть холодной водой.

Профилактическую дегельминтизацию осуществляют теми же препаратами, что и лечение (вермокс, комбантрин, пиперазин и пр.). Профилактические мероприятия должны быть направлены на выявление очагов инвазии. Выделяют три типа очагов аскаридоза: интенсивные, при наличии в очаге 25—30 % и более лиц, зараженных аскаридозом; средней интенсивности (с пораженностью аскаридами 6—20 % населения) и неинтенсивные (с пораженностью ниже 6 %). В интенсивных очагах дегельминтизации подлежит все население 2 раза в год. Через 3 месяца после второй дегельминтизации проводят контрольное обследование выборочной группы населения (200—300 человек). При уменьшении зараженности (менее 25—30 %) дегельминтизацию проводят только в микроочагах: первую — в конце весны — начале лета, вторую — в начале зимы. Особенно это касается детских коллективов.

ТРИХОЦЕФАЛЕЗ

Этиология. Возбудитель трихоцефалеза — власоглав, относится к мелким нематодам длиной 35—50 мм (в отличие от самого крупного нематода — аскариды, достигающей 25—40 см). Паразитирует власоглав в толстом кишечнике, местом его обитания являются слепая кишка, червеобразный отросток и восходящая часть толстой кишки. При интенсивной инвазии паразит обитает во всех отделах толстого кишечника и в нижнем отрезке тонкого. Передним тонким концом он активно внедряется в слизистую, подслизистую и мышечную оболочки стенки кишки и питается за счет слизистой оболочки, а также кровью.

Патогенез. В развитии патологических процессов в организме при трихоцефалезе имеет значение, как и при аскаридозе, аллергическое, токсическое и механическое воздействие паразита. В случае трихоцефалеза аллергическое и механическое воздействие менее выражено, чем при аскаридозе, а преобладает токсическое.

Внедрение власоглава в слизистую оболочку и более глубокие слои кишки вызывает отек, инфильтрацию и кровоизлияния на местах инвазии. Все это способствует проникновению микрофлоры в пораженные участки и формированию воспалительной реакции. Длительное раздражение интерорецепторов в толстой кишке приводит к рефлекторным функциональным расстройствам желудка, двенадцатиперстной кишки. Интоксикация, а также кровопотеря влекут за собой анемию и нарушения со стороны нервной системы, последние изменения более выражены при интенсивной инвазии.

Клиническая картина. Для трихоцефалеза характерны упорная головная боль, головокружение, бессонница, у детей младшего возраста — судорожные приступы, раздражительность. Со стороны крови отмечается гипохромная анемия. Изменения пищеварительной системы — это боли в животе, дети старшего возраста локализируют их в области слепой кишки и в других отделах кишечника. Могут наблюдаться тошнота, рвота, поносы, сменяющиеся запорами. Понижение аппетита, как правило, сочетается с понижением кислотности желудочного сока.

Клинические формы проявления заболевания зависят от интенсивности инвазии, реактивности организма ребенка и сопутствующих заболеваний. При неинтенсивной инвазии трихоцефалез может протекать субклинически.

Лечение. Терапевтические мероприятия при трихоцефалезе заключаются в дегельминтизации препаратами, которыми лечат аскаридоз. Наиболее эффективен *вермокс* (*мебендазол*). В течение 3 дней 0,05—0,1 г вермокса (в зависимости от возраста ребенка) делят на два приема в сутки. Применяют и менее эффективные препараты — дифезил, бемосат, нафтамон, кислород.

Эпидемиология и профилактика. Паразитирует власоглав в кишечнике ребенка около 5 лет, в течение этого времени непрерывно происходит кладка яиц, которые из кишечника попадают в окружающую среду. Наиболее благоприятные условия для их развития создаются в почве при температуре около +30 °С и высокой относительной влажности воздуха. Таким образом, трихоцефалезом поражается население в основном в регионах с теплым и умеренно влажным климатом. Дети всех возрастных групп заражаются одинаково часто. Пути заражения власоглавами те же, что и при аскаридозе. Следует только добавить, что распространению трихоцефалеза может способствовать использование воды открытых водоемов, в которые спускаются неочищенные или недостаточно очищенные бытовые сточные воды. Риск заражаемости населения, в том числе детей, возрастает при использовании такой воды для полива огородов (В. А. Булгаков, Л. И. Очаков, Е. А. Шабловская, 1984).

Профилактика трихоцефалеза не отличается от таковой при аскаридозе. Отсутствие при трихоцефалезе высокоэффективных (за исключением вермокса) и малотоксичных антигельминтиков требуют еще более эффективных, чем при аскаридозе, мероприятий, направленных на предупреждение инфицирования яйцами власоглавов окружающей среды ребенка.

ЭНТЕРОБИОЗ

Этиология. Возбудитель энтеробиоза — острица, мелкая нематода длиной от 2 до 12 мм, паразитирует в нижней части тонкого и верхних отделах толстого кишечника. До достижения половой зрелости острицы фиксируются головным концом к слизистой оболочке. После оплодотворения яйцевых клеток в матке острицы яйца очень быстро начинают расти и переполняют взрослых самок, которые теряют способность прикрепляться к стенке кишки и кишечной перистальтикой прогоняются к прямой кишке, после чего паразиты выбрасываются с испражнениями или активно выползают из анального отверстия. Продолжительность жизни паразита 3—4 недели, за этот короткий период самка успевает отложить 10—12 тыс. яиц. Яйца самки откладывают преимущественно в перианальных складках, в месте перехода слизистой оболочки в кожу (ползание по телу ребенка совершается во время ночного сна), на бедрах, на коже живота, в области вагины у девочек. Кладка яиц сопровождается выделением жидкости, которая вызывает мучительный зуд. Через 4—6 ч в яйцах, находящихся на теле, созревают инвазионные личинки, которые способны к дальнейшему развитию, как только попадают в кишечник. Установлено, что во внешней среде могут развиваться только те яйца остриц, которые отложены на теле человека самкой, активно выползшей из анального отверстия.

Патогенез. Патогенное воздействие остриц на детский организм складывается из механического и токсического. Не менее важное место занимает сенсibilизация организма ребенка продуктами обмена паразита, что сопровождается эозинофилией и развитием зудящих дерматитов.

Клиническая картина. Тяжесть клинических проявлений зависит от интенсивности инвазии. Основной жалобой является зуд в области перианальных складок, промежности, вагины у девочек, при тяжелой инвазии зуд продолжает беспокоить ребенка и днем и ночью, дети часто просыпаются, плачут. Расстройство сна быстро отражается на общем состоянии ребенка. Появляются раздражительность, капризность. У некоторых выражены головная боль, обмороки, судорожные приступы. Дети теряют аппетит, быстро худеют. Расчесывание кожи нередко вызывает появление экземы, гнойничковой сыпи. При интенсивно выраженной инвазии могут наступить расстройства со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, вздутие живота, запоры, поносы с примесью слизи и крови. Заползание остриц в половые органы способствует развитию вульвитов и вагинитов. У больных детей могут появиться недержание мочи, половое возбуждение, онанизм. Самое тяжелое осложнение энтеробиоза — аппендицит и перитонит.

Распознается энтеробиоз на основании клинических проявлений — наличие зуда, а также при обнаружении яиц остриц, снятых со складок в перианальной области с помощью липкой полиэтиленовой прозрачной ленты. (Липкая бумага для детского конструирования тут же приклеивается на предметное стекло и благодаря тому, что она прозрачная, яйца остриц хорошо видны.) Исследование на энтеробиоз необходимо делать трехкратно, поскольку при однократном обследовании выявляемость не превышает 50 %.

Лечение. При энтеробиозе назначают *вермокс (мебендазол)*, *комбантрин*, *левамизол* в тех же дозах и по той же методике, что и при аскаридозе. Рекомендуют также *пиперазин*, *тиабендазол*, *кислород*.

Контроль за эффективностью лечения проводят через 3 недели после приема препаратов, трехкратно, ежедневно или через день. Лечение может быть успешным только при строгом соблюдении санитарно-гигиен-

нического режима, исключая повторное заражение. Это ряд профилактических мероприятий, включающих подмывание ребенка теплой водой с мылом на ночь и утром; сон в трусах и ежедневная их смена, ежедневная смена постельного белья или проглаживание его горячим утюгом, содовые очистительные клизмы на ночь; соблюдение чистоты рук и ногтей. Необходимо вести борьбу с вредными привычками детей — сосать пальцы, грызть ногти, ковырять пальцами в носу и зубах. Энтеробиоз не зря называют «болезнью грязных рук», от него можно освободиться только соблюдая чистоту рук. Взрослые без медикаментозной терапии путем тщательного мытья рук с мылом (перед едой, перед сном и после сна, после посещения туалета и пр.) освобождаются от энтеробиоза в течение месяца. Необходимо строгое соблюдение элементарных правил личной гигиены.

Эпидемиология и профилактика. Источником заражения является больной человек, рассеивающий яйца остриц во внешней среде. При расчесывании зудящих мест яйца паразита попадают под ногти, с загрязненных рук — на пищевые продукты, непосредственно в полость рта ребенка, а также на предметы обихода, игрушки, вдыхаются с пылью. Основным фактором передачи при энтеробиозе являются руки. Заражение детей энтеробиозом возможно в плавательных бассейнах.

Профилактические мероприятия включают своевременное выявление зараженных острицами людей и лечение их. Особое внимание профилактике энтеробиоза должно уделяться в детских коллективах. Кроме личной гигиены ребенка, необходимо следить за чистотой помещений, игрушек, стульчаков, горшков и пр. Противоэнтеробиозные мероприятия эффективны в том случае, если они проводятся одновременно в детском учреждении и семьях детей, посещающих соответствующий коллектив.

АНКИЛОСТОМИДОЗЫ

Этиология. Возбудителями анкилостомидозов являются два вида нематод: *Ancylostoma duodenale* и *Necator americanus*. Анкилостомы — мелкие нематоды длиной 7—15 мм, во взрослом состоянии локализуются у человека в двенадцатиперстной кишке и верхней части тонкого кишечника, крепко фиксируясь к слизистой оболочке их стенок. Яйца выделяются с испражнениями наружу, в течение 1—2 суток созревают до стадии личинок, которые могут длительно жить в почве (проникая в глубину до 1 м). Инвазионно способные личинки поднимаются по влажной траве и ветвям. В организм ребенка проникают через кожу при хождении босиком, лежании на земле и пр. Попадая в кровеносные сосуды, личинки пассивно движутся с кровью в капилляры легких, через их стенки попадают в альвеолы. Мерцательным эпителием дыхательных путей прогоняются вверх, в гортань, глотку, проглатываются. В кишечнике фиксируются к слизистой оболочке кишки и начинают расти. Спустя 4—5 недель от момента заражения начинается кладка яиц. Если заражение личинками происходит через пищу, они в кишечнике непосредственно начинают развиваться во взрослых паразитов.

Патогенез. Патогенетические механизмы влияния анкилостомидоза связаны с алергизирующим, механическим, токсическим и анемизирующим воздействием паразитов на организм. При интенсивной инвазии может развиться тяжелая железодефицитная анемия, так как паразиты ранят слизистую оболочку кишечника и поглощают кровь. Кроме того, меняя места прикрепления и выделяя антикоагулянты, анкилостомы оставляют длительно кровоточащие ранки, что служит патогенетической основой развития тяжелой анемии.

Клиническая картина. Во время миграции личинок могут отмечаться аллергические папулезные высыпания на коже в местах инвазии паразитов, в легких — эозинофильные инфильтраты, эозинофилия, лихорадка. Аллергические проявления могут продолжаться около 3 недель. Когда же личинки фиксируются в двенадцатиперстной кишке и начинается паразитирование взрослых особей, дети жалуются на боли в животе, главным образом в эпигастральной области. Нарушаются аппетит, стул, могут присоединиться рвота, изжога, извращение аппетита. Кислотность желудочного сока, как правило, снижена. Нередко обнаруживаются увеличенные печень и селезенка. При исследовании сывороточного железа находят резкое его понижение. Ребенок постепенно бледнеет, в периферической крови уменьшается число эритроцитов, падает уровень гемоглобина, обнаруживается резкая гипохромия эритроцитов. Яйца анкилостом находят в фекалиях, а также в дуоденальном содержимом при зондировании. При интенсивной инвазии могут развиваться кахексия и тяжелая анемия с присоединением инфекции, от чего больной ребенок может погибнуть.

Лечение. Для лечения анкилостомидоза применяют те же антигельминтики, что и при лечении аскаридоза: *вермокс*, *комбанtrin*, *левамизол*. При легкой степени анемии препараты железа назначают внутрь, при тяжелой (с гемоглобином менее 70 г / л) — внутримышечно (см. лечение железодефицитной анемии). Хорошо зарекомендовал себя в детской практике такой препарат, как *феррум Лек*, который на первом году жизни ребенка вводят по 0,5 мл внутримышечно ежедневно в наружный квадрант ягодицы (не попасть под кожу), детям старшего возраста — по 1—2 мл также внутримышечно, до восстановления гемоглобина на уровне 100 г / л, затем лечение продолжают таблетированными препаратами железа (*ферролекс*, *ферроцерон*, *феррокаль и др.*) до нормализации периферической крови. В профилактических целях рекомендуется давать 0,5—0,25 лечебной дозы препаратов железа 10 дней каждого месяца в течение двух лет, с контролем сывороточного железа. Естественно, необходимо следить, чтобы не произошло повторного заражения анкилостомидозом после дегельминтизации.

Эпидемиология и профилактика. Анкилостомидозы (анкилостома и некатор) наиболее распространены в регионах с влажным субтропическим климатом. Для развития яиц и личинок анкилостом требуется постоянно влажная почва, поэтому ареал анкилостомоза совпадает с зоной влажных тропиков.

Источником заражения является больной человек. Факторами передачи служат почва, фрукты, ягоды, овощи и другие продукты питания, куда может попасть личинка паразита.

Основой профилактики анкилостомидоза является проведение дегельминтизации зараженного населения в эндемических очагах 2 раза в год и охрана окружающей среды от загрязнения фекалиями человека. В нашей стране зонами паразитирования анкилостомид являются влажные субтропики Кавказа и сухие субтропики Средней Азии. В последние годы в борьбе с анкилостомидозом достигнуты значительные успехи. Однако в связи с большим потоком иностранных студентов, специалистов, а также приездом советских граждан из-за рубежа, работавших в эндемичных районах по анкилостомидозу, возможен завоз анкилостомидоза из тропических стран.

СТРОНГИЛОИДОЗ

Этиология. Стронгилиды (русское название «кишечная угрица») — микроскопические нематоды длиной 2,2 мм, длина личинок 0,2—0,5 мм.

Паразитируют в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике человека, заражаются чаще дети. Самки паразитов поселяются в просвете либеркуновых желез, на дно которых откладывают яйца. Развившиеся из яиц личинки через ткани слизистой оболочки кишки попадают в просвет кишечника и созревают уже во внешней среде до инвазионно способных личинок, проникающих в организм ребенка через кожу. Во внешней среде личинки стронгилид не обладают такой подвижностью, как личинки анкилостом. Заражение ребенка может произойти при контакте с загрязненной почвой, через продукты питания и другие предметы.

Циклы личиночной стадии у анкилостом и стронгилид похожи. Проникая через кожу, а затем с током крови в сердце, легкие, они попадают в пищеварительный тракт, где оседают в слизистой оболочке тонкого кишечника. Личинки стронгилид в значительной мере повреждают места своего внедрения, а при интенсивной инвазии даже слизистую оболочку желчевыводящих путей.

Патогенез. Имеет значение сенсибилизация организма, обусловленная миграцией личинок, а также оседанием их в тканях, где они развиваются до зрелых особей и откладывают яйца. Способность личинок проникать через слизистые оболочки, кожу делает возможным последующие аутоинвазии. В результате стронгилоидоз — длительная инвазия без тенденции к самоизлечению. В патологический процесс вовлекаются многие органы и ткани, в которых развиваются деструктивно-воспалительные изменения от воздействия ферментов и продуктов обмена паразита.

Клиническая картина. Для стронгилоидоза характерны эозинофилия, аллергические уртикарные высыпания и зуд кожи, эозинофильные инфильтраты в легких, кишечнике. При массивном кишечном паразитировании наблюдаются боли в животе, тенезмы, жидкий стул с примесью крови. В случае затяжного течения отмечаются неустойчивый стул, снижение кислотности желудочного сока, дискинезия желчевыводящих путей, спастический колит. Поражение дыхательной системы проявляется кашлем с выделением мокроты, в которой находят личинок паразита. Могут развиваться функциональные расстройства нервной системы в виде астенического синдрома. Приводим наше наблюдение.

В 1967 г. в детское отделение поступил А. С., 10 лет, с высокой эозинофилией. Анализы крови в динамике показывали от 80 до 60 % зрелых эозинофилов, $10-12 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитов. Мальчик всесторонне обследован. Многократно исследован кал на яйца глистов и дуоденальное содержимое на яйца паразитов, но все было безуспешно, пока не взяли на анализ свежий кал в теплом виде, где и были обнаружены личинки стронгилид. После обнаружения личинок стронгилид из анамнеза узнали, что год назад мальчик с родителями летом отдыхал в Сочи. В том же году он перенес какую-то кишечную инфекцию с кратковременным жидким стулом и болями в животе, посевы на дизентерию были отрицательными. Стало очевидным, что мальчик заразился стронгилоидозом на Кавказе, где распространена эта паразитарная инфекция. Была определенная и клиническая картина: боли в животе, жидкий стул. Во время профилактического осмотра в школе мальчику был назначен анализ крови, в котором установлена высокая эозинофилия, с чем он и поступил в стационар с длительностью заболевания более года. В те годы лечение стронгилоидоза проводилось генцианвиолетом, чем и был пролечен наш больной (20 мг / кг массы тела 3 раза в сутки в течение 10 дней). После первого курса лечения больного выписали с 20 % эозинофилов в периферической крови. Через месяц курс лечения повто-

рили, в результате которого кровь нормализовалась. При повторных исследованиях (методом Бермана) личинки стронгилид не были обнаружены.

Лечение. В настоящее время предлагаются препараты, которыми лечат прочие нематодозы. Е. А. Шабловская (1984) рекомендует *тиабендазол* по 25 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в течение 2 дней, причем контроль за качеством лечения необходимо осуществлять ежемесячно в течение полугода путем исследования фекалий методом Бермана. Эффективность препарата — 75—90 %.

Эпидемиология и профилактика. Стронгилоидоз встречается на всех континентах, но чаще в странах с влажным тропическим климатом. По данным различных авторов, зараженность стронгилоидозом в этих странах достигает более 60 % (в Папуа — Новая Гвинея — в 5—49 % случаев; в странах Африки — Нигерия, Уганда — методом нативного мазка выявляется 24—30 %; во влажных тропических районах Южной Америки: в Бразилии — 35 %, Перу — 61 %). В странах Европы стронгилоидоз встречается в 0,37—20,6 % случаев. Очаги стронгилоидоза, как и анкилостомидоза, могут формироваться в шахтах, в специализированных интернатах для лиц с нарушением психики. Основным источником заражения является больной человек.

В основе профилактики стронгилоидоза предусматривается своевременное выявление и лечение инвазированных, охрана окружающей среды от загрязнения фекалиями. Плановое обследование на стронгилоидоз проводится среди сельского населения; обследуются также шахтеры, лица в интернатах, особенно психически неполноценные, где создаются очаги инвазии. Необходима санитарно-просветительная работа среди всего населения, особенно среди контингентов угрожаемых — сельские работники, шахтеры.

ТРИХИНЕЛЛЕЗ

Этиология. Трихинеллез — нематодоз, вызываемый очень мелкими нематодами (1,5—4 мм) — *Trichinella spiralis*, которые паразитируют в организме человека и некоторых домашних и диких животных (свинья, собака, кошка, грызуны, волк, медведь, лисица, барсук и др.). В настоящее время известно 60 видов млекопитающих (плотоядных, всеядных, насекомоядных и грызунов, ластоногих и китообразных), являющихся хозяевами трихинелл (В. А. Булгаков, 1984). Половозрелые и личиночные стадии трихинелл паразитируют в одном и том же хозяине, окончательном и промежуточном.

В разделе о лейкомоидных реакциях приведена история болезни мальчика, пораженного трихинеллезом.

Заражение трихинеллезом происходит при употреблении в пищу плохо проваренного трихинеллезного мяса, в котором содержатся личинки паразита, заключенные в капсулы. При переваривании мяса в желудочно-кишечном тракте капсулы растворяются, личинки освобождаются, попадая в тонкий кишечник. Примерно через двое суток личинки превращаются в половозрелых самок и самцов, и уже через 80—90 ч после заражения начинается рождение новых личинок (самки — живородящие). Каждая самка за 56 дней своей жизни дает до 2000 личинок, которые с током лимфы и крови разносятся в разные органы и ткани. В скелетной мускулатуре личинки выделяют гналуронидазу и проникают в сарколемму мышечного волокна, где через 18—20 дней после заражения сворачиваются спиралью и становятся инвазионными. Затем вокруг три-

хинеллы образуется соединительнотканная капсула, которая примерно через 2 года после заражения полностью обызвествляется. У человека трихинеллы чаще поражают ножки диафрагмы, межреберные и брюшные мышцы, язык, жевательные мышцы, мышцы гортани (В. А. Булгаков, 1984).

Патогенез. В развитии заболевания имеет значение сенсибилизация организма ребенка продуктами обмена и распада личинок и зрелых трихинелл. Кроме того, происходит повреждение тканей в местах паразитирования с появлением кровоизлияний, реактивного воспаления лимфоузлов, разрушением мышечной ткани.

Клиническая картина. Проявляется трихинеллез лихорадкой ремиттирующего характера, отеками (особенно лица), мышечными болями, эозинофилией. В тяжелых случаях заболевание начинается с желудочно-кишечных расстройств, болей в животе, тошноты, рвоты, отрыжки. Температура повышается до 38—39 °С, появляются отеки и сильные боли в мышцах. Мышцы становятся плотными, болезненными, в связи с чем затруднены и болезненны движения в суставах, в глазных яблоках, возникают боли при движении языка, нарушается речь, при поражении мышц гортани наступает афония. В периферической крови на фоне лейкоцитоза высокая эозинофилия (от 20 до 80 %). Осложнения трихинеллеза почти всегда развиваются в виде пневмонии и миокардита.

В диагностике, помимо специфической клинической картины, большое значение имеют эпидемиологические данные: употребление в пищу недостаточно термически обработанного свиного или другого вида мяса, как правило, группой лиц ведет к групповому заболеванию.

Лечение. В тяжелых случаях трихинеллеза назначают *тиабендазол* по 25 мг / кг массы тела в сутки, разделенный на 3 приема через час после еды в течение 5—10 дней. Одновременно дают *противогистаминные препараты, препараты калия, сердечные средства, витамины группы В, аскорбиновую кислоту*. В случае органических поражений — *кокарбоксилазу и АТФ*. При резко выраженных аллергических явлениях, общем тяжелом состоянии больного, особенно при миокардите, пневмонии, менингоэнцефалите, назначают *преднизолон* (до 3 мг / кг массы тела в сутки). При отсутствии тиабендазола лечение проводят преднизолоном в больших дозах с постепенным снижением в течение 3 недель.

Эпидемиология и профилактика. Основной резервуар трихинеллеза — дикие плотоядные и всеядные животные, среди которых трихинеллез распространен повсеместно. Наиболее часто эта инфекция встречается в Белоруссии, в ряде областей Украины. Заражаются трихинеллезом при употреблении в пищу инвазированного свиного мяса, сала, а также зараженного мяса диких животных.

Важной задачей профилактики трихинеллеза является обязательное проведение трихинеллоскопии каждой свиной туши и уничтожение инвазированного мяса. Личная профилактика заболевания трихинеллезом состоит в том, чтобы употреблять в пищу только проверенное мясо свиней и диких животных. Если мясо не проверено на трихинеллез, его нужно долго варить. Все существующие методы соления, копчения не гарантируют уничтожения трихинелл в глубоких слоях (варка и жарение в течение 2,5 ч приводит к гибели паразита в толще мяса только до 8 см). Таким образом, в пищу можно употреблять мясо (свиное и диких животных), проверенное на трихинеллез, в противном случае всегда есть риск заражения.

ГИМЕНОЛЕПИДОЗ

Этиология. Гименолепидоз — инвазия ленточным гельминтом, карликовым цепнем (*Hymenolepis nana*). У детей могут встречаться и другие тениидозы, тениаринхоз (бычий цепень), тениоз (свиной цепень).

Карликовый цепень — небольшая цестода длиной 2—5 см, снабженная головкой с четырьмя присосками и короной мелких крючьев. Тело паразита полупрозрачно и состоит из многих мелких члеников. Основным хозяином карликового цепня является человек, который инфицируется при заглатывании его яиц. Последние проникают в тонкий отдел кишечника. Здесь онкосфера освобождается из яйца, внедряется в ворсинку тонкой кишки. Через 6—8 суток при разрушении ворсинок цистицеркоид выпадает в просвет кишок, фиксируется к слизистой оболочке и через 2 недели развивается во взрослого паразита. Длительность паразитирования одной особи — до 2 месяцев, однако карликовый цепень паразитирует в сотнях и тысячах экземпляров, так как обладает способностью аутосуперинвазии — повторного заражения при инвазии онкосферами, которые освободились из яиц, вышедших в просвет кишок при разрушении зрелых члеников в отличие от заражения извне в результате проглатывания яиц. Внутреннее заражение происходит в ослабленном организме с низким суперинвазионным иммунитетом, на фоне гиповитаминозов, при длительных анемических состояниях, токсикозах и пр.

Патогенез. Развитие гименолепидоза имеет тканевую и кишечную фазы. Во время тканевой фазы карликовый цепень разрушает ворсинки, раздражает нервные рецепторы слизистой оболочки тонкой кишки, приводя к возникновению висцеро-висцеральных патологических рефлексов, а затем к нарушению функции печени, желудка и других органов. В поврежденную слизистую оболочку легко внедряется вторичная микробная флора, и в тонком кишечнике развивается воспалительный процесс. Продукты жизнедеятельности личинок, самих гельминтов, а также продукты распада тканей хозяина аллергически и токсически воздействуют на организм ребенка, что выражается в эозинофилии, аллергических кожных высыпаниях, астматическом состоянии.

Клиническая картина. Для гименолепидоза характерны тупые, ноющие периодические боли в животе, неустойчивый или жидкий стул. Аппетит, как правило, понижен, беспокоят тошнота, рвота. Отмечается также общая слабость. В результате длительных поносов нарушается питание ребенка. Появляется нервная симптоматика: раздражительность, возбужденность, ослабление памяти, судорожные приступы. У ряда больных нарушается функциональное состояние желудка, печени, кишечника. Могут быть выражены анемия, лейкопения.

Лечение. Предусматривается цикличность лечения гименолепидоза с интервалами 4—6 дней. В зависимости от степени инвазивности применяют курсы лечения *фенасалом*: 2 дня с 4-дневным перерывом, до 7 курсов; 4 дня с 4-дневным перерывом, 2 курса и др. Фенасал назначают дробно 4 раза в сутки: в 8, 17, 19 и 21 ч в разовых дозах: детям 2—5 лет — 0,25 г; 6—12 лет — 0,4 г; 13—15 лет — 0,5 г. Прием пищи в 9, 12, 16 и 18 ч. *Желчегонные (аллохол, холензим)* принимают через 40 мин после еды. Контроль за качеством лечения проводят копроовоскопическим обследованием каждые две недели первые 2 месяца и в последующие 4 месяца — 1 раз в месяц.

Эпидемиология и профилактика. Гименолепидозом чаще болеют дети. Очаги этой инфекции формируются в детских дошкольных коллективах. Эта контактная инвазия распространена повсеместно, но чаще

встречается в теплых сухих климатических зонах. Факторы передачи — грязные руки, пищевые продукты, предметы обихода. Мухи являются механическими переносчиками яиц гельминтов.

Профилактика включает строгое соблюдение правил личной гигиены, санитарно-гигиенического режима в очаге, необходимости лечения энтеробиоза, способствующего загрязнению рук яйцами гельминтов. В детских коллективах необходимо проводить дегельминтизацию детей, больных гименолепидозом. Главные общесанитарные мероприятия — соблюдение чистоты, обработка горшков, стульчаков, дверных ручек, игрушек первомуром. Резиновые игрушки и все предметы следует обдавать крутым кипятком, так как яйца цепня от него моментально гибнут. Следует предусматривать также беседы с родителями и персоналом детских учреждений, повышать их знания по контактными инвазиям, воспитывать гигиенические навыки у детей.

ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Лучевая болезнь развивается в результате воздействия на организм человека ионизирующего излучения в дозах, превышающих допустимые. В зависимости от дозы и характера воздействия (однократное массивное или длительное повторное в относительно малых дозах) различают острую и хроническую лучевую болезнь.

В нашей стране лучевую болезнь у человека впервые описали А. К. Гуськова и Г. Д. Байсоголов в 1955 г., в гематологическом руководстве — И. А. Кассирский (1970), затем А. И. Воробьев (1985).

ОСТРАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Острая лучевая болезнь развивается при однократном массивном воздействии ионизирующего излучения. Патогенез лучевого поражения организма сложен. Ионизирующая радиация оказывает на организм прежде всего физическое воздействие, сменяющееся затем физико-химическими и биохимическими реакциями, в результате которых наступают временные или стойкие длительные нарушения функции и структуры определенных групп клеток, органов, всего организма. Нарушается обмен веществ на клеточном уровне (анаэробный гликолиз, трикарбоновый цикл Кребса, окислительное фосфорилирование, механизмы синтеза нуклеиновых кислот, белков, ферментов). Радиационная энергия неодинаково поглощается компонентами клетки. В результате ионизации и возбуждения молекул воды и органических соединений в присутствии кислорода возникают первичные свободные радикалы, которые будучи активными окислителями дают начало

каскадно протекающим реакциям. Очень высокой лучевой чувствительностью отличается синтез ДНК, с которым связаны процессы образования хромосом, синтеза белка и воспроизведение ДНК в клетке. Вследствие повреждения носителей наследственной информации (генов) повреждается не только облученная клетка, но и ее дочерние клетки. Ответственным звеном, которое вовлекается в цепь реакций живой клетки на воздействие радиации, является *активность ферментных систем* — рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, фосфатазы, энзимов, гидролизующих мукополисахариды. Деблокирование и активирование ферментов ведет к дальнейшему энзимному распаду высокополимерных структур ДНК, РНК, мукополисахаридов, фосфолипидов и липопротеидов. Создается метаболический хаос во всех органеллах клетки — своеобразный биохимический путь усиления радиационного поражения.

Международный комитет радиационной защиты (МКРЗ, 1966) рекомендует считать, что даже самые малые уровни облучения (менее 0,1 Гр) влекут за собой пропорционально малую опасность злокачественного выхода. Согласно Д. П. Осанову, И. А. Лихтареву (1977), внутреннее облучение опаснее внешнего в результате уменьшения расстояния между излучателями и облучаемыми тканями и увеличения времени облучения. Безвредные при внешнем облучении α -и β -излучатели особо опасны при внутреннем.

Клиническая картина. Проявления острой лучевой болезни подразделяют на: 1) период первичной реакции; 2) период разгара и 3) период восстановления (А. И. Воробьев, 1985). Эти периоды зависят от дозовых воздействий радиации.

Для первичной реакции характерны рвота, общая слабость, головная боль, повышение температуры тела, гиперемия кожи, инъекция склер. В зависимости от поглощенной дозы радиации эти симптомы могут быть выражены в меньшей или большей степени. Со стороны крови в первые часы после облучения отмечается нейтрофильный лейкоцитоз без омоложения в формуле, затем уровень лейкоцитов снижается за счет расходования костномозгового гранулоцитарного резерва, состоящего преимущественно из устойчивых к облучению палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. При больших дозах воздействия на организм к концу второй недели уровень лейкоцитов становится минимальным, что позво-

ляет судить о величине дозы. Примерно так же, как лейкоциты, ведут себя ретикулоциты и тромбоциты.

Переход к *периоду разгара* в отдельных тканях происходит в различные сроки, что связывают с длительностью митотического цикла и неодинаковой радиочувствительностью клеток. Продолжительность периода выраженных клинических проявлений (разгара) около 2—3 недель. К концу этого периода появляются признаки регенерации костного мозга. При очень больших дозах облучения (с резким уменьшением стволовых клеток) большой погибает.

В разгаре острой лучевой болезни преобладают костномозговой синдром с выраженными геморрагическими проявлениями и инфекционные осложнения. Снижение клеток периферической крови переходит в глубокий агранулоцитоз с тромбоцитопенией, нарастающей анемией с исчезновением ретикулоцитов. В зависимости от реактивности организма могут преобладать костномозговой, кишечный, токсический, нервный синдромы, сила проявлений которых зависит от поглощенной дозы радиации.

В аварийных ситуациях возможно облучение отдельных органов, тогда преобладают признаки их поражения. Лучевой дерматит протекает с развитием эритемы, отека, пузырей и язв, которые при выздоровлении больного могут рубцеваться, на месте ожогов остаются уплотнение подкожной клетчатки, атрофичная кожа с проявлениями шелушения, пигментации, легко ранимая, склонная к образованию вторичных изъязвлений. При облучении ротовой полости (до развития агранулоцитоза) появляются сухость во рту, отек слизистой оболочки, изъязвления. Агранулоцитоз усугубляет поражение слизистых оболочек. При высоких дозах облучения развиваются лучевой эзофагит, гастрит, энтерит с болями в животе, вздутием и плеском, поносом, гипертермией. Поражение толстого кишечника может сопровождаться тенезмами. Лучевой гепатит протекает с желтухой, невысокой гипербилирубинемией и очень высокими показателями трансаминаз.

Токсический синдром (токсемия) сочетается с кишечным — жидкий стул, лихорадка, обезвоживание, инфекционные осложнения. Развиваются тяжелая интоксикация и гемодинамические нарушения: слабость, тахикардия, артериальная гипотензия, олигурия, азотемия, общемозговые расстройства. Нервный синдром выражается коллапсом непосредственно после облучения в очень больших дозах. Возникают изнуряющая рвота и понос с

тенезмами. В дальнейшем развивается отек мозга, при котором больной погибает.

Лечение. Терапевтические мероприятия при острой лучевой болезни проводятся соответственно ее периодам (А. И. Воробьев, 1985). Один из первых симптомов первичной реакции — рвоту — устраняют, применяя *церукал* внутрь или внутривенно, назначая *раствор дроперидола* внутримышечно, *раствор атропина* подкожно.

Для устранения обезвоживания, создания нормального осмотического давления в интерстициальном пространстве как меры профилактики нарушений водно-электролитного баланса в организме инфузионную терапию начинают с введения электролитных растворов. Дефицит внеклеточной жидкости ликвидируется введением простых солевых растворов (изотонический раствор натрия хлорида).

В целях дезинтоксикации и предотвращения ДВС-синдрома вводят реополиглюкин, свежезамороженную плазму и гепарин, проводят плазмаферез.

При тяжелой форме лучевой болезни (снижение уровня лейкоцитов до $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее, уровня гранулоцитов до $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже) могут развиваться инфекционные осложнения, первым признаком которых является гипертермия. Организация санитарно-эпидемического режима в палате-изоляторе, куда помещается больной с агранулоцитозом, описана в разделе «Лечение лейкозов и цитопенического синдрома». Ведение больных в палате-изоляторе — это прежде всего борьба с экзогенной инфекцией. Для подавления эндогенной флоры проводят санацию желудочно-кишечного тракта неабсорбируемыми антибиотиками, которые следует вводить внутрь и внутривенно при отмене всех внутримышечных инъекций. Антибиотики назначают с первого дня повышения температуры. Эффективен *гентамицин*, применяемый внутривенно и внутрь, по 3 мг / кг массы тела в сутки. Используют также *бисептол* по 0,75 г в сутки, разделенные на 3 приема. Бисептол в больших дозах может вызывать мегалобластную анемию и тромбоцитопению. Для устранения его побочного действия рекомендуют одновременно применять *фолиевую кислоту* в обычных дозах. Назначают бисептол в комбинации с антибиотиками: бисептол до 3 г в сутки, полимиксин В по 0,4 г и амфотерицин В по 2 г внутрь 3—4 раза в сутки (взрослым). Для более полной санации желудочно-кишечного тракта рекомендуют стерилизовать пищу.

Проявления начавшихся инфекционных осложнений —

это абсцессы, пневмония, флебиты, связанные с катетеризацией вен, ангина, некротическая энтеропатия. Если возбудитель очаговой инфекции и септицемии не установлен, назначают антибиотики широкого спектра действия эмпирически по схемам: *пенициллин* до 20 млн ЕД и *стрептомицин* до 1 г в сутки; *канамицин* до 1 г и *ампициллин* до 4 г; *цепорин* до 3 г и *гентамицин* до 160 мг; *рифадин* (*бенемицин*) до 450 мг и *линкомицин* до 2 г в сутки в 2—3 приема внутрь (взрослым).

При неэффективности антибактериальной терапии вводят противогрибковые препараты: *амфотерицин В* 2 г в сутки, *нистатин*, *леворин* в больших дозах (6—10 млн ЕД).

Если возбудитель идентифицирован, проводят направленную на данную флору терапию: вирус герпеса поддается лечению *ацикловиром* по 200 мг (2—4 таблетки в день) или по 250 мг 2—3 раза в день внутривенно капельно; пневмоцистная пневмония купируется *бисептолом* в возрастных дозировках; пневмококковый сепсис требует назначения *пенициллина* в больших дозах (до 20 млн ЕД в сутки внутривенно), а стафилококковая инфекция — группы цефалоспоринов (*цепорин*, *кефзол* или *цефамезин*, *клафоран*, которые назначаются до 6 г в сутки); на кишечную палочку оказывают действие *цепорин* и *гентамицин* (в возрастных дозах); при синегнойном сепсисе назначают *гентамицин* до 240 мг и *карбенициллин* до 30 г в сутки (взрослым).

Любой сепсис, особенно вызванный кишечной палочкой, может осложняться шоком, связанным с эндотоксинемией. В лечении шока необходимы усиление антибактериальной терапии, мероприятия по подъему артериального давления путем быстрого внутривенного капельного введения *реополиглюкина* с *гидрокортизоном* (или *преднизолоном*) в больших дозах. Поддержание достаточного объема циркулирующей жидкости проводится с помощью инфузии альбумина. Улучшение почечного кровотока и функции печени достигается при устранении ДВС-синдрома. Развитие некротической энтеропатии требует немедленного назначения полного голодания, можно разрешить пить только кипяченую воду 1—2 дня. Продолжительность голодания (взрослым больным) определяется временем прекращения признаков энтеропатии, обычно не превышающей 7—10 дней. Выход из голодания занимает примерно такое же время, как и период голодания. В период выхода из голодания рекомендуются сыроватка от простокваши, затем творог, каши, салат из свежей капусты и моркови,

белковый омлет, простокваша. Позже назначают блюда из мясных фаршей, хлеб.

Некротические изъязвления на слизистых оболочках в полости рта, в глотке обрабатываются после взятия мазков на посев 3 % раствором перекиси водорода, 1 % раствором грамицидина, после чего смазывают облепиховым маслом, спиртовой вытяжкой прополиса или другими бактерицидными и дубящими веществами. Рекомендуют полоскания свежим яблочным соком. При развитии молочницы слизистые оболочки полости рта смазывают раствором натрия гидрокарбоната, леворином, бурой с глицерином, нистатиновой мазью.

Слизистые оболочки промежности ежедневно моют с мылом для профилактики инфекции в этой области. При развитии инфекции раневую поверхность промывают раствором фурацилина или грамицидина, накладывают повязку с мазью Вишневского, для обезболивания применяют мазь с календулой, димексидом. Стула добиваются при помощи слабительных средств (ревень, сенна, растительное масло), только не с помощью клизмы (!). При развитии тромбоцитопении и геморрагического синдрома переливают тромбоциты. Возникновение анемического синдрома (снижение уровня гемоглобина до 80 г/л и менее) требует переливания эритроцитарной массы.

После выхода из агранулоцитоза постельный режим у больных острой лучевой болезнью сменяется свободным. Больные выписываются из стационара при условии ликвидации всех проявлений острой лучевой болезни, при уровне лейкоцитов до $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до $100,0\text{—}150,0 \cdot 10^9/\text{л}$. По выздоровлении у лиц, перенесших острую лучевую болезнь, долгие годы может сохраняться астенический синдром. При воздействии радиации в дозе более 3 Гр, больным угрожает катаракта (А. И. Воробьев, 1985; Временная инструкция по лечению острой лучевой болезни. М., 1986).

ХРОНИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Хроническая лучевая болезнь развивается при длительном воздействии ионизирующего излучения в малых дозах, но превышающих допустимые. Различают хроническую лучевую болезнь, возникающую в результате длительного облучения организма внешними источниками радиации и в результате воздействия поступивших в организм радио-

активных изотопов, может быть смешанное воздействие.

Хроническая лучевая болезнь — это большое разнообразие клинических синдромов, зависящих от равномерного или неравномерного распределения радионуклидов в организме, равномерного или локального внешнего облучения, от приспособительных адаптивных и восстановительных реакций организма. В первую очередь наблюдаются признаки функциональной недостаточности, а затем и структурного поражения наиболее радиочувствительных клеток, органов и систем.

В клеточной системе в ответ на воздействие инкорпорированных радионуклидов первоначальная неустойчивость показателей крови (лейкоцитоз, тромбоцитоз, ретикулоцитоз) сменяется уменьшением общего числа лейкоцитов или отдельных составных компонентов периферической крови. Отмечены морфологические изменения в лимфоцитах у лиц, работающих на циклотронах и подвергающихся воздействию малых доз ионизирующей радиации. Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови называют чувствительным «биологическим индикатором» при воздействии ионизирующих излучений на лимфопоз и лимфоциты в организме человека (М. Jagram et al., 1952; Г. И. Козинец, 1974).

По радиочувствительности лимфоциты превосходят клетки миелоидного ряда. Однако развившаяся лимфоцитопения и другие гематологические отклонения могут быть информативными только в сопоставлении с аналогичными результатами предыдущих исследований и в динамике. Так, уровень лейкоцитов $3,8 \cdot 10^9/\text{л}$ или $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ после предполагаемого облучения может вызвать тревогу, в то же время сопоставление этих данных с предыдущими показателями не дают оснований для опасений.

По данным ВОЗ, нормальное количество лейкоцитов находится в пределах $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ — $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Число лимфоцитов крови в норме составляет $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ — $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофильных гранулоцитов — $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ — $8,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (Радиационная гематология, 1974).

Согласно исследованиям Е. Н. Мосягиной, Н. А. Торубаровой, Е. Б. Владимирской (1981), состав периферической крови у детей отличается по возрасту: колебания числа лейкоцитов при рождении составляют $10,0$ — $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$, среднее $20 \cdot 10^9/\text{л}$; в 2 недели $9,0$ — $12,0 \cdot 10^9/\text{л}$, среднее $10,5 \cdot 10^9/\text{л}$; 1 год — 8 лет — $5,0$ —

12,0 · 10⁹/л, 8—14 лет — 4,5—11,0 · 10⁹/л. (см. табл. 3).

Абсолютное количество лимфоцитов колеблется у детей 1—8 лет в пределах 2,5—9 · 10⁹/л, 8—14 лет 1,5—4,5 · 10⁹/л, нейтрофилов — соответственно указанным возрастным группам 2—7,0 · 10⁹/л и 2,5—7,0 · 10⁹/л.

Таким образом, у детей до 8 лет нижней границей лимфоцитов является 2,5 · 10⁹/л, в 8—14 лет — 1,5 · 10⁹/л и гранулоцитов соответственно 2,0 · 10⁹/л и 2,5 · 10⁹/л. Нарушается физиологическая регенерация прежде всего лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков костного мозга. Продолжение воздействия ионизирующего излучения в повышенных дозах вызывает поражение красного ростка с развитием анемии. Происходит нарушение и извращение регенерации, задерживается дифференцировка и созревание клеток, что может быть охарактеризовано как своеобразный миелодиспластический синдром. Особенностью влияния ионизирующего излучения является высокая онкогенная способность при мутагенном действии и подавлении иммунитета. Уменьшение или прекращение действия радиации в повышенных дозах на костный мозг сопряжено с выраженными процессами регенерации, что также таит в себе опасность перехода к патологической регенерации (развитию миелолейкоза, других гемобластозов).

Кровообращение и сердечная деятельность при общем длительном облучении в малых дозах относительно рано начинают страдать нервно-регуляторными нарушениями, сменяющимися в дальнейшем недостаточностью региональной гемодинамики; снижением артериального давления, расширением границ сердца, приглушением сердечных тонов, изменениями на ЭКГ, указывающими на развитие нерезких диффузных поражений миокарда (А. К. Гуськова, Г. Д. Байсоголов, 1971).

Нарушения в нервной системе при длительном облучении сказываются в регуляторных сдвигах всей сферы вегетативно-сосудистой иннервации, развитием астенического синдрома. Развитие астении происходит исподволь по мере продолжения воздействия ионизирующей радиации: вялость, нарушение сна, повышенная раздражительность, стойкие головные боли. Желудочно-кишечный тракт в ответ на сравнительно небольшое облучение выдает переходящие сдвиги в ферментативной и секреторной функции, сменяющиеся затем стойким угнетением секреции, что клинически выражается в потере аппетита, уменьшении массы тела.

Избирательная концентрация радионуклидов в отдельных органах (эндокринная система, легкие, почки, печень, костные структуры и костный мозг, ЦНС) приводит к их поражению в виде неспецифических воспалений, склероза, некрозов, опухолей.

Лечение хронической лучевой болезни проводится соответственно проявлениям клинических синдромов. При внешнем облучении прежде всего необходимо устранить (прекратить) переоблучение и создать оптимальные условия, способствующие восстановительным процессам. Внутреннее облучение попавшими в организм в избыточных концентрациях радионуклидами также требует прекращения дальнейшего их поступления. Для ускорения выведения из организма избыточно инкорпорированных радионуклидов проводят механическое удаление их (промывание желудка, очистительные клизмы, применение мочегонных и потогонных средств, сорбентов-комплексобразователей, избирательно выводящих из организма попавшие радионуклиды). Своевременно принятые меры могут предотвратить развитие хронической лучевой болезни.

Многолетние наблюдения за состоянием здоровья людей, в том числе детей, переживших атомные бомбардировки в Японии, а также облученных высокими дозами в результате аварий, показали, что в организме облученных после острой и хронической лучевой болезни не наступает полного восстановления. Спустя много лет наблюдаются отдельные симптомы и синдромы, объединяемые в понятие отдаленных последствий. Часты симптомы со стороны центральной нервной системы, повышена склонность к инфекционным болезням, геморрагиям, аллергии, остаются изменения на коже, выпадение волос. Злокачественные новообразования являются наиболее опасным следствием воздействия небольших доз ионизирующего излучения. Хромосомные aberrации в стимулированных лимфоцитах крови могут быть обнаружены через весьма длительные периоды времени. Это и непосредственные повреждения клетки, и aberrации, связанные с митозом, проявляющиеся у дочерних поколений.

Изучение хромосомных нарушений в лимфоцитах помогает установить конкретную лучевую природу аплазии, лейкоза, субклинические лучевые эффекты, получить информацию для отдаленного прогноза (Руководство по радиационной гематологии, 1974).

В мирное время опасность лучевого повреждения организма связана с диагностическими и терапевтическими процедурами. На первом месте стоит рентгенодиагностика. В наши дни детей еще часто подвергают рентгеновским исследованиям. Врачи-педиатры, рентгенологи, радиологи должны тщательно продумывать показания к таким исследованиям и отменять их, если нет достаточного клинического обоснования. Все доводы об отсутствии последствий облучения у детей, подвергавшихся рентгенологическим исследованиям, необоснованны, можно оперировать только статистическими понятиями (И. Х. Рабкин и др., 1985). Научный комитет по действию атомной радиации (НКДАР) при ООН сообщает, что самое минимальное радиационное воздействие обладает биологическим эффектом, в частности радиационным канцерогенезом.

Следует внедрять и пользоваться новыми методами диагностики: ультразвуковыми, эндоскопическими и прочими, оставив рентгенологические как крайний вариант, для экстремальных ситуаций, главным образом в онкологических и хирургических стационарах.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамов М. Г. Гематологический атлас.— М., 1985.
- Аграненко В. А., Скачилова Н. Н. Гемотранфузионные реакции и осложнения.— М., 1986.
- Алексеев Н. А., Воронцов И. М. Лейкозы у детей.— Л., 1979.
- Альпидовский В. К. Синдром тропической спленомегалии // Тер. архив.— 1982.— № 8.— С. 150—153.
- Анемии у детей / Под ред. проф. В. И. Калиничевой — Л., 1978.
- Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза.— Томск, 1980.
- Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы.— М., 1980.
- Бибешко В. Г. Морфологические и структурные изменения костной ткани при остром лейкозе у детей // Вопросы трансфузиологии и гематологии в педиатрической практике.— Баку, 1977.— Ч. 2.
- Бисярина В. П., Казакова Л. М. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста.— М., 1979.
- Божков Л. К. Физиология и патология недоношенного ребенка: Пер. с болг.— Минск, 1983.
- Большакова А. М. Фототерапия гипербилирубинемии у недоношенных детей // Вопросы охраны материнства и детства.— 1982.— № 1.— С. 4—9.
- Бондарь Э. А. Клиническая гепатология.— М., 1979.

- Брянцева-Шкирина В. В.* Анемия детей, посещающих ясли // Вопросы трансфузиологии и гематологии в педиатрической практике.— Баку, 1977.— Ч. 1.
- Владимирская Е. Б., Кошель И. В., Курмашов В. И.* Кинетические аспекты химиотерапии острого лейкоза у детей // Пробл. гематологии и переливания крови.— 1972.— № 2.
- Владимирская Е. Б., Торубарова Н. А.* Острые лейкозы и гипоплазии кроветворения у детей.— М., 1985.
- Волкова Л. С.* Иммунобиологические взаимоотношения организмов матери и плода.— М., 1970.
- Воробьев А. И.* Лейкемоидные реакции.— М., 1978.
- Воробьев А. И.* Нормальное кроветворение и номенклатура клеток крови.— М., 1978.
- Воробьев А. И.* Цитостатическая болезнь // Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева.— М., 1985.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д.* Лимфоцитоз селезенки и классификация лимфоцитом // Тер. архив.— 1982.— № 8.— С. 8—14.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., Андреева Н. Е., Демидова А. В.* Терапия некоторых гемобластозов.— М., 1983.
- Временная инструкция по лечению острой лучевой болезни.*— М., 1986.
- Гаврюшов В. В., Митрофанова Г. П., Ефимов М. С.* Клиника, диагностика и лечение желтух у новорожденных детей.— М., 1982.
- Гастроэнтерология детского возраста* / Под ред. В. А. Таболина.— М., 1982.
- Гематология детского возраста с атласом миелограмм* / Под ред. Б. Я. Резника.— Киев, 1974.
- Гемоглобинопатии в детском возрасте* / Н. И. Лопатина, О. Ф. Тарасова, Л. А. Данилова, А. Л. Соловьева // Избранные лекции по тропическим заболеваниям у детей.— Л., 1982.— С. 66—73.
- Гуськова А. К., Байсоголов Г. Д.* Лучевая болезнь человека.— М., 1971.
- Диагностика и лечение лейкозов у детей: Метод. рекомендации* / Л. А. Махонова, С. А. Маякова, Е. И. Моисеенко и др.— М., 1986.
- Заболееваемость лейкозами и лимфомами населения СССР* / Под ред. М. П. Хохловой.— М., 1977.
- Земскова В. И.* Результаты применения цикловой полихимиотерапии в программном лечении больных Х-гистиоцитозом // Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований кроветворной и лимфатической тканей у детей / Тез. докл. симпози. (24—25 нояб. 1983 г.).— М., 1983.— С. 106—108.
- Иванов Е. П.* Клиническая интерпретация коагулограмм и гемостазиограмм.— Минск, 1981.
- Иванов Е. П.* Диагностика нарушений гемостаза.— Минск, 1983.
- Иванов Е. П., Иванова Н. С.* Клинико-лабораторная диагностика ДВС и синдромов, им обусловленных / Лабораторная диагностика неотложных состояний.— М., 1986.
- Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., Ермильченко Г. В.* Гемолитические анемии.— М., 1975.
- Идельсон Л. И.* Тромбоцитопении // Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева.— М., 1985.
- Идельсон Л. И.* Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные анемии) // Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева.— М., 1985.
- Идельсон Л. И.* Апластические анемии.— М., 1985.
- Калиничева В. И.* В₁₂ (фолиево)-дефицитные анемии // Анемии у детей / Под ред. проф. В. И. Калиничевой — Л., 1978.

- Кисляк Н. С., Ленская Р. В.* Клетки крови у детей в норме и патологии.— М., 1978.
- Кисляк Н. С., Махонова Л. А., Ивановская Т. Б.* Клиническое течение и лечение острого лейкоза у детей.— М., 1972.
- Классификация важнейших заболеваний и некоторых синдромов у детей*/Под ред. проф. В. И. Калиничевой.— Л., 1983.
- Клинико-гематологические особенности лейкомоидных реакций у детей*/М. П. Павлова, И. П. Емельянова, О. В. Алейникова и др.//Здравоохранение Белоруссии.— 1984.— № 8.— С. 27—32.
- Клиническая педиатрия*: В 2 т.— София, 1983.— Т. 2.
- Ковалева Л. Г.* Острые лейкозы.— М., 1978.
- Колб В. Г., Камышников В. С.* Справочник по клинической химии.— Минск, 1982.
- Кошель И. В., Пугачев А. Г., Торубарова Н. А. и др.* К вопросу об эффективности спленэктомии при тяжелых формах гипоплазии кроветворения у детей//Пробл. гематологии.— 1980.— № 6.— С. 7—9.
- Кувшинников В. А. и др.* Особенности нарушений пищеварения при остром лейкозе у детей и необходимость их коррекции в лечении//Тез. докл. V съезда педиатров БССР.— Гродно, 1987.
- Кузник Б. И., Скипетров В. П.* Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз.— М., 1974.
- Курмашов В. И.* Лечение экстрамедуллярных рецидивов острого лейкоза у детей//Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований кроветворной и лимфатической тканей у детей.— М., 1983.
- Левицкая С. В.* Железодефицитные анемии у детей.— М., 1982.
- Лопухин Ю. М., Молоденков М. Н.* Гемосорбция.— М., 1978.
- Лейкемоидные реакции в клинике внутренних болезней*/Н. С. Петров, В. П. Дыгин, С. М. Калуженко и др.//Тер. архив.— 1975.— № 6.
- Махонова Л. А.* Диагностика и лечение злокачественных новообразований кроветворной и лимфатической тканей у детей на современном этапе//Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований кроветворной и лимфатической тканей у детей.— М., 1983. С. 5—9.
- Маякова С. А.* Роль консолидации в программном лечении острого лимфобластного лейкоза у детей//Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований кроветворной и лимфатической тканей у детей.— М., 1983.
- Методические разработки к лекции по лечению острых лейкозов* (подготовили А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант).— М., 1987.
- Морозова В. Т.* Лейкемоидные реакции.— М., 1976.
- Мослягина Е. Н., Торубарова Н. А., Владимирская Е. Б.* Болезни крови у детей: Атлас.— М., 1981.
- Наследственные анемии и гемоглобинопатии*/Под ред. Ю. Н. Токарева.— М., 1983.
- Органы полости рта при болезнях крови*/В. М. Уваров, М. К. Русак, В. И. Калинина и др.— Л., 1975.
- Павлова М. П.* Лейкозы у детей. Клинико-радиологические исследования.— Минск, 1981.
- Папаян А. В., Шабалов Н. П.* Геморрагические диатезы у детей.— М., 1982.
- Паразитарные болезни человека*/В. А. Булгаков, Л. И. Оганов, Е. А. Шабловская и др.— М., 1984.
- Переводчикова И. И.* Клиническая химиотерапия опухолевых заболеваний.— М., 1976.

- Персианинов Л. С., Сидельникова В. М., Елизарова И. П.* Гемолитическая болезнь плода и новорожденного.— М., 1981.
- Петренко Л. И., Крючков М. И.* Ошибки и трудности диагностики лимфоцитом // Тер. архив.— 1982.— № 8.— С. 154—156.
- Рабкин И. Х., Ставицкий Р. В., Блинов Н. Н., Васильев Ю. Д.* Тканевые дозы при рентгенологических исследованиях.— М., 1985.
- Рекомендации к массовому выявлению железодефицитных состояний и «гемоглиновому» оздоровлению детского населения Белоруссии/ М. П. Павлова, В. А. Кувшинников, О. В. Алейникова и др.— Минск, 1983.*
- Рейзис А. Р., Стулов А. П., Миронов С. П.* Дифференциальная диагностика вирусного гепатита и подпеченочных желтух у детей старше 1 года // Педиатрия.— 1984.— № 10.— С. 43—47.
- Рощина Г. А., Михайлова В. С., Гурова В. Д.* Диагностика и неотложная помощь при гемолитической болезни новорожденных // Специализированная и неотложная помощь в педиатрии.— Воронеж, 1982.
- Руководство по гематологии/ Под ред. А. И. Воробьева, Ю. И. Лорие.— М., 1979.*
- Руководство по гематологии/ Под ред. А. И. Воробьева.— М., 1985.*
- Руководство по радиационной гематологии: Пер. с англ.— М., 1974.*
- Рябов С. И.* Основы физиологии и патологии эритропоэза.— М., 1971.
- Справочник по переливанию крови и кровезаменителей.— М., 1982.*
- Справочник практического врача/ Под ред. А. И. Воробьева.— М., 1981.*
- Султанова Г. Ф.* Дефицитные анемии у детей.— Чебоксары, 1982.
- Сумакова Г. Ф.* Баланс железа у недоношенных // Педиатрия.— 1968.— № 10.— С. 40—43.
- Терехов Н. Т.* Переливание крови и кровезаменителей.— Киев, 1979.
- Уиллоуби М. Л.* Детская гематология: Пер. с англ.— М., 1981.
- Улащик В. С., Чиркин А. А.* Ультразвуковая терапия.— Минск, 1983.
- Файнштейн Ф. Э.* Клиническая гематология.— Ташкент, 1979.
- Файнштейн Ф. Э., Абакулов Е. М., Ковалева Л. Г.* Результаты полихимиотерапии взрослых больных острыми лейкозами // Гематология и трансфузиология.— 1984.— № 11.— С. 3—7.
- Федоровская Н. А.* Показания к назначению андрогенов при апластической анемии // Гематология и трансфузиология.— 1984.— № 6.— С. 6—10.
- Философова М. С.* Эритроцитарная система у детей и подростков // Педиатрия.— 1983.— № 1.— С. 61—62.
- Фермилен Ж., Ферстрате М.* Гемостаз: Пер. с фр.— М., 1984.
- Чувыкин М. Б., Павлова М. П.* Содержание пиридоксаль- и пиридоксаминфосфата в плазме крови и костном мозге детей с острым лейкозом // Педиатрия.— 1987.— № 1.
- Шангутов С. В.* Дефицитная анемия как фактор повышенного риска у детей раннего возраста // Вопросы гематологии и трансфузиологии в педиатрической практике.— Баку, 1977.— Ч. 2.
- Шарабчиев Ю. Т., Фараджева К. Я., Самедов А. С.* Неспецифическая иммунобиологическая реактивность у детей, страдающих гомозиготной талассемией // Пробл. гематологии.— 1973.— № 11.— С. 40—41.
- Шилкин Н. П.* Лейкемоидные реакции у детей, проживающих в условиях тропического климата // Пробл. гематологии.— 1977.— № 7.— С. 52.
- Ярыгин Н. Е., Насонова В. А., Потехина Р. Н.* Системные аллергические васкулиты.— М., 1980.
- Acute myelocytic leukemia/ I. Holland et al. / Arch. Intern. Med.— 1976.— № 12.*

- Aur R., Pinkel D., Hustu O.* Results of stopping therapy during remission in 116 children with acute lymphocytic leukemia//Proc. Am. Assoc. Cancer Res.—1974.— Vol. 15.
- Bernard J., Levy J., Varet B.* Hématologie: In 2 t.— Paris, 1976.
- Beutler E.* Hemolytic anemia in disorders of red cell metabolism: Plenum Medical Book Company.— New York, 1978.
- Bunn H. G.* Human hemoglobins.— Philadelphia. W. B. Saunders Company, 1977.
- Burns B. F., Evans W. K.* Tumours of the Mononuclear Phagocyte System: a Review of Clinical and Pathological Features//J. Hematol.— 1982.
- Chanarin I.* Management of Megaloblastic Anaemia in the Very Young// Brit. J. Haematol.— 1983.— № 1.
- Chemotherapy of leukemia L 1210 in mice with 1-D-arabinosyl-cytosine hydrochloride/I. Kline et al.* //Cancer. Res.— 1966.— Bd. 21.
- Clarkson B, Frei J.* Changing concepts of treatment in acute leukemia.— Med. Clin. J. Amer., 1971.— Vol. 55.
- Dallman P. R., Beutler E., Tinch C. A.* Effect of iron deficiency exclusive of anaemia//Brit. J. Haemat.—1978.— Vol. 40.
- Farber B. et al.* Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin)//New England J. Med.— 1948.— № 23.
- Frei E.* Combination cancer therapy presidential address//Cancer Res.— 1972.— Vol. 32.
- Gastrointestinal function in iron deficiency states in children/S. Ghosh, S. Daga, D. Kasthri et al.*//Amer J. Dis. childh.— 1972.— Vol. 123.
- Hanada T., Abe T., Fukao K. et al.* Severe Aplastic Anaemia Treated with Anti-Lymphocyte Globulin//Scand. Haematol.— 1982.— Vol. 29.— № 2.
- Holland J. F., Gliedewell O.* Chemotherapy of acute lymphocytic leukemia of childhood//Cancer (Philad.).— 1972.— Vol. 30.
- Marmon A. M.* The Autoimmune Myelopathies//Acta haematol. (Basel).— 1983.— Vol. 69.— № 2.
- Nilsson I. M.* Management of haemophilia in Sweden//Thromb. Haemost.— 1976.— Vol. 35.
- Patterns of oxidative hemolysis in normal and G-6-PD-deficient erythrocytes/de A. Flora et al.* //Proceeding of the 9-th International cells.— Berlin, 1980.
- Pollitt E., Leibel R. L.* Iron deficiency and behavior//J. Pediat.— 1976.— Vol. 88.
- Prevention of central nervous system leukemia by irradiation/H. O. Hustu et al.*//Cancer.— 1973.— Vol. 32.— № 3.
- Rosenthal D. S., Moloney W. C.* The treatment of acute granulocytic leukemia in adult/New Engl. J. med.— 1972.—Vol. 286.
- Sarna G., Omine M., Perry S.* Cytokinetic characterization of human acute leukemia before and after treatment//Blood.— 1973.— Vol. 42.
- Segaloff A.* Summary of informal discussions on the relationship and importance of steroid in chemotherapy//Cancer Res.— 1963.— Vol. 23.— № 8.
- Shinton P.* Preleukaemic syndrome and marrow hypoplasia//Brit. med. J.— 1974.— Vol. 1.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Агранулоциты** 11
- Анемия(и) апластические** 18, 46
- Блекфена — Даймонда 51
 - витамин-В₁₂-дефицитная 37
 - гемолитические 54
 - железodefицитная 19
 - — ,редкие формы 30
 - серповидноклеточная 85
 - Фанкони 50
 - фолиево-дефицитная 44
 - Эстрена — Дамешека 51
- Атрансферринемия** 32
- Болезнь(и) Виллебранда** 138
- гемолитическая новорожденных 71
 - геморрагическая новорожденных 133
 - Гланцманна 143
 - Гоше 226
 - Кули (талассемия) 80
 - Леттерера — Сиве 222
 - лучевая 255
 - Минковского — Шоффара (семейный микросфероцитоз) 59
 - Мошкович 167, 170
 - накопления 224
 - Ниманна — Пика 225
 - Таратынова (эозинофильная гранулема) 222
 - Хенда — Шюллера — Крисчена 222
 - Юргенса 137
- Васкулит геморрагический** 144
- Всасывание витамина В₁₂** 41
- железа 24
- Гельминтозы** 242
- Гематосаркомы, классификация** 174
- Гемобластозы** 173
- Гемоглобинопатии** 78
- Гемостаз** 99
- Гемофилия** 127
- Гистиоцитозы Х** 221
- Действие побочное противоопухолевых препаратов** 212
- Дефицит железа алиментарный** 22
- — при кровопотерях 23, 30, 31
 - — — синдроме малой абсорбции 23, 32
 - — — снижении активности гемсодержащих ферментов 26
 - — — хронической гнойноочаговой инфекции 23
 - — , связанный с акселерацией 30
 - — латентный (скрытый) 28
- Диатезы геморрагические, классификация** 107, 108
- Дивертикул Меккеля** 30
- Дозы препаратов железа** 35
- Желтуха(и)** 91, 94
- гемолитические надпеченочные 98
 - конъюгационная 95
 - механическая подпеченочная 98
 - печеночные 98
 - транзиторная негемолитическая новорожденных 96
 - физиологическая новорожденных 95
- Иммунитет клеточный при железodefицитной анемии** 26
- Ингибиторы свертывания крови** 107
- Интерпретация гемостазиограммы клиническая** 112
- Интоксикация билирубиновая** 74
- Кисты перекручивание** 158
- Клетки костного мозга** 10
- Костный мозг при анемии(ях) апластических** 9, 52
- — — В₁₂-дефицитной, фолиево-дефицитной 42

- — — — гемолитических 70
- — — — железodefицитной 34
- — — лейкомоидных реакциях 236
- — — лейкозах острых 186
- — — тромбоцитопенической пурпуре 124
- — — хроническом миелолейкозе 219
- Кривая Прайс-Джонса 59
- Криз апластический 83, 88
 - гемолитический 88
 - секвестрационный 89
- Кровь периферическая у плода 15
 - — в дальнейшем онтогенезе 16
- Кроветворение, схема 8
 - , теории 7
 - , этапы 5
- Кровопотери из желудочно-кишечного тракта 30, 31
- Кровоточивость при ДВС-синдроме 166
- Лейкоз(ы) острые, диагностика 174, 182
 - — , классификация 176
 - , лечение 193
 - хронический миелоидный 215
- Лекарства, потенциально опасные для лиц с недостаточностью активности Г-6-ФД в эритроцитах 68
- Лимфаденит(ы) иммунобластный 238
 - реактивные 239
- Лимфоцитомы 228
- Механизмы гемостаза 104
- Миелограмма, определение понятия 13
- Миелолейкоз хронический 218
- Микроокружение, индуцирующее кроветворение 47
- Нарушение синтеза гемоглобина, связанное с дефицитом железа 27
- Овалоцитоз наследственный 63
- Особенности иммуногенеза возрастные 16
- Отмена противолейкозной терапии 215
- Плазма свежемороженая 163
- Плазмаферез 78, 164, 173
- Показатель цветовой 34
- Препараты противолейкозные 193
- Профилактика лучевых поражений у детей 264
 - нейрорлейкоза 205
- Пурпура тромбоцитопеническая 118
- Радиоактивность естественная 47
 - как составной компонент индуцирующего кроветворение микроокружения 47, 48
- Реакции лейкомоидные 229
 - нейтрофильные 234
 - промиелоцитарные 234
 - псевдобластные 233
 - эозинофильные 234
- Резистентность эритроцитов осмотическая 58, 62
- Резус-фактор 72
- Синдром Гассера 170
 - Гудпасчера 31
 - ДВС 165
 - Жильбера 97
 - Криглера—Найяра 96
 - Люеца—Дризколла 97
 - тропической спленомегалии 227
 - цитопенический, лечение 207
- Содержание в продуктах питания витамина В₁₂ 44
 - — — железа 36
 - — — фолиевой кислоты 45
- Сфинголипидозы 225
- Схема свертывания крови 104, 105
- Талассемия 79
- Терапия лейкозов индукционная в ремиссии 206
 - — консолидирующая 205
 - — реиндукционная 207
- Терапия рецидива 207
- Тромбоцитодистрофия макроцитарная Бернара—Сулье 144
- Тромбоцитопатии наследственные и приобретенные 137
- Фибринолиз 106
- Эритроцитоз 238

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Особенности кроветворения и периферической крови у детей	5
Анемии	18
Железодефицитная анемия	19
Мегалобластные (витамин-В-12-фолиево-дефицитная) анемии	37
Апластические анемии	45
Гемолитические анемии	54
Наследственный микросфероцитоз	58
Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз)	63
Дефицит активности Г-6-ФД эритроцитов	66
Гемолитическая болезнь новорожденных	71
Гемоглинопатии	78
Талассемия	79
Серповидноклеточная анемия	85
Желтухи	91
Система гемостаза	99
Геморрагические диатезы	107
Тромбоцитопеническая пурпура	118
Гемофилия	127
Тромбоцитопатии	137
Болезнь Виллебранда	138
Геморрагический васкулит	144
ДВС-синдром	165
Гемобластозы	173
Острые лейкозы	174
Острый лимфобластный лейкоз	184
Лечение острых лейкозов	193
Хронический миелолейкоз	215
Гистиоцитозы Х	221
Болезни накопления	224
Синдром тропической спленомегалии	227
Лейкемоидные реакции	229
Гельминтозы	242
Лучевая болезнь	255
Острая лучевая болезнь	255
Хроническая лучевая болезнь	260
Профилактика лучевых поражений у детей	264
Литература	264
Предметный указатель	269

Производственное (практическое) издание

Павлова Майя Петровна

**РУКОВОДСТВО
ПО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ
БОЛЕЗНЯМ У ДЕТЕЙ**

Заведующий редакцией **В. З. Солоухин**
Редактор **Л. В. Рутковская**
Младший редактор **А. Я. Сыромятникова**
Художник переплета **Л. А. Полещук**
Художественный редактор **В. И. Шелк**
Технический редактор **И. П. Тихонова**
Корректор **Г. В. Вагабова**

ИБ № 2671

Сдано в набор 16.02.88. Подписано в печать 17.10.88.
АТ 12689. Формат 84×108^{1/32}. Бумага книжно-жур-
нальная. Гарнитура литературная. Высокая печать.
Усл. печ. л. 14,28 + 0,42 цв. вкл. Усл. кр.-отт. 15,96.
Уч.-изд. л. 17,44. Тираж 17 000 экз. Заказ 1209.
Цена 1 р. 30 к.

Издательство «Вышэйшая школа» Государственного
комитета БССР по делам издательств, полиграфии
и книжной торговли. 220048, Минск, проспект Ма-
шерава, 11.

Минский ордена Трудового Красного Знамени поли-
графкомбинат МППО им. Я. Коласа. 220005. Минск,
ул. Красная, 23.